

# Прицельный удар по лейкоэмическим клеткам

Медицинская газета №8, 3 февраля 2006  
Беседу вел Тимофей КОЗЛОВ.

Методы генной инженерии в терапии хронического лимфолейкоза позволяют продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество.

Проблема хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) относится к сложнейшим в онкологии. Над созданием препаратов для терапии ХЛЛ трудится огромное количество ученых во всем мире. К удачам и неудачам в этой области приковано внимание средств массовой информации всех видов - от таблоидов до профессиональных изданий. Недавно в России зарегистрирован новый препарат для лечения ХЛЛ - алемтузумаб (Кэмпас). В этой связи в Москве прошла международная рабочая встреча специалистов онкогематологов, посвященная проблеме в целом и различным аспектам применения препарата Кэмпас в терапии ХЛЛ. «МГ» не могла пройти мимо такого события. Перед началом встречи мы попросили ответить на наши вопросы человека, имеющего непосредственное отношение к разработке оптимальных схем применения этого препарата и его клиническим исследованиям, - сотрудника отделения гематологии Университета онкологических и инфекционных заболеваний Кёльна (Германия) д-ра Томаса ЭЛЬТЕРА.

**- Д-р Эльтер, какова мировая статистика распространенности и заболеваемости ХЛЛ?**

- Начиная от Южной Америки и заканчивая Дальним Востоком, мы встречаем случаи хронического лимфолейкоза. В среднем заболеваемость составляет 3-6 случаев на 100 тыс. населения. То есть это достаточно часто встречающаяся патология. Однако статистика говорит о ее неравномерном распространении по регионам мира. В Азии ХЛЛ встречается значительно реже, чем в Европе.

**- Какие цифры характеризуют смертность от ХЛЛ и его рецидивов?**

- Непростой вопрос, ответить на него можно, лишь опираясь на международную рабочую классификацию хронического лимфолейкоза по стадиям. Упрощенно скажем: А - это наиболее легкая стадия, В - средняя, С - самая тяжелая. Продолжительность жизни, соответственно, 10 лет, 6 лет и 2 года. Но это средние цифры. Конечно, бывают случаи, когда пациент со стадией А живет всего 2 года и, наоборот, с тяжелой стадией может прожить до 20 лет. Но ученые идут дальше. Старая классификация уже не во всем удовлетворяет их, поскольку в последние годы в изучении ХЛЛ широко используется цитогенетика и исследования хромосомных мутаций. Сегодня мы знаем: если у пациента выявлена мутация 17p или 11q, продолжительность его жизни будет меньше, а если мутация 13q - больше. Мы также исследуем генетические маркеры на поверхности клеток и иммуноглобулины: выявляем изменения, которые там происходят и, соответственно, определяем, как на них можно воздействовать. Установлено, что при наличии мутаций гена переменных участков тяжелых цепей иммуноглобулина жизнь пациента продлится, и наоборот. Разумеется, все эти факторы влияют на прогноз заболевания. В Германии препаратом первой линии терапии ХЛЛ является флударабин (Флудара). Если при применении флударабина ХЛЛ не поддается лечению или у пациента очень быстро наступает рецидив, то средняя продолжительность жизни в таком случае составляет 10 месяцев. Этот показатель сходен с показателем при остром лейкозе. Можно сказать, ХЛЛ - достаточно активно и агрессивно протекающее заболевание.

**- Пожалуйста, расскажите более подробно, в чем трудности лечения ХЛЛ.**

- Во первых, необходимо принять решение, надо ли вообще активно лечить больного. Некоторые и без терапии проживут столько, сколько прожили бы, не имея заболевания. Во вторых, надо выбрать правильный метод лечения. В одних случаях доктора выбирают «мягкий» вариант терапии, который лучше переносится, но зачастую недостаточно эффективен, в других - решают сразу делать трансплантацию костного мозга, недостаток которой - высокая смертность (30-40%). Таким образом, важно определить, как будет протекать заболевание в дальнейшем, чтобы выработать оптимальную тактику лечения. В Германии для пожилых пациентов мы чаще выбираем «мягкую» терапию, для молодых - более активную с учетом генетических

прогностических факторов. Когда вопрос стоит о выборе первой линии терапии, проблем обычно не возникает: это флударабин в комбинации с теми или иными препаратами. Но если у пациента рецидив и необходимо принять решение, как его лечить дальше, то здесь общего мнения, как правило, нет. Можно опросить пятерых врачей и услышать пять различных ответов. Это большая проблема. Думаю, международные группы ведущих специалистов должны выработать рекомендации общего характера для подобных случаев.

**- Что представляет собой Кэмпас и каков механизм его действия?**

- Алемтузумаб - это генно-инженерное моноклональное антитело. Изначально он был разработан для использования при трансплантации костного мозга. Но при дальнейшем изучении алемтузумаба открылись новые перспективы. Обнаружилось, что он связывается с рецепторами CD52, имеющимися на лейкоэмических клетках, и воздействует на них тремя разными путями. Первый путь - индукция апоптоза, то есть запрограммированной гибели клетки. Второй механизм связан с комплементом - системой сывороточных белков, которая в результате взаимодействия алемтузумаба с рецептором активируется и вызывает повреждение клеточной мембраны и гибель лейкоэмической клетки. При третьем варианте происходят изменения самой лейкоэмической клетки и ее поверхности, после чего клетки - естественные киллеры воспринимают эту измененную клетку как чужеродную, атакуют и уничтожают ее.

**- Какие проблемы терапии ХЛЛ можно решить с помощью алемтузумаба?**

- Одним из показаний для назначения Кэмпаса является рефрактерность заболевания к флударабину, а, как я уже говорил, такие пациенты живут не более 10 месяцев. С помощью нового препарата нам удалось добиться увеличения продолжительности их жизни в 3 раза (в среднем до 30 месяцев). И это уже само по себе решение очень сложной и актуальной проблемы. Кроме того, Кэмпас позволяет элиминировать лейкоэмические клетки до такого уровня, когда уже не только традиционные методы диагностики, но даже самые тонкие (например, ПЦР-диагностика) не определяют болезни.

**- Резонно ожидать, что и у алемтузумаба имеются побочные эффекты. С чем они связаны, как проявляются и можно ли их минимизировать?**

- Рецепторы CD52 находятся на поверхности не только лейкоэмических, но и здоровых (B- и T-) клеток. Таким образом, вместе с больными иммунными клетками алемтузумаб уничтожает и здоровые. Следствием может стать реактивация вирусных инфекций. В 90-е годы прошлого века это представляло большую проблему. Сегодня мы знаем, как проводить профилактику этих негативных последствий терапии, и можем своевременно корректировать их. Во время первых введений препарата Кэмпас могут наблюдаться нежелательные явления, связанные с гибелью множества клеток, в результате чего в кровь попадает большое количество биологически активных веществ, называемых цитокинами. Возникает синдром высвобождения цитокинов, сопровождающийся ознобом, лихорадкой и другими симптомами. Надо сказать, при правильном применении препарата и своевременных профилактических мерах все они обратимы и редко становятся причиной прекращения терапии. На сегодняшний день Кэмпас - самый сильный препарат, который можно использовать в качестве монотерапии при ХЛЛ, что в очередной раз подтверждено в ходе крупного рандомизированного исследования, проведенного норвежской группой по изучению лимфом.

**- Можно ли говорить о полном излечении ХЛЛ при применении алемтузумаба или же речь идет об отдалении рецидивов заболевания?**

- К сожалению, сегодня мы не можем полностью излечить пациентов с хроническим лимфолейкозом, но мы в состоянии продлить их жизнь, существенно улучшив ее качество.