

Иммуноterapia при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей

Информация для родителей — понятно, честно и с заботой о вас и вашем ребёнке

ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ И ОПЕКУНОВ





Что такое иммунотерапия простыми словами

Иммунотерапия — это метод лечения, который помогает собственной иммунной системе организма находить и уничтожать раковые клетки. Это принципиально отличается от химиотерапии.



Иммунитет умеет защищать

Иммунная система умеет находить и уничтожать чужеродные и опасные клетки — это её естественная задача.



Рак «прячется»

Раковые клетки научились обманывать иммунитет — они маскируются, чтобы остаться незамеченными.



Иммунотерапия «включает» защиту

Препараты помогают иммунной системе «увидеть» рак и атаковать его целенаправленно.



Важно: Иммунотерапия — это не химиотерапия! Она не убивает клетки напрямую, а заставляет сам организм бороться с болезнью.

История иммунотерапии: как всё начиналось

КОНЕЦ XIX ВЕКА

Уильям Коли — первооткрыватель (1890-е)

Американский хирург заметил необычное явление: у пациентов с тяжёлой инфекцией опухоли иногда начинали уменьшаться. Он предположил, что иммунитет, борясь с инфекцией, заодно атакует и рак.

«Токсин Коли»

Коли создал вакцину из убитых бактерий и испытал её на пациентах. Некоторые действительно выздоравливали! Однако метод был опасным и непредсказуемым — наука тех лет ещё не могла объяснить, почему это работало.

Первый шаг к большому открытию

Несмотря на ограничения, Коли посеял главную идею: иммунная система может бороться с раком. Спустя столетие эта идея стала основой современной онкологии.



Возрождение идеи (1970–1980-е)

НОВЫЙ ЭТАП – БЛАГОДАРЯ НАУКЕ

1890-е

1

Уильям Коли — «Токсин Коли», первые попытки использовать иммунитет против рака

2

1976 год

Открыт интерлейкин-2 (IL-2) — белок, активирующий иммунные клетки. Создана вакцина БЦЖ против рака мочевого пузыря — используется до сих пор!

1984 год

3

Нобелевская премия — Мильштейн и Келер разработали метод создания моноклональных антител

4

1990-е — сегодня

Первые моноклональные антитела для лечения рака вышли в клиническую практику. Иммуноterapia вернулась в медицину — на полноценной научной основе.

Почему иммунотерапия важна для детей с ОЛЛ?

Отличные результаты у большинства

Стандартная химиотерапия при ОЛЛ у детей даёт выживаемость без рецидивов около 90%. Это настоящий успех современной медицины.

Но не у всех...

У части детей болезнь не поддаётся химиотерапии – это **рефрактерная форма**. У других она возвращается – это **рецидив**. Для этих пациентов иммунотерапия может стать настоящим шансом на спасение.

- Иммунотерапия – это мост между «химиотерапия не помогла» и «впереди – ремиссия и трансплантация». Она открывает путь там, где стандартное лечение зашло в тупик.





CHAPTER BREAK

The Immune System

How the body defends itself against disease.

ГЛАВА 2

Иммунная система

Что нужно знать родителям о том, как работает защита организма и почему это важно для лечения ОЛЛ

Главные игроки иммунной системы

Лимфоциты — главные бойцы нашего иммунитета. Именно они распознают и уничтожают опасные клетки. При ОЛЛ болезнь затрагивает именно их.

В-лимфоциты

Производят антитела — специальные белки, которые «метят» врага для уничтожения. При **В-ОЛЛ** раковыми становятся именно незрелые В-лимфоциты (лимфобласты).



Т-лимфоциты

«Убийцы» — они непосредственно уничтожают заражённые и мутировавшие клетки. Именно Т-лимфоциты используются в некоторых видах иммунотерапии.

📌 При **В-ОЛЛ** (наиболее распространённый тип у детей) раковыми становятся незрелые формы В-лимфоцитов. Именно поэтому большинство иммунопрепаратов направлены на антигены В-клеток.

Что такое антигены и почему это важно?

Антигены — это уникальные белки на поверхности клеток, своеобразный «паспорт». По ним иммунитет определяет, своя ли это клетка или чужая.

Антиген	На каких клетках	Зачем важен
CD19	В-лимфоциты и раковые В-клетки	Мишень для блинатумомаба и CAR-T
CD22	В-лимфоциты и раковые В-клетки	Мишень для инотузумаба озогамицина
CD3	Т-лимфоциты	Используется для «активации» Т-клеток

Иммунопрепараты работают как **«ключи к замкам»** — каждый препарат узнаёт свой антиген и связывается именно с раковой клеткой, не трогая здоровые.



Что такое моноклональные антитела?

→ Природный механизм

Организм сам производит антитела для борьбы с инфекциями — это происходит каждый раз, когда мы боеем или получаем прививку.

→ Научное достижение

Учёные научились создавать антитела искусственно и направлять их строго против определённой мишени — отсюда название «моноклональные» (один клон, одна цель).

→ Принцип действия

Антитело находит раковую клетку, узнав её антиген, прикрепляется к ней и подаёт сигнал иммунитету: «Вот враг — уничтожить!»

История создания моноклональных антител

 Нобелевская премия **1984** года

Сезар Мильштейн и Жорж Келер разработали революционный метод создания гибридом — «бессмертных» клеток, производящих нужные антитела в неограниченных количествах.

От открытия к лечению

Их метод позволил получать моноклональные антитела в промышленных масштабах. Первые препараты для лечения рака появились в 1990-х, а сегодня это один из основных инструментов онкологии.

Без этого открытия препараты, которые сегодня помогают детям с ОЛЛ, не существовали бы.

Какие иммунопрепараты используют при ОЛЛ?

При В-линейном ОЛЛ у детей применяются два основных современных иммунопрепарата. Оба используются при рецидивах и рефрактерных формах заболевания.

Блинатумомаб


Мишень: CD19 и CD3

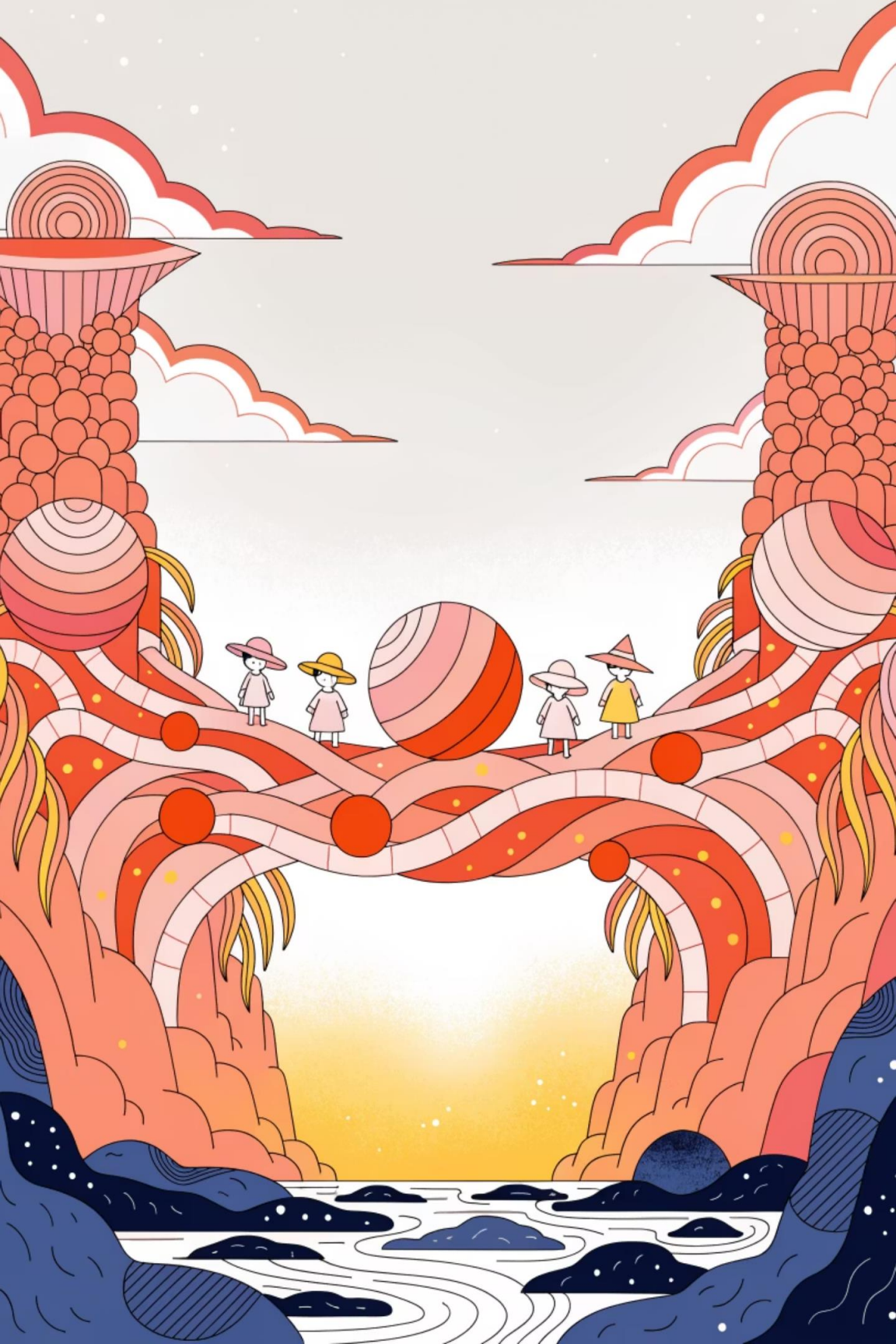
Соединяет Т-лимфоцит и раковую В-клетку, заставляя иммунитет уничтожить опухоль.

Инотузумаб озогамицин

Мишень: CD22

Доставляет мощный противоопухолевый яд прямо внутрь раковой клетки — «троянский конь».

 Оба препарата применяются при рецидивах и рефрактерных формах В-ОЛЛ и помогают подготовить пациента к трансплантации костного мозга.



ГЛАВА 3

Блинатумомаб

Как работает, кому подходит, чего ожидать от лечения

Блинатумомаб — «мост» между клетками

01

Двойное связывание

Молекула блинатумомаба имеет два «захвата»: один для Т-лимфоцита (через CD3), другой для раковой В-клетки (через CD19).

03

Сигнал к атаке

Т-лимфоцит «понимает»: вот враг! — и уничтожает раковую клетку, не трогая здоровые соседние.

Это принципиально новый подход: препарат не убивает клетки сам — он **организует встречу** иммунной клетки с опухолевой и запускает естественный механизм уничтожения.

02

«Склеивание» клеток

Препарат буквально притягивает Т-лимфоцит вплотную к раковой клетке — на расстояние прямого контакта.



Для кого подходит блинатумомаб?

✓ Кому подходит

Дети и взрослые с В-линейным ОЛЛ

Обязательно наличие антигена CD19 на раковых клетках

- При рецидиве или рефрактерной (устойчивой) форме заболевания

✗ Кому НЕ подходит

Т-линейный ОЛЛ — на этих клетках нет антигена CD19


Если раковые клетки «потеряли» CD19 — редко, но может произойти после CAR-T-терапии

Перед началом лечения врачи обязательно проверяют наличие CD19 на клетках пациента.

Насколько эффективен блинатумомаб?

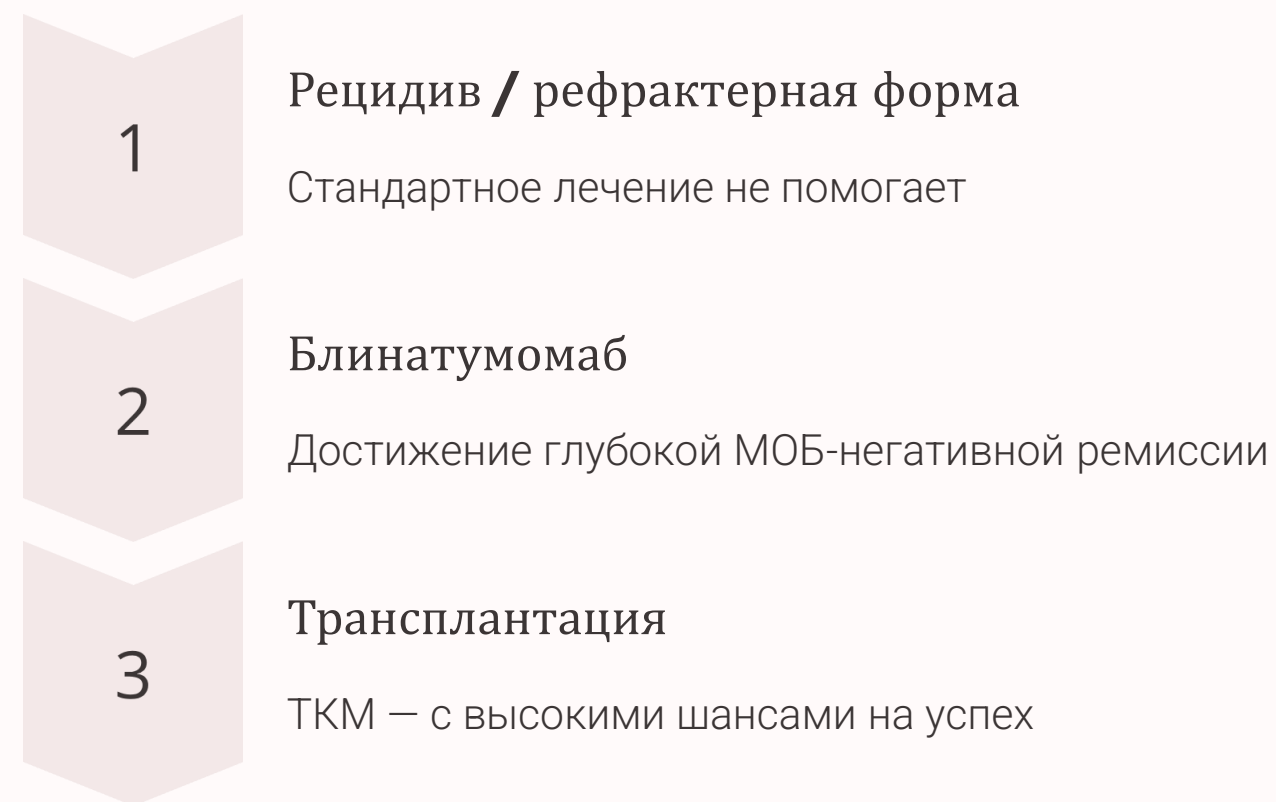
Клинические исследования сравнивали блинатумомаб со стандартной химиотерапией у детей с рецидивом В-ОЛЛ. Результаты убедительны:

Показатель	Блинатумомаб	Химиотерапия
Достижение ремиссии	Выше	Ниже
МОБ-негативная ремиссия	Чаще	Реже
Тяжёлые осложнения	Меньше	Больше
Возможность ТКМ	Выше	Ниже

 **Вывод:** Блинатумомаб эффективнее и лучше переносится, чем стандартная химиотерапия у детей с рецидивом В-ОЛЛ.



Блинатумомаб — «мостик» к трансплантации



Достичь МОБ-негативной ремиссии перед трансплантацией критически важно: чем меньше остаточных раковых клеток, тем выше шансы на долгосрочное выздоровление. Блинатумомаб помогает туда добраться.

Как проходит лечение блинатумомабом?

Режим введения

Препарат вводят непрерывно через капельницу — 24 часа в сутки, 7 дней в неделю. Это обеспечивает постоянную концентрацию препарата в крови.

Продолжительность

Один курс — **28 дней** непрерывной инфузии. Между курсами — перерыв. Всего может потребоваться **от 1 до 4 курсов** в зависимости от ответа на лечение.

Лечение проходит в стационаре — врачи круглосуточно наблюдают за состоянием ребёнка и могут быстро среагировать при необходимости.

Побочные эффекты блинатумомаба

Частые (обычно проходят)

- Лихорадка, головная боль
- Снижение лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина
- Повышение печёночных ферментов

⚠️ Серьёзное (редко)

Синдром выброса цитокинов:

- Резкий подъём температуры, озноб
- Одышка, слабость, головокружение
- Требуется срочной помощи врачей

Неврологические

- Спутанность сознания (редко)
- Судороги (очень редко)
- Обычно обратимы при остановке инфузии

📌 Именно поэтому лечение проводится строго **в стационаре** под круглосуточным наблюдением. При любых тревожных симптомах немедленно сообщайте медперсоналу.

Когда блинатумомаб НЕ работает?

Отсутствие мишени **CD19**

Препарат не может работать, если на раковых клетках нет антигена CD19. Это происходит при:

Т-линейном ОЛЛ — CD19 нет изначально

После CAR-T-терапии — клетки могут «потерять» CD19

Что делают врачи

Перед назначением блинатумомаба **обязательно проверяют** наличие CD19 на клетках пациента. Если антигена нет — ищут альтернативы.

В таких случаях на помощь приходит **инотузумаб озогамицин** (мишень CD22), который часто сохраняется, когда CD19 уже нет.

ГЛАВА 4

Инотузумаб озогамицин

«Троянский конь» современной иммунотерапии — как работает и кому помогает

CHAPTER BREAK

When Science Solves The Trojan Horse

Medical science: How does it work?



NEXT CHAPTER



Инотузумаб озогамицин — «ТРОЯНСКИЙ КОНЬ»

01

Узнавание

Антитело в составе препарата находит антиген CD22 на поверхности раковой В-клетки и прикрепляется к нему.

02

Проникновение

Клетка «захватывает» прикрепленный препарат внутрь — как будто впускает «тroyанского коня» за ворота.

03

Уничтожение

Внутри клетки высвобождается мощный противоопухолевый яд — калихеамицин — который разрушает ДНК и убивает клетку изнутри.

❏ Благодаря точечной доставке яда здоровые клетки без CD22 остаются незатронутыми — это принципиальное преимущество перед обычной химиотерапией.

Для кого подходит инотузумаб озогамицин?

✔ Показания

Дети и взрослые с В-линейным ОЛЛ
Наличие антигена CD22 на раковых
клетках

- Рецидив или рефрактерная форма

✘ Ограничения

- Т-линейный ОЛЛ (нет CD22)
- Отсутствие CD22 на клетках (редко)
- Тяжёлое поражение печени
(требуется осторожности)

Статус одобрения

Для **взрослых** препарат официально одобрен. Для **детей** активно применяется в клинических исследованиях и показывает обнадеживающие результаты.

Как проходит лечение инотузумабом озогамицином?

Режим введения

В отличие от блинатумомаба, IO вводят **один раз в неделю** через короткую капельницу — не непрерывно. Это удобнее для пациента.

Продолжительность курса

Один курс — **3 недели** (три еженедельных введения). Между курсами — перерыв. Всего может потребоваться **от 1 до 5 курсов**.

Лечение также проводится **в стационаре** с обязательным наблюдением, особенно в первые часы после введения.

Побочные эффекты инотузумаба озогамицина

Общие побочные эффекты

- Повышение температуры
- Снижение клеток крови (лейкоцитов, тромбоцитов)
- Инфекционные осложнения
- Повышение печёночных ферментов

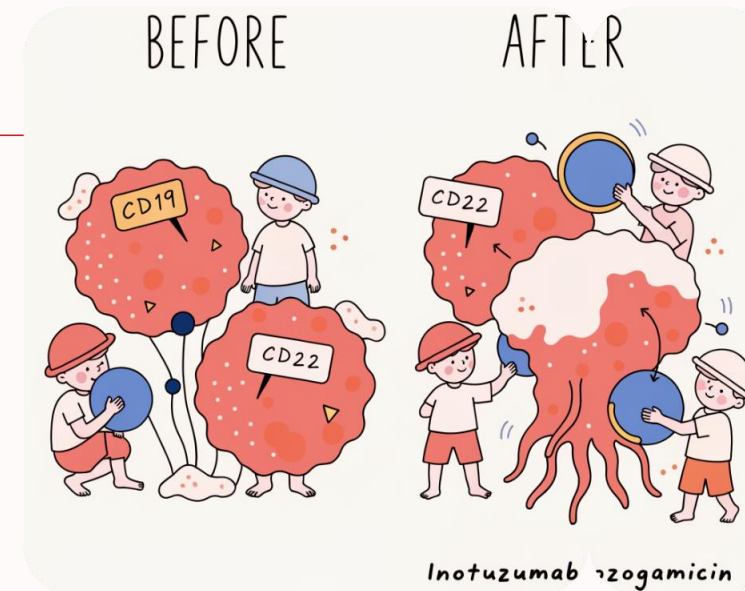
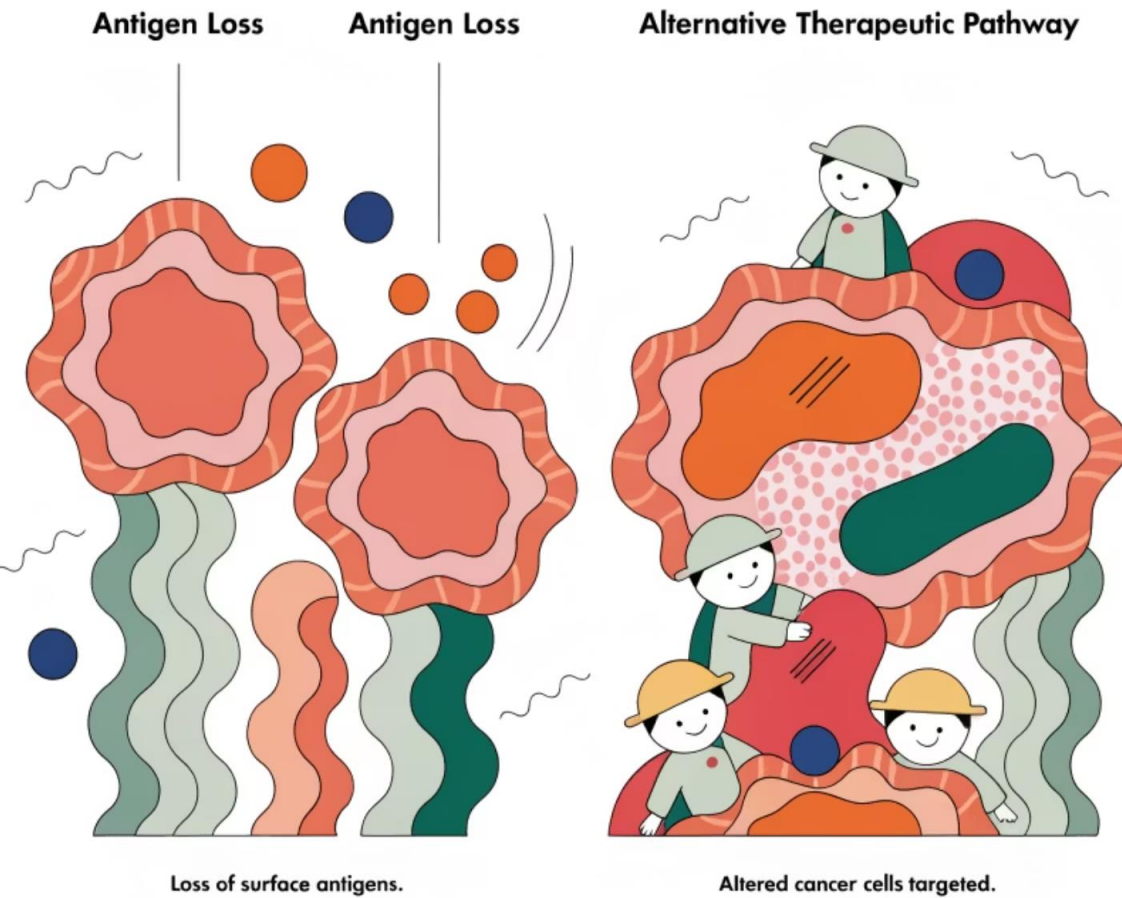
⚠ Особое внимание — печень

У части пациентов после инотузумаба и последующей трансплантации костного мозга развивалась **вено-окклюзионная болезнь печени** — серьёзное осложнение.

Врачи тщательно планируют лечение и выбирают режим подготовки к ТКМ с учётом этого риска.

📌 Риск осложнений не означает, что лечение опасно — он означает, что врачи тщательно взвешивают пользу и риск **для** каждого конкретного пациента.

IO после CAR-T-терапии



До **CAR-T**

Раковая клетка с CD19 и CD22

После **CAR-T**


Потеря CD19, сохранён CD22 – «Второй шанс»

После CAR-T-терапии раковые клетки нередко «теряют» антиген CD19 – и блинатумомаб перестаёт работать. Но CD22 при этом часто сохраняется. Именно в этой ситуации инотузумаб озогамицин может стать эффективным «вторым шансом».

Что лучше: блинатумомаб или инотузумаб?

Это не вопрос «что лучше» — это вопрос «что подходит именно этому пациенту». Оба препарата эффективны, но работают по-разному.

Препарат	Мишень	Режим	Особенность
Блинатумомаб	CD19 + CD3	24/7, 28 дней	Активирует собственный иммунитет
Инотузумаб Ю	CD22	Раз в неделю, 3 недели	Доставляет яд внутрь клетки

 **Выбор зависит от:** наличия CD19 или CD22 на клетках, предыдущего лечения, состояния ребёнка и плана по трансплантации. Решение всегда принимает врач — **индивидуально**.



CLINICAL RESEARCH HOSPITAL
CHAPTER BREAK

ГЛАВА 5

Применение в клинике

При первичном ОЛЛ, рецидивах и сложных случаях — что нужно знать родителям

Применяется ли иммунотерапия при первичном ОЛЛ?

Стандартная ситуация: НЕТ

При **первично выявленном ОЛЛ** иммунотерапию не применяют в рутинной практике. Химиотерапия здесь работает отлично — давая около 90% долгосрочного выздоровления. Добавлять иммунотерапию нет необходимости.

Иммунотерапия — это мощный инструмент для **сложных ситуаций**, а не замена стандартному лечению, которое уже хорошо работает.

Исключения

- Тяжёлая токсичность химиотерапии — когда продолжать стандартное лечение невозможно
- Участие в **клинических исследованиях**, изучающих иммунотерапию в консолидации

Повторные рецидивы — самая сложная группа

Если болезнь вернулась после трансплантации, CAR-T-терапии или иммунотерапии — это наиболее тяжёлая ситуация. Стандартных протоколов лечения здесь не существует.



Повторные курсы иммунотерапии

При сохранении мишени (CD19 или CD22)



Повторная ТКМ

В отдельных случаях возможна повторная трансплантация



Донорские лимфоциты

Сочетание блинатумомаба с инфузией донорских лимфоцитов



Клинические исследования

Доступ к новейшим экспериментальным методам



Почему иммунотерапию не используют у всех?

Химиотерапия работает

При первичном ОЛЛ стандартное лечение даёт около 90% выздоровления. Иммунотерапия здесь просто не нужна — и добавила бы лишний риск без выгоды.

Собственная токсичность

Иммунопрепараты — не безвредны. Синдром выброса цитокинов, поражение печени и другие осложнения — реальные риски, которые нужно взвешивать.

Высокая стоимость

Современные биологические препараты чрезвычайно дороги. Применять их там, где есть более доступная и столь же эффективная альтернатива — нецелесообразно.

Что такое МОБ и почему она важна?

МОБ — минимальная остаточная болезнь

Это единичные раковые клетки, которые не видны в обычный микроскоп, но продолжают существовать в организме после лечения. Обнаружить МОБ можно только с помощью сверхчувствительных молекулярных методов.

Почему МОБ так важна?

МОБ-позитивная ремиссия — риск рецидива выше

МОБ-негативная ремиссия — прогноз значительно лучше

- Достичь МОБ-негативности перед ТКМ — ключевая цель иммунотерапии

Иммунотерапия помогает достичь МОБ-негативной ремиссии даже там, где химиотерапия не справилась.



ГЛАВА 6

Итоги

Главное, что нужно запомнить, и вопросы для врача

Главные выводы об иммунотерапии ОЛЛ

1 Иммунотерапия работает через собственный иммунитет

Она не убивает клетки напрямую, а помогает организму самому найти и уничтожить рак — это принципиально новый подход.

2 Два ключевых препарата при В-ОЛЛ

Блинатумомаб (мишень CD19) и инотузумаб озогамицин (мишень CD22) — разные механизмы, но общая цель: ремиссия.

3 Применяются при рецидивах и рефрактерных формах

При первичном ОЛЛ химиотерапия справляется отлично. Иммунотерапия — для сложных случаев.

4 МОБ-негативная ремиссия — «мостик» к ТКМ

Достижение глубокой ремиссии открывает путь к трансплантации и значительно улучшает прогноз.

5 Выбор препарата — индивидуален

Всё зависит от типа ОЛЛ, наличия антигенов, предыдущего лечения и состояния ребёнка.



Какие вопросы задать врачу?

Если ребёнку предлагают иммунотерапию – не бойтесь задавать вопросы. Это ваше право и важная часть процесса лечения.

1

Подходит ли препарат?

Какой тип ОЛЛ у моего ребёнка – В или Т? Есть ли на клетках нужный антиген (CD19 или CD22)?

2

Как будет проходить лечение?

Какой режим введения? Сколько курсов планируется? Как долго нужно быть в стационаре?

3

Какие риски?

Какие побочные эффекты возможны? Что нужно срочно сообщить врачу? Как они будут контролироваться?

4

Что дальше?

Планируется ли после иммунотерапии трансплантация? Что будет, если препарат не подействует?



Заключение

Иммунотерапия — это **надежда** для детей, которым не помогла химиотерапия. Современная медицина даёт шанс даже в самых сложных ситуациях.



Высокая эффективность

Блинатумомаб и инотузумаб доказали свою эффективность при рецидивах в клинических исследованиях.



Наука движется вперёд

Разрабатываются новые методы: CAR-T-клетки, биспецифические антитела нового поколения, комбинированные подходы.



Вы не одни

Рядом с вами — врачи, медсёстры, психологи и фонды поддержки. Не стесняйтесь просить о помощи.