

## ПЕРЕДОВАЯ

© Румянцев А.Г., 2006

А.Г. Румянцев

### НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГУ «Федеральный научно – клинический центр детской гематологии,  
онкологии и иммунологии» Росздрава, Москва

Детская гематология/онкология, как научно-практический раздел педиатрии, получила свое развитие в 60-е годы в СССР на базе Морозовской детской клинической больницы Москвы. В 1962 г. одно из хирургических отделений больницы было реорганизовано в отделение детской онкологии под руководством Л.А. Дурнова (в дальнейшем академика РАМН, организатора и директора НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ РАМН, заведующего кафедрой детской онкологии РМАПО). В 1964 г. одно из терапевтических отделений больницы было реорганизовано в гематологическое отделение под руководством Н.С. Кисляк (в дальнейшем член-корр. РАМН, заведующего кафедрой детских болезней РГМУ, организатора и научного руководителя первой научной лаборатории детской гематологии в стране). Этими выдающимися педиатрами-учеными, основоположниками нового направления в педиатрии, в течение последующих 40 лет созданы школы специалистов и организована служба специализированной помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями в стране. Среди их учеников, работавших на базе Морозовской детской клинической больницы, член-корр. РАМН В.Г. Поляков, А.Г. Румянцев, А.И. Салтанов, профессора А.Ф. Бухны, В.И. Лебедев, Р.В. Ленская, Л.А. Махонова, С.А. Маякова, Е.В. Самочатова, В.М. Чернов, Н.А. Финогенова и др.

Детская гематология официально выделена в нашей стране в отдельную специальность в 1988 г. (Приказ Минздрава СССР ц 824 от 16.11.88). В течение последующих 18 лет работа по оказанию специализированной помощи детям до 14 лет проводилась в многопрофильных детских краевых, областных и крупных городских больницах России, где были открыты отделения и кабинеты по оказанию специализированной гематологической помощи детям в возрасте до 14 лет. Объем диспансерной группы составил 200 больных на 100 000 детского населения до 14 лет. Структура диспансерной группы

наблюдения была представлена анемиями, коагулопатиями, васкулитами, наследственными и приобретенными незлокачественными и злокачественными заболеваниями клеток крови и иммунной системы и их предшественников. Специализированная помощь подросткам в рамках этого приказа оказывалась во взрослой сети. Частота заболеваний у подростков от 15 лет до 21 года выше и составляет около 300 случаев на 100 000 подростков. С 2001 г. подростки до 18 лет в России переданы для амбулаторного обслуживания в педиатрическую сеть. Специализированная помощь подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями также перемещается в систему педиатрического здравоохранения.

В отличие от общей гематологии, теоретической основой которой является учение о кроветворении и его регуляции, детская гематология, как наука, базируется на изучении онтогенеза кроветворной и иммунной систем, гистогенетически связанных единой стволовой клеткой, единными путями дифференцировки и миграции, изучении закономерности становления, функционирования, терминальной дифференцировки и апоптоза клеточных структур, обеспечивающих биохимический и иммунный гомеостаз и тканевое дыхание; изучении молекулярно-биологических и генетических дефектов функционирования клеток крови и иммунной системы, приводящих к развитию иммунодефицитов, опухолей иммунной системы, формированию приобретенных заболеваний крови и иммунной системы у детей и подростков.

Тесная связь между гематологией и иммунологией известна давно. На первых этапах она развивалась в виде учения о фагоцитозе, группах крови и антигенах тканевой совместимости. С момента выделения Т- и В-лимфоцитов, определения роли макрофагов в иммунном ответе, описания кластеров и генетических маркеров дифференцировки клеток-предшественников кроветворения и иммунной системы, выяснения роли гормонов, колониестимули-

рующих факторов, молекул адгезии, цитокинов и стромального микроокружения в функционировании стволовых клеток кроветворения наметилась эффективная интеграция этих двух разделов медицины. Она резко ускорила продуктивные исследования в области клеточных основ иммунологии, онтогенеза иммунной системы, детализации генетических и приобретенных иммунодефицитов у детей и подростков. В 2002 г. по нашей инициативе Минздравом была утверждена специальность педиатра-иммунолога/аллерголога, но до сих пор в диспансерных группах, наблюдаемых гематологом, концентрируются пациенты с первичными иммунодефицитами, опухолями и инфекциями иммунной системы.

Для развития возрастной гематологии важной оказалась ее интеграция с молекулярной генетикой. В течение последних 10 лет в нашем центре получили развитие цитогенетические и молекулярно-генетические классификации лейкозов и злокачественных лимфом, налажена молекулярная диагностика и мониторинг остаточной опухоли при основных формах онкологических заболеваний, открыты новые иммунодефициты с эволюцией в системные заболевания крови (генетические нейтропении, анемии Даймонда — Блекфана, Фанкони, Имерслунд, синдром Неймиген и др.), расшифрованы генетические варианты синдрома Вискотта — Олдрича, аутоиммунный и вирусассоциированный лимфопролиферативные синдромы. В результате изучения этих синдромов принципиально изменены подходы к терапии. Примером этого могут служить расшифровка патогенеза и открытие нового пути лечения врожденной красноклеточной аплазии кроветворения (анемии Даймонда — Блекфана). Так, было установлено, что это заболевание связано с генетическим дефектом стромальных фибробластов, в частности генов, отвечающих за синтез ростового фактора стволовых клеток и его рецептора, что послужило прямым дифференциально-диагностическим критерием ее разделения с эритробластопенией парвовирусной этиологии, а также предложены новые методы комбинированной трансплантации стволовых гемопоэтических и мезенхимальных клеток для истинного синдрома Даймонда.

Детская гематология и детская онкология — дисциплины, настолько тесно связанные между собой, что разделить их в практике оказалось невозможным. Это повлекло за собой слияние указанных специальностей в педиатрии при планировании специализированной помощи детям и подросткам с заболеваниями крови и онкологическими заболеваниями. Так, в детской практике гемобласты (острые и хронические лейкозы, неходжкинские злокачественные лимфомы, лимфома Ходжкина и гистиоцитозы) составляют половину онкологических заболеваний детского возраста. Другая половина включает в себя опухоли центральной и периферической нервной системы (25%), костей и мягких тканей (12%), почек (6%) и злокачественные новообразования другой локализации.

Приведенная выше структура онкологической заболеваемости, а также возрастные особенности течения опухолей у детей (мутационный инцидент и вероятное начало во внутриутробном периоде развития, становление опухолей на фоне генетических, биологических дефектов и иммунодефицитов, развитие опухолей из эмбриональных зачатков, склонность к генерализации на фоне становления иммунного и гормонального гомеостаза и др.) оказали влияние на выбор стратегии терапии. Ею стала высокодозная полихимиотерапия (ПХТ), повлекшая за собой расширение объема знаний врачей-онкологов в области гематологии, иммунологии, инфекционных болезней, интенсивной, сопровождающей терапии и педиатрии в целом. Хирургическое лечение и лучевая терапия детских опухолей заняли вспомогательное положение.

Новая тактика лечения гематологических и солидных новообразований у детей основана на знании молекулярной биологии конкретной опухоли, доказательстве ее клональности и, следовательно, учете первично генерализованного характера опухолевого процесса у детей, обосновывающего комплексный характер терапии с проведением многоцентровых исследований и, что очень важно, на новой организации лечебной работы на основе протокола, выполняемого междисциплинарной командой (педиатр, гематолог/онколог, патолог, детский хирург, детский радиолог и др.). Примером этого может служить применение ПХТ в комплексном лечении опухолей головного мозга у детей, ранее лечившихся и наблюдавшихся в России только нейрохирургами в многопрофильных детских больницах. Первый опыт организации лечения больных этой группы на междисциплинарном уровне в Москве оказался в высшей степени эффективным, выживаемость больных медуллобластомой достигла 35%.

На 1 июня 2006 г. объединенные отделения детской гематологии/онкологии организованы на базах многопрофильных детских больниц в 54 субъектах РФ; в 8 территориях специализированная помощь оказывается на базах взрослых онкологических диспансеров; на 17 территориях функционируют специализированные койки в соматических отделениях многопрофильных детских больниц. Высокотехнологичные виды помощи детям оказывают 10 федеральных центров Минздравсоцразвития РФ и два РАМН. Общее количество специализированных коек для больных гематологическими и онкологическими заболеваниями в стране достигло 3230 коек. В течение 14 лет (1992—2006 гг.) на базе санатория «Русское поле» (Московская область) функционирует реабилитационный центр для детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями, обслуживающий детей и членов их семей из расчета 500—650 детей в год.

В результате обеспечения центров детской гематологии/онкологии новыми технологиями и незаменимыми лекарствами, их централизованным распре-

делением и контролем рационального использования с 1996 г. (Целевая программа Минздрава и ФФОМС РФ «Детская гематология/онкология») впервые в стране удалось внедрить в практику единые унифицированные протоколы терапии депрессий кроветворения и гемобластозов, что привело к значительному улучшению результатов лечения больных детей. Так, выживаемость больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) достигла 72%, острым нелимфобластным лейкозом — 40% (до внедрения протоколов — соответственно 7% и 3%), злокачественными лимфомами — 80%, лимфомой Ходжкина — 95%, депрессиями кроветворения — 70% (до внедрения протоколов — соответственно 10%, 70% и 15%), опухолей ЦНС — до 35%, генерализованными формами нейробластомы и ПНЭТ — до 25%.

Отработаны и внедрены в практику оригинальные отечественные протоколы лечения лейкозов, аплазий кроветворения, гемофилии, опухолей ЦНС, генерализованных форм солидных новообразований у детей. На базах 6 центров г. Москва, С.-Петербург, Екатеринбург и Новосибирск успешно проводятся трансплантации гемопоэтических стволовых клеток больным детям. В 2005 г. выполнено 118 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток костного мозга периферической крови. В Федеральном центре детской гематологии, онкологии и иммунологии в течение 10 лет ведутся фундаментальные исследования стволовых клеток пуповинной крови. Сотрудниками центра в г. Москва при поддержке правительства в 2004 г. создан банк пуповинных стволовых клеток для неродственных трансплантаций и выполнено 8 успешных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток детям. В банке, рассчитанном на 35 000, заложены и протипированы более 12 000 образцов пуповинной крови.

Принципиальным достижением отечественной науки и системы организации здравоохранения является разработка, внедрение в практику и международная сертификация нового протокола лечения ОЛЛ (Москва—Берлин-91) (МБ-91), оказавшегося менее дорогим и токсичным, чем западные аналоги при достижении выживаемости в пределах 75—80%. В настоящее время в России закончено кооперированное рандомизированное клиническое исследование эффективности этого протокола и начато новое исследование ОЛЛ — МБ-2002 в 36 центрах субъектов Российской Федерации.

Другим принципиальным достижением службы детской гематологии/онкологии России является организация кооперированной Российско-Белорусско-Казахской группы, в состав которой с 2001 г. входят все центры Республики Беларусь, с 2004 г. — все центры Республики Казахстан, где в соответствии с международными правилами доказательной медицины проводятся исследования нелимфобластных лейкозов, злокачественных лимфом, болезни Ходжкина, опухолей головного мозга.

Значительно улучшились с 2005 г. возможности

лечения гемофилии А и В, что связано с доступностью в амбулаторной сети и применением концентратов факторов VIII и IX вместо криопреципитата, увеличилась продолжительность жизни больных, имеются успехи в лечении болезни Виллебранда и других наследственных коагулопатий. Разработаны и внедрены в практику стандарты лечения гемофилии и болезни Виллебранда, в ряде клиник налажена генетическая диагностика и системное ведение тромбофилии.

К принципиальным научным достижениям в области детской гематологии/онкологии в нашей стране могут быть отнесены:

- десятилетний опыт организации многоцентровых проспективных исследований по железодефицитной анемии, апластическим анемиям, острым лейкозам, злокачественным лимфомам, опухолям головного мозга с разработкой отечественных протоколов лечения и их верификацией международным сообществом;

- создание молекулярно-генетических диагностических систем, включая диагностические чипы для лейкозов и злокачественных лимфом, тиопуринметилтрансферазы и других фармакогенетических маркеров, определяющих индивидуализацию лечения, методов определения онкогенов и их продуктов в биологических жидкостях для мониторинга рака;

- организация и поддержка службы трансплантации гемопоэтических клеток детей с широким кругом генетических, обменных, иммунных, гематологических и онкологических заболеваний;

- организация научно-обоснованных эпидемиологических исследований, служащих основой для фармакоэкономических и экономических расчетов службы детской гематологии/онкологии;

- создание научно-обоснованной службы заготовки, хранения и контроля стволовых пуповинных клеток для клинического использования.

Детская гематология/онкология в России имеет все основания для научного и практического развития. Дальнейшие успехи во внедрении новых технологий лечения больных детей должны быть подкреплены организацией работы персонифицированных территориальных регистров больных гематологическими и онкологическими заболеваниями с включением мониторинга результатов терапии; наращиванием объема федерального и регионального финансирования; развитием целевой программы «Детская гематология/онкология»; разработкой и утверждением законодательной властью региональных программ финансирования лечения больных; расширением охвата оптимальными технологиями лечения пациентов-подростков, которые недостаточно эффективно лечатся по паллиативным программам, используемым у взрослых; включением всех региональных центров (отделений) гематологии/онкологии в кооперативные группы, успешно работающие в Российской Федерации.

Целевая программа Минздрава и ФФОМС РФ «Детская гематология/онкология», работающая на ведомственном уровне в течение 10 лет, позволила создать и укрепить службу детской гематологии/онкологии в стране и эффективно решить актуальные для здравоохранения России вопросы стандартизации диагностики и лечения больных, организовать утверждение региональных программ развития помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Дальнейшее развитие должно быть обеспечено, с одной стороны, — трансформацией целевой ведомственной программы в государственную федеральную программу, с другой, — развитием новых перспективных технологий — созданием банка гемопоэтических стволовых пуповинных клеток для неродственных трансплантаций, национального регистра доноров стволовых клеток, организацией генных трансплантаций в гематологии/онкологии.

Достижение этих результатов стало следствием принципиальных организационных преобразований, проведенных Минздравом РФ, его главными специалистами, профильными институтами и управлениями здравоохранения субъектов Российской Федерации. Основными из них являются организация специализированной помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями на базах стационаров гематологии/онкологии в многопрофильных детских республиканских, краевых, областных и крупных городских больницах; организация консультативных кабинетов и стационаров одного дня, отделений интенсивной терапии и трансплантации костного мозга, банков (отделений) переливания крови; введение в состав детских поликлиник специалиста гематолога-онколога из расчета 1 на 100 000 детей; внедрение единых стандартизованных протоколов диагностики и лечения гематологических и онкологических больных; организация подготовки специалистов врачей и медицинских сестер на кафедрах ФУВ РГМУ и РМАПО; реализация в 1996—2006 гг. целевой программы Минздрава РФ и ФФОМС «Детская гематология/онкология».

Минздравсоцразвития РФ и Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию совместно с Федеральным центром детской гематологии, онкологии и иммунологии представил в Минэкономразвития и Минфин РФ новую целевую программу по развитию службы на 2007—2009 гг., в которой сделан акцент на развитие высокотехнологических комбинированных методов лечения боль-

ных, расширение трансплантационной активности до 400—450 трансплантаций в год, создание Национального банка доноров.

Планируется серьезное укрепление материально-технической базы службы детской гематологии/онкологии. В феврале 2006 г. вступил в строй новый, высокотехнологичный центр детской гематологии/онкологии в Свердловской ОДКБ, включающий отделения гематологии, онкологии, трансплантации костного мозга, реанимации и интенсивной терапии, банк крови и гемопоэтических стволовых клеток, комплекс специализированных лабораторий и поликлиники со стационаром одного дня. В 2007 г. планируется окончание строительства и оборудования центров в гг. С.-Петербург (С.-Петербургский государственный медицинский университет, Центр детской гематологии и трансплантации им. Р.М. Горбачевой) и Оренбург (Оренбургский областной клинический онкологический диспансер).

В 2006 г. начато строительство комплекса Федерального центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава в г. Москва, планируемый срок ввода в эксплуатацию — 2008 г. Строительство и оборудование Федерального центра вошло в программу национальных проектов Российской Федерации на 2006—2008 гг.

Планируется строительство и оборудование центров на базах Белгородской, Брянской, Новосибирской и Ростовской ОДКБ и Краснодарской краевой детской клинической больницы.

Детская гематология/онкология является частью фундаментальной педиатрической науки и развивающейся практики. Протоколы лечения детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями внедрены у подростков до 21 года и успешно используются у молодых взрослых.

Трансплантационная активность в педиатрии в отличие от взрослой сети обусловлена широкими показаниями к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей (иммунодефициты, генетические заболевания крови и иммунной системы, лизосомальные и метаболические заболевания, ревматические болезни, онкологические заболевания), возможностью широкого использования пуповинных стволовых клеток и генно-модифицированных стволовых клеток. Развитие службы в системе стационарной и амбулаторной педиатрической сети, а не в системе специализированных центров для взрослых, укрепляет педиатрическое здравоохранение страны.