

© Коллектив авторов, 2009

А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, Е.В. Самочатова, В.М. Чернов

ДЕТСКАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ В РОССИИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава, Москва

45 лет назад, в 1964 г., в Морозовской детской клинической больнице впервые в СССР было организовано гематологическое отделение для детей. Его организаторами стали доцент кафедры факультетской педиатрии Наталия Сергеевна Кисляк (в дальнейшем — основатель школы детских гематологов в стране, заведующая кафедрой детских болезней №1 РГМУ им. Н.И. Пирогова, заслуженный деятель науки и заслуженный врач РФ, член-корреспондент РАМН), врач-педиатр Лидия Алексеевна Махонова (в дальнейшем — организатор и бессменный руководитель отдела онкогематологии НИИ детской гематологии РОНЦ РАМН, заслуженный врач РФ, профессор) и старшая медицинская сестра Зоя Львовна Шиканова. В 1969 г. на кафедре была основана новая научно-исследовательская лаборатория детской гематологии (зав. — профессор Римма Васильевна Ленская). В течение последующих 25 лет на кафедре и научно-исследовательской лаборатории были подготовлены кадры для Москвы и всех регионов СССР и открыты более 25 специализированных отделений детской гематологии в республиканских, краевых, областных детских больницах.

В 1988 г., спустя почти четверть века после открытия первого гематологического отделения, Н.С. Кисляк и ее учениками был подготовлен приказ Минздрава СССР №824 от 16.11.88, определивший принципы организации специализированной гематологической помощи детям в нашей стране. В 1991 г. в Москве на базе созданных Натальей Сергеевной Кисляк и ее учениками клинических и исследовательских структур был организован НИИ детской гематологии, в 2005 г. переименованный в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава (ФНКЦ ДГОИ). Центр — инициатор научных исследований в области гематологии, онкологии и иммунологии, обеспечивающий внедрение разработанных протоколов и методов лечения в практическую деятельность региональных центров и отделений детской гематологии и онкологии РФ, осуществляющий подготовку научных (аспирантура, докторантура) и практических (ординатура,

постдипломное образование) кадров для службы детской гематологии/онкологии.

Важным организационным моментом развития специализированной помощи детям явилось создание целевой федеральной программы «Детская гематология и онкология», позволившей в 1996–2006 гг. осуществить частичное лекарственное обеспечение больных гемобластозами и депрессиями кроветворения, получавших лечение по новым технологиям. Значимым вкладом в учет детей и подростков с болезнями крови явилось создание отраслевого полинозологического регистра «Болезни крови, иммунной системы и опухолевые заболевания у детей и подростков РФ». В течение 17 лет специализированные отделения детской гематологии/онкологии открыты в 64 субъектах РФ, еще в 8 субъектах РФ эти отделения размещены на базах областных онкодиспансеров.

Многолетние эпидемиологические исследования в субъектах РФ позволили получить основные частотные характеристики (заболеваемость, распространенность, смертность, выживаемость) болезней крови опухолевой и неопухолевой природы и изучить их динамику за ряд лет, а также оценить состояние здоровья детей и подростков. Показано, что в нашей стране, как и за рубежом, отмечается увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями. Это увеличение происходит за счет повышения заболеваемости солидными опухолями, в том числе и опухолями головного мозга, а из группы гемобластозов — за счет неходжкинских лимфом (НХЛ). Заболеваемость лейкозами стабильна и не имеет тенденции к увеличению.

С помощью ретроспективных эпидемиологических исследований с участием 17 регионов РФ впервые в нашей стране был показан рост заболеваемости гемофилией типа А и В за счет так называемых спорадических случаев заболевания. Уточнены показатели распространенности железодефицитной анемии (ЖДА) у детей, подростков и беременных женщин, что важно для определения объема специализированной помощи. Разработаны рекомендации по антенатальной, интранатальной и постнатальной профилактике ЖДА, прове-

дены исследования сравнительной эффективности зарегистрированных в РФ препаратов железа, подготовлены обучающие программы для врачей.

Научные исследования в области патогенеза анемий прежде всего коснулись изучения роли эритропоэтина (ЭПО) — физиологического регулятора продукции эритроцитов. К наиболее интересным результатам, полученным в процессе многолетних исследований, следует отнести данные по патогенезу и тактике ЭПО-терапии ранней анемии недоношенных детей, роли недостаточности ЭПО в развитии анемии беременных, возрастной эволюции трансферриновых рецепторов сыворотки крови и патогенезу анемии в период становления репродуктивной функции у девочек-подростков, патогенетическому обоснованию применения ЭПО и его комбинации с внутривенными препаратами железа при онкологических заболеваниях. Практическим внедрением результатов этих исследований явилось создание протоколов лечения различных анемий с применением ЭПО. Результаты этих исследований положены в основу монографий «Эритропоэтин: биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение» (2002), «Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий» (2004), «Анемии у детей: диагностика и лечение» (2000), «Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение» (2004) и «Болезни перегрузки железом (гемохроматозы)» (2004).

Одним из направлений общей гематологии является изучение наследственных и приобретенных синдромов костно-мозговой недостаточности. Предметом наших исследований явились синдромы врожденной костно-мозговой недостаточности: анемия Фанкони (АФ), врожденный дискератоз, анемия Даймонда–Блэкфана, синдром Швахмана–Даймонда и приобретенные расстройства — трехростковая идиопатическая и постгепатитная апластические анемии (АА).

В созданном нами регистре больных АФ, обобщившем известные в России случаи болезни, имеется более 60 детей и членов их семей. Проведение клеточных, биохимических, биофизических и молекулярно-генетических исследований позволило предложить новую модель функционирования белков у больных АФ для объяснения спонтанной хромосомной нестабильности и чувствительности клеток к кластогенным агентам. Одна из них заключается в нарушении кислородного метаболизма в результате сверхпродукции активных форм кислорода (АФК) или нарушении процессов детоксикации АФК, что обосновано обнаружением пероксидазного и каталазного доменов в составе генов основных комплементарных групп АФ.

Эти исследования позволили обосновать терапевтическую программу, основанную на комбинации андрогенов и ингибиторов АФК. Эта тактика была взята на вооружение Европейской ассоциа-

цией больных АФ, в результате чего был получен эффект клинической стабилизации и уменьшения частоты генетических поломок у 62% больных. Однако этот эффект при наличии аплазии удавалось поддерживать у больных в течение 2 лет (максимально до 9 лет), 1/3 больных умерли в результате развития опухоли, 2/3 — из-за осложнений костно-мозговой недостаточности. Выжили только те больные, которым удалось провести аллогенную неродственную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Исследования, проведенные в нашем центре у больных АА, показали, что фундаментальные функции стромы у больных АА не нарушены, в то время как при исследовании ранних предшественников костного мозга больных АА выявлен их глубокий дефект, обусловленный апоптозом. Получены убедительные лабораторные доказательства роли аутоиммунных факторов в патогенезе АА: улучшение роста миелоидных и эритроидных колоний клеток в культуре после удаления аутологичных лимфоцитов с помощью антилимфоцитарной сыворотки или моноклональных анти-Т-клеточных антител. Именно эти данные положены в основу новых технологий лечения АА — замещения недостающего количества стволовых клеток донорскими (ТГСК) или снятия иммуноопосредованной ингибиции пролиферации резидуальных стволовых клеток (иммуносупрессия).

В течение 16 лет нашими сотрудниками были последовательно организованы и проведены многоцентровые, а затем и многоцентровые рандомизированные исследования сравнительной эффективности протоколов лечения АА, включающих монотерапию циклоспорином А (ЦсА) (Сандиммун Неорал, Новартис Фарма), ЦсА в комбинации с низкими дозами преднизолона и метандростенолона, ЦсА и антиtimoцитарным глобулином (АТГ), комбинированную иммуносупрессивную терапию (ЦсА, АТГ и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — Г-КСФ) и, наконец, аллогенную ТГСК с падающими режимами кондиционирования.

Проведен анализ лечения 296 больных АА, у 62 из которых проведены аллогенные ТГСК: выживаемость больных тяжелыми и сверхтяжелыми АА, получившими ТГСК от HLA-совместимого донора, составила 80–94%, при неродственной ТГСК — 40–60%, при комбинированной терапии (АТГ + ЦсА) у больных с легкими и среднетяжелыми формами АА — 80%.

Сандиммун Неорал после многочисленных исследований и приобретенного собственного опыта стал препаратом выбора, так как является оригинальной микроэмульсионной формой ЦсА, с высокой биодоступностью и предсказуемым фармакокинетическим профилем и высокой эффективностью.

Наиболее значимые достижения гемостазиологии в России связаны с организацией исследовательского регистра больных Москвы и Москов-

ской области, регистра больных гемофилией РФ, организованного Всероссийской организацией гемофилии (ВОГ), регистра больных ингибиторной формой гемофилии (фирма «Ново Нордиск»), качественной диагностикой гемофилии и других наследственных коагулопатий.

Внедрение в России известных в мире протоколов лечения гемофилии — лечение по факту возникновения геморрагического эпизода, профилактический метод и высшее достижение медицины в этой области — организация лечения больных на дому — поэтапно были реализованы врачами Детского гематологического центра при Измайловской детской городской клинической больнице. Научные исследования в области гемофилии в настоящее время проводятся в 3 основных направлениях: ведется разработка методов лечения ингибиторной формы гемофилии через индукцию иммунной толерантности (Боннский протокол, протокол Мальме); разрабатываются и внедряются новые рекомбинантные факторы свертывания крови для замены факторов, получаемых из плазмы; разрабатываются подходы к генной терапии гемофилии (генетическая модификация клеток печени *in vivo* с использованием ретровирусного вектора). Наши сотрудники являются участниками каждого из этих трех процессов, которые осуществляются в кооперации с учеными Германии, Франции, США и Японии, и мы рассчитываем увидеть результаты этой деятельности уже в ближайшие годы.

К концу 80-х годов XX века стало ясно, что в области лечения лейкозов мы не успеваем за западными специалистами, работающими в рамках многоцентровых исследований и быстро изменяющими стратегию лечения больных на основе молекулярного контроля опухоли.

Единственно правильный путь, который мог бы изменить ситуацию в России, был связан с внедрением международных протоколов лечения лейкозов, т.е. полное повторение отработанной технологии с получением такой же эффективности. Это потребовало адекватной статистики, создания материально-технической базы, современной лабораторной диагностики, полного лекарственного обеспечения, междисциплинарного взаимодействия, организации отделений переливания крови и дневных стационаров, разработки принципов диспансерного наблюдения и реабилитации больных.

Начало этого пути было связано с принятием решения: в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей взять за основу новый, только что принятый в то время протокол кооперированной группы BFM (Берлин–Франкфурт–Мюнстер) — ALL-BFM-90, любезно предоставленный нам немецкими и австрийскими коллегами. В течение последующих 5 лет были организованы не имеющие аналогов подготовка кадров в клиниках Австрии и Германии (50 врачей и медицинских сестер в год), поддержка лекарствами и расходны-

ми материалами, открытие 12 новых центров на базах многопрофильных детских больниц в Воронеже, Волгограде, Владивостоке, Екатеринбурге, Нижнем Новгороде, Новосибирске, Новокузнецке, Омске, Перми, Ростове-на-Дону, Челябинске и Хабаровске за счет благотворительной организации КЕР-Германия.

Проведение интенсивной программной терапии с использованием высоких доз метотрексата, циклофосфана и антрациклинов, а также крианального облучения у большинства детей сопровождалось высокой токсичностью и связанными с ней тяжелыми побочными явлениями, требующими высококачественной и дорогостоящей сопроводительной терапии. Поэтому было решено пойти по пути создания такой же эффективной, но менее агрессивной и дорогой программы лечения ОЛЛ и сравнить две программы по эффективности, токсичности и стоимости. Нами был разработан первый в России протокол лечения ОЛЛ у детей, который был назван Москва–Берлин-91 (ALL-MB-91).

Следующий шаг, обеспечивающий объективность исследования и обоснования его внедрения в практику, требовал сравнения нового протокола с известным и внедренным в России стандартным протоколом, каким стал протокол ALL-BFM-90m в многоцентровом контролируемом исследовании. Это потребовало создания в 1995 г. кооперированной группы в составе 6 клиник. Итоги этой работы были подведены в 1999 г. Оказалось, что эффективность нового протокола сопоставима с результатами лечения больных по протоколу ALL-BFM-90m: 4-летняя бессобытийная выживаемость (event-free survival — EFS) больных, получивших лечение по протоколу ALL-BFM-90m, составила 82%, а больных, получивших лечение по протоколу ALL-MB-91, — 79%.

Успех этой кооперированной группы, создавшей, кроме того, унифицированную компьютерную базу данных для эффективной проспективной обработки больших массивов информации из историй болезней в кооперированном исследовании, привлек другие клиники России и три клиники Республики Беларусь. С 1999 г. российско-белорусская кооперированная группа насчитывает 32 клиники и способна рекрутировать до 500 больных в год. В 2001 г. подведен 10-летний опыт сравнительного использования двух протоколов лечения — ALL-BFM-90m и ALL-MB-91 более чем у 800 больных и проведена оценка факторов риска, позволяющих дифференцировать лечебную тактику на базе этих двух протоколов. Показано, что результаты лечения ОЛЛ значительно улучшены — 10-летняя выживаемость составила 80%.

С 2002 г. кооперированная группа, завершив первое исследование, которое было высоко оценено Международным обществом детских онкологов (SIOP) и позволило полностью интегрироваться в мировое сообщество, перешла к следующему этапу

исследования и в настоящее время завершает работу по протоколу ALL-MB-2002. Главным итогом этого исследования, в которое были включены более 2000 больных, является дальнейшее снижение смертности больных вследствие токсических и инфекционных осложнений. Детализация и стандартизация методов сопроводительной терапии содержатся в руководстве «Сопроводительная терапия и контроль инфекций в гематологии и онкологии» (2006).

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) у детей — группа заболеваний с 11 различными фенотипическими признаками субстрата опухоли и плохим прогнозом. В 1988 г. впервые в России были проанализированы результаты лечения ОМЛ у 100 больных: лишь у 34% больных была достигнута ремиссия, 5% могли считаться излеченными, так как имели безрецидивное течение более 5 лет. Понадобилось 20 лет для того, чтобы по аналогии с ОЛЛ последовательно пройти путь по изучению биологии опухоли, иммунологических, цитогенетических и молекулярно-генетических маркеров опухоли. Было показано, что практически все случаи ОМЛ имеют характерные молекулярно-генетические маркеры, затрагивающие транскрипцию, нарушения проведения сигналов (тирозинкиназа) и ацетилирование хроматина. Использование полимеразной цепной реакции (ПЦР), помимо диагностических целей, позволило контролировать остаточную резидуальную болезнь, т.е. решать вопрос об интенсификации терапии. Дальнейшее развитие диагностической технологии предполагало упростить и автоматизировать процедуру анализа, которая по мере увеличения числа анализируемых транслокаций стала невыносимо трудоемкой и дорогостоящей. Совместно с сотрудниками НИИ молекулярной биологии РАН нам удалось реализовать первый в стране проект комбинированного использования мультиплексной ПЦР с гибридизацией на микрочипах для проведения анализа одновременно на множество различных транслокаций, включающих основные типы ОМЛ, ОЛЛ и хронического миелолейкоза (ХМЛ).

Внедрение стандартизованного протокола AML-BFM-87 в практику здравоохранения и последующее развитие этой программы в виде оригинального российско-белорусского протокола AML-MM-2000 в многоцентровом исследовании позволили получить клинко-гематологическую ремиссию у 88,9% больных, 5-летнюю общую выживаемость (overall survival — OS) — у 42%, EFS — у 38%, безрецидивную выживаемость (relaps-free survival — RFS) — у 52%.

Проведение родственной аллогенной ТГСК в первой ремиссии больным ОМЛ, имеющим неблагоприятный прогноз, позволило значительно улучшить результаты терапии этих больных: 4-летняя RFS составила 100%.

Демонстрацией выдающегося успеха молекулярной медицины и следующих за ним новых

технологий лечения является терапия одного из самых тяжелых вариантов ОМЛ — острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ). Для этого заболевания патогномонична транслокация t(15, 17)(q22; q12), протекающая с образованием химерного гена PML-RAR. Как оказалось, полностью трансретиноевая кислота (АТРА) способна подавлять транскрипцию этого гена, таким образом происходит обрыв пути лейкемогенеза и инициируется созревание опухолевых промиелоцитов до гранулоцитов *in vitro* и *in vivo*. При этом АТРА нивелирует клинические проявления, не вызывает аплазии кроветворения, что снижает вероятность кровотечения и сепсиса у больных ОПЛ. Мы впервые с успехом использовали АТРА в России, получив опытные образцы препарата от разработчиков в Китае в 1995 г. Затем последовал путь развития технологии лечения АТРА в комбинации с химиопрепаратами и разработкой специальных методов сопроводительной терапии в моноцентровом, а с 2000 г. и в многоцентровом кооперированном исследовании с российскими и белорусскими коллегами. Результатом этого явилось лечение всех детей с ОПЛ в России и Белоруссии по протоколу с АТРА и достижение выживаемости 85%. Контроль молекулярной ремиссии у детей, у которых терапия с применением АТРА оказалась неэффективной, выявил минорные молекулярные транскрипты, что потребовало поиска новых лекарств с точечным действием. В настоящее время в клинике используется триоксид мышьяка, который оказывает дозозависимое воздействие на ген PML-RAR (включая и минорные транскрипты) — от дифференцирующего действия при малых дозах до полного подавления (уничтожения) транскрипта при использовании больших доз.

Эти достижения демонстрируют факт, в полной мере соответствующий научно-врачебной декларации XXI века — рак из числа фатальных болезней в первой четверти этого века будет переведен в число хронических, управляемых заболеваний. Примером этого является победа над одним из опухолевых заболеваний — ХМЛ, при котором была выявлена специфическая хромосомная транслокация t(9, 22), получившая название филадельфийской хромосомы. После определения молекулярного дефекта, связанного с образованием химерного гена Bcr-Abl и его онкопротеина, являющегося специфической тирозинкиназой, нарушающей клеточную дифференцировку и апоптоз, поиски ингибиторов тирозин- и серинтреонинкиназ привели к созданию уникального препарата — иматиниба мезилата (Гливек®). Гливек в культуре Bcr-Abl⁺ клеток вызывает избирательную гибель клеток опухоли при повреждении всего 10–20% клеток нормального гемопоэза. За этим открытием в 1998 г. начались широкомасштабные клинические исследования за рубежом, а с 2000 г. и в нашей стране у детей, подростков и взрослых. В рамках

единого протокола, проводимого Гематологическим научным центром РАМН и включившего более 1000 первичных больных ХМЛ, на фоне лечения Гливексом полная гематологическая ремиссия сохранялась в течение 6 мес от начала терапии у 91% больных. По данным молекулярного мониторинга, проводимого в течение 3 лет, у лиц, продолжающих постоянно получать препарат, частота молекулярной ремиссии составила 68%, что ставит под сомнение целесообразность проведения ТГСК, до этого считавшейся единственным радикальным методом лечения ХМЛ. Нашими сотрудниками проведена оценка эффективности Гливекса у 60 больных ХМЛ в фазе акселерации. При оценке эффективности терапии Гливексом через 1 год от начала лечения гематологический ответ сохранялся у 96% больных, из них полный — у 56%, частичный — у 32%, регрессия в хроническую фазу заболевания — у 8%.

На базе гематологического стационара Городской клинической больницы им. С.П. Боткина открыто первое в стране специализированное отделение подростковой гематологии, где было проведено исследование эффективности педиатрических протоколов ALL-BFM-90m и ALL-MB-91 у подростков старшей возрастной группы и лиц молодого возраста (15–28 лет). Несмотря на то, что клиничко-биологические характеристики ОЛЛ у подростков старшего возраста и лиц молодого возраста в большей степени соответствуют взрослому и отличаются от детского лейкоза, внедрение педиатрических протоколов во взрослую практику позволило получить результаты, сопоставимые с результатами лечения подростков младшей возрастной группы при использовании аналогичных протоколов: 6-летняя OS всей группы больных (15–28 лет) составила 84,1%, EFS — 75%.

На базе санатория «Русское поле» Чеховского района Московской области нам удалось организовать реабилитационную базу для детей с болезнями крови и злокачественными новообразованиями. В течение 14 лет санаторное лечение ежегодно проходят 600 детей и их родителей. За это время проведена реабилитация около 7 тыс детей, выздоровевших от злокачественных новообразований и членов их семей.

Эволюция лечения неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей условно может быть разделена на 3 этапа. На 1-м этапе только на основе жесткого выполнения стандартов лечения и обеспечения необходимыми препаратами удалось достичь 50% выживаемости больных. На 2-м этапе было проведено специальное обучение врачей принципам сопроводительной терапии (профилактика и лечение инфекций у иммунокомпрометированного хозяина, заместительная компонентная терапия, контроль неотложных состояний и др.), что привело к повышению выживаемости больных до 70%. Наибольший интерес вызвал следующий, 3-й этап,

основанный на фундаментальных исследованиях, обосновывающих использование модификаторов клеточной резистентности, колониестимулирующих и ростовых факторов, интерлейкинов, «точечной» («таргетной») терапии. Получение антител к кластерам дифференцировки, например, В-клеточных опухолей, привело к созданию нового поколения лечебных протоколов. Первый протокол лечения В-клеточных НХЛ у детей с использованием химиопрепаратов в комбинации с Ритуксимабом (Мабтера®) в 2004 г. стал предметом клинических испытаний у 35 детей в возрасте от 2 до 17 лет. Наблюдение в течение 2 лет за этой группой больных показало, что только в одном случае была констатирована первичная резистентность опухоли и у одного ребенка развился рецидив, 82% больных находятся в ремиссии при медиане наблюдения 13 мес. Важно отметить, что 13 больных В-ОЛЛ были отнесены к высокой группе риска, что указывает на перспективность данного исследования.

Успехи в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ) у детей в РФ связаны с внедрением в практику протокола лечения, разработанного и опробованного на 10 тыс больных немецкими и австрийскими специалистами (протокол HD-DAL-90). Он показал высокую эффективность при низкой токсичности, позволяющей лечить больных амбулаторно; по нашим данным, 10-летняя EFS детей до 14 лет составила 81%, OS — 94%. При использовании этого протокола у подростков от 15 до 21 года и взрослых до 29 лет получены аналогичные результаты — 5-летняя OS составила 90%, EFS — 79%, RFS — 90%.

Ключевыми проблемами лечения больных ЛХ, к сожалению, остаются технологическое отставание отечественных баз лучевой терапии (кобальтовые облучающие установки вместо линейных ускорителей) и лечение рецидивов. Большинство рецидивов развивается в первые 2 года (через 6–18 мес) после окончания дифференцированной в зависимости от стадии заболевания терапии. При поздних рецидивах с успехом используются ударная терапия ифосфамидом, этопозидом и преднизолоном или другие комбинации 3–4 химиопрепаратов (ABVD, CEP и др.). При резистентности опухоли и/или развитии ранних рецидивов без проведения ТГСК шансы на излечение равны нулю. Использование программ высокодозной терапии с ауто-ТГСК костного мозга или периферической крови позволяет достичь 5-летней RFS 60%, причем у детей и подростков этот показатель достигает 80%, в то время как у лиц старше 30 лет он равен 33%.

Внедрение методов ТГСК у детей России — отдельная, изобилующая драматическими страницами история. Главными вехами развития этой технологии в педиатрии явились строительство 12 климатизированных блоков в Российской детской клинической больнице в 1992–1994 гг. при финан-

совой поддержке Р.М. Горбачевой и М.С. Горбачева, Фреда Матцера (Нидерланды) и Е.Т. Гайдара; подготовка кадров (врачей, медсестер, специалистов в области процессинга ГСК) при поддержке Хельмута Гаднера и Кристл Фриш (Австрия), Шимона Славина (Израиль), Ричарда О'Релли (США); первые 12 трансплантаций, проведенных в 1994 г., каждая из которых не повторяла другую; медленное увеличение числа трансплантаций до 80 в год в 2008 г.

На 01.01.09 в клинике проведено более 450 ТГСК детям с наследственными заболеваниями, иммунодефицитами, костно-мозговой недостаточностью и гемобластомами. Используются все виды источников ГСК (костный мозг, периферическая и пуповинная кровь), все разновидности ТГСК (аллогенная родственная и все виды неродственной, аутологичная с различными приемами обработки материала). Проведены сравнительная оценка режимов кондиционирования при ТГСК у детей, оценка сроков приживления трансплантата, частоты токсических и инфекционных осложнений, частоты развития острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Результаты этой работы подробно изложены в монографии «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей» (2004). Главными итогами этой многолетней работы стали достижение 68% выживаемости больных при неродственных аллогенных трансплантациях и распространение технологии ТГСК в другие учреждения Москвы (МДГКБ) и городов РФ (Екатеринбург, Нижний Новгород и др.) и организация Банка пуповинных стволовых клеток в Москве для неродственных трансплантаций. Это позволило создать предпосылки для ежегодного увеличения количества выполняемых ТГСК и реальной помощи детям, не имеющим другой альтернативы.

Сотрудники центра стали организаторами службы гемотрансфузиологии в педиатрии. Практические рекомендации для врачей-трансфузиологов представлены в двух фундаментальных руководствах: «Клиническая трансфузиология» (1997) и «Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии» (2002). К новым положениям гемотрансфузиологии, сформулированным в последние два десятилетия относятся следующие:

- организация на базах многопрофильных больниц отделений (банков) крови для аппаратного забора крови у доноров с использованием закрытых систем на сепараторах крови. С помощью этих технологий в течение 30 мин можно получить 600 мл плазмы, в течение 1 ч — 500 мл эритроцитной массы, в течение 2,5 ч — 4–6 доз тромбоконцент-

рата, что особенно важно в условиях дефицита донорских кадров в России;

- введение в программу скрининга крови и компонентов, использующихся в педиатрии и неонатологии; новых стандартов исследований на цитомегаловирус, вирус Т-клеточной лимфомы человека (HTLV-1), ВИЧ-2, не актуальных для взрослых;

- обязательная лейкофильтрация компонентов крови для всех трансфузий и облучение для неонатологии, гематологии/онкологии и трансплантации для предупреждения посттрансфузионных РТПХ у иммунокомпрометированных пациентов;

- принципиально новые положения гемотрансфузионной терапии плода (внутриутробные трансфузии), новорожденных и детей первого года жизни (дозы, объемы, показания, побочные эффекты и отдаленные результаты);

- впервые в стране регламентирование эритроцито- и тромбоцитотерапии у новорожденных;

- описание особых осложнений гемотрансфузий компонентов крови у новорожденных, первостепенное значение среди которых имеют гиперволемиа и РТПХ, являющиеся причиной летальных исходов.

Детская гематология/онкология в России имеет все возможности для научного и практического развития. Дальнейшие успехи внедрения новых технологий лечения больных детей зависят от развития клеточной биологии и молекулярной генетики, достижения новых знаний в изучении механизмов пролиферации, дифференцировки, вариантов «выполнения служебных обязанностей» и апоптоза клеток каждого гистогенетического ряда, регуляции, миграции, хоуминга и взаимодействия клеток в онтогенезе, обоснования точечных регуляторных воздействий на каждый из элементов жизни многоклеточного организма, каким является человек (эмбрион, плод, новорожденный, ребенок, взрослый, пожилой и старый). Практическое внедрение полученных знаний требует создания специальных условий, что Авиценна образно называл «наукой о том, как применять эти знания». К этим условиям относятся, прежде всего, организация сообщества врачей для научно обоснованного кооперированного многоцентрового исследования каждого из практических предложений, определенных новым знанием; организация персонифицированного регистра больных и проспективной базы данных, подкрепленных обоснованной статистикой; соответствующий объем финансирования из бюджета и внебюджетных фондов (страхование, благотворители и др.) и в итоге — желание революционных изменений во благо наших пациентов.