

НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР
ФГБУ «ННПЦ ДГОИ ИМЕНИ
ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ
Александр Григорьевич
Румянцев



В отличие от общей гематологии, теоретической основой которой является учение о кроветворении и его регуляции, детская гематология как наука базируется, во-первых, на изучении онтогенеза кроветворной и иммунной систем, гистогенетически связанных единой стволовой клеткой, едиными путями ее дифференцировки и миграции. Во-вторых, на изучении закономерностей становления, функционирования, терминальной дифференцировки и апоптоза клеточных структур, обеспечивающих биохимический и иммунный гомеостаз, тканевое дыхание и регуляцию метаболизма ребенка, подростка, взрослого. В-третьих, детская гематология изучает молекулярно-биологические и генетические дефекты функционирования клеток крови и иммунной системы, приводящие к развитию иммунодефицитов, аутовоспалительных, аутоиммунных заболеваний, опухолей и инфекций иммунной системы. Клинические исследования в рамках детской гематологии включают изучение патогенеза наследственных и приобретенных заболеваний крови и иммунной системы у плода, новорожденного ребенка, дошкольника, школьника-подростка и взрослого и разработку научно обоснованных методов профилактики и лечения этих заболеваний на основе доказательной медицины.

Тесная связь между гематологией и иммунологией известна более 100 лет. 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 иммунной системе, описания кластеров и генетических маркеров дифференцировки клеток – предшественников кроветворения и иммунной системы, выяснения роли гормонов, колониестимулирующих 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. Тщательному изучению подверглись гемопоэтические и иммунные клетки-предшественники, а также формы их взаимодействия с эффекторным звеном иммунного ответа.

Для изучения патогенеза иммунодефицитных состояний (далее – ИДС) в России организован персонализированный регистр пациентов с ИДС, включающий результаты оценки иммунного и гематологического статуса, мутационного анализа и секвенирования комплементарной ДНК. Он объединил информацию о 30 формах ИДС. Из них 6 форм: общая переменная иммунная недостаточность (далее – ОВИН), гипер-IgM-синдром, синдром Вискотта – Олдрича, синдром Ниймегена и аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, дефицит С1-ингибитора комплемента – подверглись углубленному научному анализу. Так, при ОВИН был выявлен генетический дефект в виде мутантного гена, индуцируемый костимуляторной молекулой (ICOS), находящейся на длинном плече 2-й хромосомы. Эта молекула экспрессируется активированными Т-лимфоцитами, причем ее взаимодействие с лигандом на В-лимфоцитах необходимо для поздней дифференцировки В-клеток и образования В-клеток памяти. Хотя ОВИН отнесена экспертами ВОЗ к группе ИДС с преимущественным нарушением продукции антител, наши исследования показали, что эти нарушения Т-клеточного иммунитета являются первичными, а дефекты продукции иммуноглобулинов В-клетками вторичны, что очень важно с точки зрения терапии заболевания, которое

должно лечиться как комбинированное ИДС. Недавно обнаруженная у 10% больных ОВИН мутация гена TNFRST13B, кодирующего трансмембранный активатор кальция, экспрессируемый В-лимфоцитами, и обеспечивающего взаимодействие с макрофагами и дендритными клетками, по существу подтверждает комбинированный вариант ИДС при клинически гетерогенной форме заболевания.

Исследования у пациентов с гипер-IgM-синдромом, наряду с известными гуморальными дефектами, выявили инверсию CD4/CD8, повышение NK-клеток и точечных мутаций геномной структуры лиганда CD40, нарушающих дифференцировку В-лимфоцитов в IgM-продуцирующие клетки при взаимодействии с Т-лимфоцитами, что объясняет нарушение резистентности к бактериальным, грибковым и оппортунистическим инфекциям и развитие аутоиммунных заболеваний. Следствием неадекватного иммунного ответа на внутриклеточные патогены у этих пациентов является развитие склерозирующего холангита и неспецифического язвенного колита, имеющих неблагоприятный прогноз.

В результате молекулярно-генетических исследований синдрома хромосомных поломок Ниймегена – иммунодефицита, при котором более чем у половины больных развивается опухоль, определена новая мутация гена Nbs1 (657 del 5), характерная для русской популяции. Выделены неизвестные ранее нарушения функционирования теломера, и показана возможная роль гетерозиготного носительства мутации 657 del 5 в развитии апластических анемий, нейтропений, тромбоцитопений и злокачественных лимфопролиферативных заболеваний у детей.

В 1995 году был описан новый дефект иммунной регуляции – аутоиммунный лимфолиферативный синдром (далее – АЛПС), клиника которого проявлялась сочетанием лимфолиферативного синдрома с аутоиммунными поражениями кишечника, печени, суставов и других органов и систем. Определены характерные диагностические критерии АЛПС: инверсия соотношения CD4+/CD8+, повышение содержания активированных Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток и резкое увеличение двойных негативных (CD4-/CD8-) Т-клеток, нарушение апоптоза периферических мононуклеаров при индукции антителами к Fas-рецептору, мутации в генах Fas, каспазы 8 и 10. Выявленные типы молекулярно-генетических расстройств при АЛПС позволили разработать дифференцированные протоколы лечения, зависящие от степени мультиорганного поражения, включающие циклоспорин А, антитела к анти-CD-20 (ритуксимаб), спленэктомию и в особо тяжелых случаях трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (далее – ТГСК).

У больных синдромом Вискотта – Олдрича (далее – СВО) установлено, что классический СВО, проявляющийся микроцитопенией, экземой и иммунодефицитом, имеет точно установленный дефект гена на хромосоме 11.23, контролирующего синтез белка WASP, экспрессирующегося исключительно на клетках гемопоэтического ряда. Мутации гена WASP включают весь возможный спектр генетических расстройств: миссенс, нонсенс, делеции, инсерции, мутации клеточного скелета. В результате исследований выявлено и описано 15 новых мутаций в гене WASP,

установлен патогенез микроцитопении (дефекты скелета мембраны), являющийся причиной повышенного разрушения тромбоцитов, впервые показана мозаичность лимфоцитов по уровню экспрессии WASP, что послужило основанием к моделированию эффектов генной терапии и/или ТГСК у больных СВО.

Для системы комплемента установлены и описаны все дефектные гены, локализованные на аутосомных хромосомах (кроме гена пропердина). В целом дефекты ранних фракций комплемента (C1 – C4) сопровождаются развитием аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ювенильный ревматоидный артрит, узелковый периартериит. Дефекты терминальных компонентов комплемента (C5 – C9) предрасполагают к развитию менингококковой инфекции. Исследования нокаутированных экспериментальных животных по белкам системы комплемента позволили описать патогенез и обосновать терапию наследственного и приобретенного дефицита C1-ингибитора комплемента, сопровождающегося жизнеопасным ангионевротическим отеком, определить иммунологические критерии тяжести течения системной красной волчанки, диагностическое и прогностическое значение комплементарных белков в развитии гнойно-воспалительных заболеваний у детей раннего возраста.

Исследования у детей с дефектами фагоцитоза и гранулоцитарными синдромами костномозговой недостаточности выявили более 30 генных дефектов с X-сцепленным, аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием, что позволило разработать молекулярно-генетический алгоритм дифференциальной диагностики и обосновать дифференциальную терапию этой группы больных. Определены критерии иммунных нейтропений: наличие антигранулоцитарных антител в сочетании с нейтропенией потребления и снижением колониеобразующих единиц (КОЕ – ГМ) при культивировании костного мозга в системе «агаровая капля – жидкая среда». Разработаны и внедрены в практику протоколы лечения ряда генетических (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – ГКСФ, ТГСК) и иммунных (циклоспорин, ремикейд, антицитоклиновые препараты) нейтропений.

Особую группу ИДС представляют дефекты, являющиеся следствием иммунной дисрегуляции, ранее описанные в группе гистиоцитозов. К ним относится первичный, в том числе семейный, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (далее – ГЛГ). Эта группа заболеваний макрофагов характеризуется неконтролируемой активацией Т-лимфоцитов в ответ на инфекцию, что приводит к гиперпродукции противовоспалительных цитокинов. Их системный эффект обуславливает тканевые и органные повреждения, проявляющиеся лихорадкой, гепатоспленомегалией, двух-трехростковой цитопенией, гипертриглицеридемией, гипербилирубинемией, гипофибриногенемией, неврологическими нарушениями, что приводит к фатальному исходу. Неспособность NK-клеток осуществлять эффективные цитотоксические функции является универсальным феноменом при этом заболевании и связана с мутацией гена перфорина (PRF-1). Морфологическим субстратом ГЛГ является лимфогистиоцитарная инфильтрация с гемофагоцитозом, преимущественно



но в костном мозге, селезенке, лимфоузлах, ЦНС, печени, тимусе. Средняя продолжительность жизни у заболевших до внедрения современных протоколов химио- и иммуносупрессивной терапии и ТГСК составляла 2–3 месяца. В связи с этим в нашей клинике впервые в стране проведена сравнительная оценка эффективности международных протоколов химиоиммунотерапии и аллогенной ТГСК. Показан 50%-ный эффект химио-, иммуно- и сопроводительной терапии и 90%-ный эффект ТГСК при неродственной аллогенной и гаплоидентичной ТГСК.

В отличие от ГЛГ, гистиоцитоз из клеток Лангерганса имеет специфические иммуногистохимические маркеры – CD1a-антиген и гранулы Бирбека при электронной микроскопии. После внедрения протоколов химиотерапии в лечебную практику при наиболее тяжелых полисистемных гистиоцитозах общая и безрецидивная выживаемость больных составила соответственно 80 и 60%. ТГСК эффективна у резистентных больных с неэффективностью системной химиотерапии. Исследования гистиоцитозов в России выполнены в рамках международного сотрудничества с кооперативной международной группой по лечению этого заболевания: обсуждены результаты лечения 866 детей в возрасте от 0 до 18 лет.

В течение последнего десятилетия описана группа редких наследственных заболеваний и синдромов, характеризующихся нарушением регуляторов воспаления. При этом у пациентов не определяются признаки аутоиммунной агрессии (аутоантитела, аутореактивные Т-лимфоциты). К этой группе аутовоспалительных заболеваний относятся семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь), периодический синдром, ассоциированный с дефектом рецептора фактора некроза опухоли, гипер-IgD-синдром, семейная холодовая крапивница и др. Принципиально важным для клиники оказалось то, что генетические дефекты, ответственные за протеины, участвующие в реакциях воспаления, например дефекты пирин-транскрипционного фактора миелоидных клеток, ограничивающего действие провоспалительных цитокинов, вызывают активацию цитокинового каскада, неспецифическую стимуляцию антителогенеза, повышение уровня белков острой фазы воспаления и амилоида А, что приводит к развитию вторичного амилоидоза AA-типа с преимущественным поражением почек. Синдромы, ассоциированные с мутацией гена CIAS-1, такие как синдром Макла – Уэльса, семейный холодовый аутовоспалительный синдром, младенческий кожно-артикулярный синдром, связаны с дефектами криопирин, экспрессирующегося полиморфоядерными лимфоцитами и хондроцитами. Этот белок индуцирует процессинг проинтерлейкина-1 с образованием его активной формы. Молекулярно-генетический анализ позволил обосновать дифференцированные методы лечения, например использование колхицина при периодической болезни, предотвращающего развитие почечной недостаточности и ранний летальный исход от амилоидоза, или патогенетическое лечение рекомбинантным антагонистом интерлейкина-1 (Kineret), который приводит к исчезновению воспалительных симптомов уже на второй день от начала терапии при CIAS-1-ассоциированных заболеваниях.

Радикальным методом терапии, применяемым к большинству ИДС, является ТГСК, позволяющая в случае ее успешного выполнения добиться полной коррекции иммунологического дефекта. Первая трансплантация больному с ИДС в России была проведена в 1995 году в нашей клинике. В течение последующих лет было налажено эффективное международное сотрудничество в области подбора доноров ГСК, разработаны оригинальные режимы кондиционирования и профилактики инфекционных осложнений. Сегодня в России в трех центрах (ННПЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева, РДКБ и НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой) выполняется 60–70 ТГСК пациентам с ИДС в год, что составляет 20% ТГСК в Европе для этой группы больных. Итоги исследований, обобщивших результаты 270 трансплантаций у детей с комбинированными иммунодефицитами, ИДС с преимущественными дефектами антителообразования и дефектами фагоцитоза, определили общую эффективность лечения у 75% больных. Следующим этапом развития проблемы лечения ИДС станет генная терапия, получившая развитие в течение последних 10 лет. Первый случай введения гена аденозиндезаминазы в стволовые клетки, полученные от пациента с этой патологией, и последующей аутотрансплантации с полным восстановлением кроветворения и коррекцией иммунологического дефекта у больных окончился полным выздоровлением пациента. Затем последовала рутинная работа по накоплению опыта, прежде всего в виде комбинации генной терапии и ТГСК.

Значимой проблемой детской гематологии, педиатрии и детского здравоохранения по-прежнему являются анемии, что было подтверждено данными всероссийской диспансеризации детского населения в 2002 году. У детей 90% всех анемий (у взрослых 80%) приходится на железодефицитные анемии (далее – ЖДА). Распространенность анемии у детей в возрасте до 15 лет за 10 лет (1992–2002 годы) выросла с 452 до 1821, а у подростков 15–18 лет – с 103 до 591 на 100 тыс. человек соответствующего возраста. Эти тенденции сохраняются и в настоящее время. Частота ЖДА в детской популяции составляет от 3 до 4%. Причинами сохраняющихся расстройств являются: экология (свинцовые красители, бензин с добавками, загрязнение почвы, воды, продуктов питания), нарушение питания и отсутствие должной профилактики дефицита железа. Многочисленные исследования отечественных педиатров-гематологов завершили разработкой рекомендаций по антенатальной, интранатальной и постнатальной профилактике ЖДА. Эти исследования включали сравнительную оценку эффективности зарегистрированных в России препаратов железа, в результате чего подготовлены стандарты и обучающие программы для врачей. К новым результатам, полученным после многолетних исследований, следует отнести данные о патогенезе эритропоэтинзависимых анемий, тактике терапии эритропоэтином (далее – ЭПО) ранней анемии недоношенных детей, роли недостаточности ЭПО в развитии анемии беременных, возрастной эволюции трансферриновых рецепторов сыворотки крови и патогенезе анемии в период становления репродуктивной функции у дево-



чек-подростков, патогенетическое обоснование применения ЭПО и его комбинации с внутривенными препаратами железа при онкологических заболеваниях.

Одним из разделов научной и практической гематологии является изучение наследственных и приобретенных синдромов костномозговой недостаточности. Эти заболевания, как правило, фатальны: они могут возникать в любом возрасте и эволюционируют в опухолевые заболевания. Их изучение позволяет понять общие механизмы нарушения гемопоэза, иммуногенеза и индукции опухолевого роста. Предметом наших исследований явились 4 врожденных синдрома костномозговой недостаточности: анемия Фанкони, врожденный дискератоз, анемия Даймонда – Блэкфана и синдром Швахмана – Даймонда – и 2 приобретенных расстройства: трехростковая идиопатическая и постгепатитная апластические анемии.

Классическая анемия Фанкони (далее – АФ) проявляется прогрессирующей аплазией костного мозга, врожденными аномалиями и предрасположенностью к развитию лейкозов, особенно острого миелобластного лейкоза и солидных опухолей. В базе данных больных АФ, собранных нами в России, оказалось более 60 детей и членов их семей, благодаря чему и проведен широкий круг клеточных, биохимических, биофизических и молекулярно-генетических исследований. Было предложено несколько моделей 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 (далее – АФК) или нарушения процессов детоксификации АФК. Она основана на обнаружении пероксидазного и каталазного доменов в составе генов основных комплементарных групп АФ. Исследования позволили обосновать терапевтическую программу комбинации андрогенов и ингибиторов АФК. Эта тактика была взята на вооружение Европейской ассоциацией больных анемией Фанкони, в результате чего получен эффект клинической стабилизации и уменьшения частоты генетических поломок у 62% больных. Однако этот эффект при наличии аплазии удавалось поддерживать в течение 2 лет (максимально до 9 лет), треть больных погибли в результате развития опухоли; две трети – из-за осложнений костномозговой недостаточности. Выжили только те больные, которым удалось провести аллогенную неродственную ТГСК.

Врожденный дискератоз (далее – ВД) характеризуется триадой симптомов (дистрофия ногтей, закупорка слезных канальцев и лейкоплакия слизистых оболочек), часто проявляющихся в полном наборе после развития апластической анемии (далее – АА). Пациенты с этим заболеванием представляют собой группу высокого риска развития лейкозов и солидных опухолей. ВД наследуется по X-сцепленному рецессивному, аутомно-доминантному или аутомно-рецессивному типам. Для пациентов с X-сцепленным вариантом ВД характерны мутации гена, кодирующего дискерин – белок, связывающий РНК-теломеразу. У больных с аутомно-доминантной формой ВД теломеры, которые «запечатывают» концы хромосом, зна-

чительно укорочены, что проявляется неустойчивостью генома. Поскольку дискерин обладает сродством к псевдоуридинсинтетазе, участвующей в посттранскрипционных изменениях, это расстройство сопровождается дисфункцией рибосом, что в конечном итоге приводит к апоптозу гемопоэтических клеток-предшественников. С другой стороны, дефекты теломеров приводят к незащищенности концов ДНК, что вызывает деградацию ядра и образование слипания «конец в конец» с другими хромосомами. Такие хромосомы подвержены дополнительным поломкам во время митотического цикла, что в конечном итоге приводит к развитию опухолевого процесса. Излечение возможно только при выполнении ТГСК. Наше учреждение располагает собственными наблюдениями радикального лечения пациентов с дискератозом с применением данного метода терапии.

Анемия Даймонда – Блэкфана (далее – АДБ), или парциальная красноклеточная аплазия, как правило, рассматривается как исход врожденной парвовирусной инфекции, избирательно поражающей клетки – предшественники эритроидного ряда. Но наличие сопровождающих аплазию аномалий черепно-лицевого скелета, лучевых костей, патологии со стороны сердца и почек стимулировали поиск генетических причин заболевания. Оказалось, что у 20–25% больных АДБ выявляются гетерозиготные мутации в гене, кодирующем рибосомальный белок RPS-19. Причем были описаны как аутомно-доминантный тип наследования, так и случаи спонтанного развития заболевания. К сожалению, мы мало продвинулись в терапии этого заболевания. В лечении больных АДБ используются глюкокортикоидные гормоны и заместительная терапия эритроцитарной массой, а радикальным методом лечения является аллогенная ТГСК.

Синдром Швахмана – Даймонда (далее – СШД) характеризуется наличием нейтропении в сочетании с экзокринными нарушениями поджелудочной железы. Пациенты с этим заболеванием составляют группу повышенного риска развития АА и острого миелобластного лейкоза. Проведенные исследования выявили мутацию в гене SBDS, экспрессируемом во всех тканях, примерно у 90% больных СШД. Предполагается, что этот ген участвует в метаболизме РНК, роль рибосомальной дисфункции остается неизученной.

При приобретенных АА панцитопения может быть результатом дефекта или снижения пролиферативного потенциала гемопоэтических предшественников или сниженной способности стромального микроокружения костного мозга поддерживать адекватную потребностям сбалансированную дифференцировку и пролиферацию ГСК. Исследования, проведенные в нашем центре, 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 патологическим апоптозом. Лабораторные доказательства роли аутоиммунных факторов в патогенезе АА, а именно улучшение роста миелоидных и эритроидных колоний в культуре после удаления аутологических лимфоцитов с помощью антилимфоцитарной сыворотки или моноклональных



анти-T-клеточных антител легли в основу новых технологий лечения АА. Это замещение недостающего количества стволовых клеток донорскими клетками (ТГСК) или снятие иммуноопосредованной ингибиции пролиферации стволовых клеток с помощью иммуносупрессивной терапии. В течение 16 лет в России были последовательно организованы и проведены многоцентровые рандомизированные исследования сравнительной эффективности протоколов лечения АА. Эти протоколы включают монотерапию циклоспорином А (далее – CsA), CsA в комбинации с низкими дозами преднизолона и метандростенолона, CsA в комбинации с антитимоцитарным глобулином (далее – АТГ), комбинированную иммуносупрессивную терапию (CsA, АТГ и ГКСФ) и, наконец, аллогенную ТГСК с щадящими режимами кондиционирования. Отработаны оптимальные методы гемотрансфузионной поддержки с фильтрацией, а в дальнейшем – облучение компонентов крови, получаемых аппаратным методом, протоколы сопроводительной антибактериальной, противовирусной и противогрибковой терапии. 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 80–90%, при неродственной ТГСК – 40–60%, при комбинированной терапии (АТГ + CsA) у больных легкими и среднетяжелыми формами АА получены сравнимые с ТГСК результаты.

Наиболее значимые достижения в изучении расстройств гемостаза у детей связаны с организацией исследований гемостаза регистра больных гемофилией России, Москвы и Московской области, качественной диагностикой гемофилии и других, наследственных, коагулопатий (болезнь Виллебранда, дисфибриногемии и др.). Ретроспективные эпидемиологические исследования, проведенные в течение 11 лет (1993–2003 годы), позволили получить новые данные об основных частотных характеристиках наследственных коагулопатий, оценить фармакоэкономические затраты на адекватную профилактику и лечение заболеваний этой группы. Внедрение в России известных в мире протоколов лечения гемофилии, таких как лечение по факту возникновения геморрагического эпизода, профилактический метод (введение концентратов факторов 3 раза в неделю при гемофилии типа А и 2 раза в неделю при гемофилии типа В из расчета 25–40 МЕ на 1 кг массы больного) и высшее достижение медицины – организация лечения больных на дому, были реализованы на базе детского гематологического центра при Измайловской детской городской клинической больнице. Научные исследования в области гемофилии в настоящее время проводятся в трех основных направлениях. Во-первых, ведется разработка методов лечения ингибиторной формы гемофилии через индукцию иммунной толерантности (Боннский протокол, протокол Мальмё). Во-вторых, разрабатываются новые рекомбинантные факторы свертывания крови для замены ими имеющихся в продаже 17 препаратов, получаемых из плазмы. В-третьих, разрабатываются подходы к генной терапии гемофилии (генетическая модификация клеток печени *in vivo* с использованием ретровирусного век-

тора). 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 в ближайшие годы.

Детская гематология и детская онкология – дисциплины, в свое время разделенные не без участия взрослых специалистов (гематология – терапевтическая, а онкология – хирургическая специальности), оказались настолько тесно связанными между собой, что разделить их в педиатрической практике оказалось невозможным и нецелесообразным по экономическим причинам. Это повлекло за собой слияние указанных специальностей в оказании специализированной помощи детям за рубежом более 40 лет назад. В нашей стране данный процесс обсуждается, но не решается с 2004 года по вышеизложенным причинам. Хотя на практике лечение всех детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями организовано на базах многопрофильных детских больниц, а не в стационарах, где лечатся взрослые больные. В детской практике гемобласты (острые и хронические лейкозы, неходжкинские злокачественные лимфомы, лимфомы Ходжкина и гистиоцитозы) составляют половину онкологических заболеваний детского возраста. Дети всегда получали помощь в гематологических стационарах детских больниц, согласно соответствующим приказам Минздрава России. Пациенты с опухолями центральной и периферической нервной системы (25%) также получают медицинскую помощь в детских больницах, а пациенты с опухолями костей и мягких тканей (12%), почек (6%) и другими, более редкими заболеваниями и злокачественными новообразованиями получают помощь в онкологических отделениях детских больниц и онкодиспансерах для взрослых.

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 – метастазированию – на фоне становления иммунного и гормонального гомеостаза и т.д.) оказали влияние на выбор стратегии лечения. Ею стала высокодозная полихимиотерапия, повлекшая за собой расширение знаний врачей-онкологов в области гематологии, иммунологии, инфекционных болезней, интенсивной терапии, реанимации, сопровождающей и реабилитационной терапии и педиатрии в целом. Хирургическое лечение и лучевая терапия детских опухолей заняли вспомогательное, этапное положение.

Новые технологии лечения в детской гематологии/онкологии стали опираться на знание генетики и биологии каждой конкретной опухоли, когда учитывается первично-генерализованный характер опухолевого процесса у детей и возможная реакция больных на более чем 100 жизнеопасных химиопрепаратов, колониестимулирующих факторов, цитокинов и новейших средств точечной (таргетной) и сопроводительной терапии. И еще,



что очень важно, они опираются на новую систему организации лечебной работы на основе междисциплинарного протокола, участниками выполнения которого является команда в составе гематолога/онколога, патолога, хирурга (нейрохирурга), радиолога, специалиста по лучевой терапии, анестезиолога-реаниматолога, врачей узких педиатрических специальностей. Уникальной моделью успешного внедрения новых технологий, причиной развития гематологии/онкологии является драматическая история лечения острого лимфобластного лейкоза (далее – ОЛЛ) у детей. Именно достижения в лечении этого заболевания в полной мере продемонстрировали возможности современной высокодозной химиотерапии и роль сопроводительной терапии для ее успеха. Сюда можно добавить и ключевое значение организации многоцентровых рандомизированных исследований, исключающих селекцию пациентов и медицинского персонала для доказательства эффективности и максимально быстрого внедрения в практику здравоохранения.

Внедрение международного протокола кооперированной группы BFM – ALL-BFM-90 лечения детского ОЛЛ в России 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. Проведение интенсивной программной терапии с использованием высоких доз метотрексата, циклофосфана и антрациклинов, а также краниального 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 обе программы по эффективности, токсичности и стоимости. Основываясь на рандомизированных исследованиях DFCl (США) и ALLVI (Нидерланды) и опыте, накопленном группой BFM, мы разработали первый в России протокол лечения, который 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 кооперированной группы в составе 6 клиник в 1995 году. Итоги работы были подведены в 1999 году. Оказалось, что эффективность нового протокола сопоставима с результатами лечения больных по протоколу ALL-BFM-90m. Так, 4-летняя бессобытийная выживаемость (event-free survival – EFS) больных, получивших лечение по протоколу ALL-BFM-90m, составила 82%. А EFS больных, получивших лечение по протоколу ALL-MB-91, – 79%. Вместе с тем токсичность и, следовательно, объем и стоимость сопроводительного лечения были значительно ниже, так же как и длительность госпитализации больных. Успех этой кооперированной

группы, создавшей унифицированную компьютерную базу данных для эффективной проспективной обработки больших массивов информации из историй болезней в кооперированном исследовании, привлек в эту группу другие клиники России и все клиники Республики Беларусь. Российско-белорусская кооперированная группа в 2002 году включала 42 клиники и была способна рекрутировать до 600 больных в год. В 2001 году подведен 10-летний итог 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, что позволило повысить результаты лечения ОЛЛ (10-летняя выживаемость составила 80%). С 2002 года 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 завершила работу по протоколу ALL-MB-2002. Главным итогом этого исследования, в которое было включено более 1,5 тыс. больных, стало дальнейшее снижение смертности больных вследствие токсических и инфекционных осложнений. К 2008 году, когда были подведены итоги кооперированных исследований, к российско-белорусской группе последовательно присоединились специалисты Казахстана и Армении, а затем Узбекистана и Киргизии. В протоколе MB-2008 достигнута 84%-ная безрецидивная выживаемость (relapse-free survival – RFS) при анализе более 3,5 тыс. пациентов, что вывело нашу страну в лидеры детской гематологии/онкологии в мире (рис. 1).

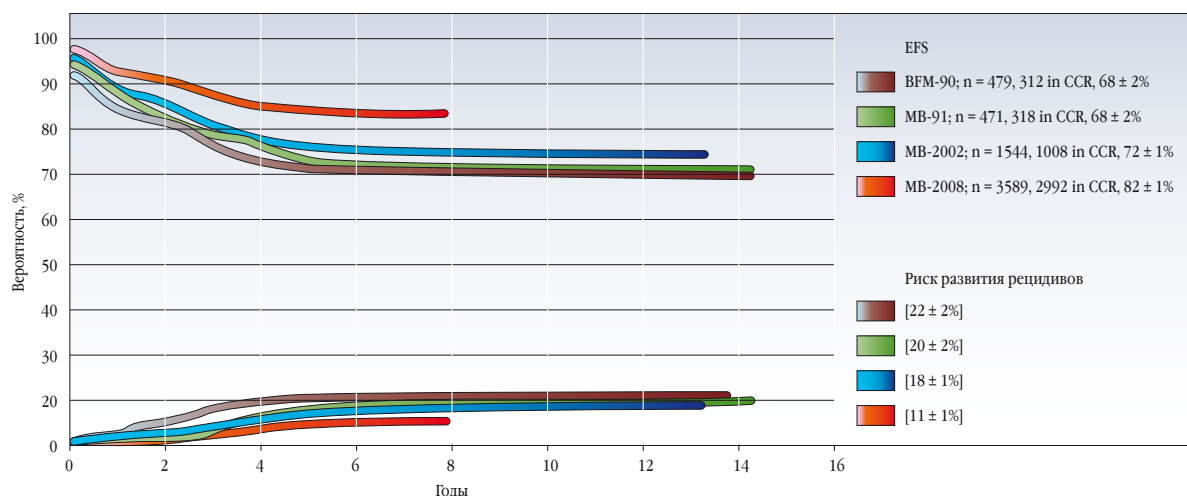
В 2015 году начато новое исследование (MB-2015), в которое включены подростки и молодые взрослые.

На базе гематологического стационара ГКБ имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы организовано первое в стране специализированное отделение подростковой гематологии. Здесь было проведено исследование эффективности педиатрического протокола ALL-MB-2002 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 таковым у взрослых 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 общая выживаемость (overall survival – OS) всей группы пациентов (15–28 лет) составила 84,1%, EFS – 75%.

Острый миелобластный лейкоз (далее – ОМЛ) у детей – это группа заболеваний с 11 различными фенотипическими признаками субстрата опухоли и плохим прогнозом. В 1988 году 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 изуче-



1



БЕССОБЫТИЙНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ И РИСК РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ У ДЕТЕЙ С ОЛЛ, ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОЙ КООПЕРИРОВАННОЙ ГРУППЫ «МОСКВА – БЕРЛИН», В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОТОКОЛА ТЕРАПИИ, 1991–2014 ГОДЫ

нию биологии опухоли, иммунологических, цитогенетических и молекулярно-генетических маркеров опухоли. В конечном итоге оказалось, что практически все случаи ОМЛ имеют характерные молекулярно-генетические маркеры, затрагивающие транскрипцию, нарушения проведения сигналов (тирозинкиназа) и ацетилирование хроматина. Развитие стратегии терапии ОМЛ следовало за достижениями терапии ОЛЛ. Целью этой стратегии является эрадикация лейкоэмического клона с последующим восстановлением нормального гемопоэза. В отличие от ОЛЛ, в химиотерапии ОМЛ индукционная терапия проводится миелотоксическими препаратами. Внедрение стандартизованного протокола AML-BFM-87 в практику здравоохранения и последующее развитие этой программы в виде оригинального российско-белорусского протокола ОМЛ-ММ-2000 в многоцентровом исследовании позволили получить клинико-гематологическую ремиссию у 88,98% больных, 5-летняя OS составила 42%, EFS – 38%, RFS – 52%. Проведение родственной аллогенной ТГСК в первой ремиссии пациентам с 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 одной из самых тяжелых форм ОМЛ – острого промиелоцитарного лейкоза (далее – ОПЛ). Для этого заболевания патогномична транслокация t(15,17)(q22; q12), протекающая с образованием химерного гена PML-RAR. Как оказалось, трансретиневая кислота (далее – ATRA) способна подавлять транскрипцию этого гена. Таким образом, происходит обрыв пути лейкогенеза и инициируется дозревание опухолевых промиелоцитов до гранулоцитов *in vitro* и *in vivo*. При этом ATRA нивелирует клинические проявления, не вызывает аплазии кроветворения, что снижает вероятность кровотечения и сепсиса у больных ОПЛ. Мы впер-

вые с успехом использовали ATRA в России, получив опытные образцы препарата от разработчиков в Китае в 1995 году. Затем последовали развитие технологии лечения ATRA в комбинации с химиопрепаратами и разработка специальных методов сопроводительной терапии в моноцентровом, а с 2000 года и в многоцентровом кооперированном исследовании. Результатом этого явилось достижение выживаемости 85%. При контроле молекулярной ремиссии у детей, у которых терапия с применением ATRA оказалась неэффективной, были выявлены 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 – хроническим миелолейкозом (далее – ХМЛ), при котором была выявлена специфическая хромосомная транслокация t(9,22). 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®»), который в культуре Bcr-Abl+ клеток вызывает избирательную гибель клеток опухоли при 10–20%-ном повреждении клеток нормального гемопоэза. За этим открытием в 1998 году начались широкомасштабные клинические исследования за рубежом, а с 2000 года и в нашей стране у детей, подрост-



ков и взрослых. На фоне лечения ХМЛ «Гливеком» полная гематологическая ремиссия сохраняется в течение года от начала терапии у 90% пациентов. По данным молекулярного мониторинга, проводимого в течение 3 лет, у лиц, постоянно получающих препарат, частота молекулярной ремиссии составила 68%. При оценке эффективности терапии иматиниба мезилатом через год в фазе акселерации от начала лечения гематологический ответ сохранялся у 96% пациентов с ХМЛ: полный – у 56%, частичный – у 32%, регрессия в хроническую фазу заболевания – у 8%. В последние годы получены данные о механизмах резистентности к иматиниба мезилату в связи с мутациями в нуклеотид-связывающей петле домена Abl-киназы. Клиническая резистентность, обусловленная рядом мутаций, может быть преодолена путем эскалации доз «Гливека» или путем использования следующего поколения ингибиторов тирозинкиназы, например семейства пиридол-пиримидинов или тирфостининов.

Эволюция знаний в области биологии неходжкинских лимфом (далее – НХЛ) у детей, выделение 3 линейных типов опухоли (В-, Т- и группы крупноклеточных лимфом различного гистогенеза), внедрение дифференцированных протоколов лечения больных (протокол NHL-BFM-90), исключающих хирургическую резекцию опухоли и лучевую терапию, в практику работы специализированных стационаров России позволили в течение 15 лет на порядок (в 10 раз) улучшить результаты лечения этого контингента больных. При условном разделении этого периода на три этапа отчетливо видно, что на первом этапе только на основе жесткого выполнения стандартов лечения и обеспечения больных необходимыми препаратами удалось достичь 50%-ной выживаемости больных НХЛ. На втором этапе было проведено специальное обучение врачей принципам сопроводительной терапии (профилактика и лечение инфекций у иммунокомпрометированного хозяина, заместительная компонентная терапия, контроль неотложных состояний и т.д.), что привело к повышению выживаемости больных до 70% и сокращению времени индукции ремиссии. Наибольший интерес вызвал следующий, третий этап, основанный на фундаментальных исследованиях, обосновывающих использование модификаторов клеточной резистентности, КСФ 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 в 2004 году стал предметом клинических испытаний у 35 детей в возрасте от 2 до 17 лет. Наблюдение в течение 4 лет за этой группой больных показало, что только у 1 ребенка была констатирована первичная резистентность опухоли и у 1 ребенка развился рецидив; 82% больных находятся в ремиссии при медиане наблюдения 2 года.

Успехи в лечении лимфомы Ходжкина (далее – ЛХ) у детей в России связаны с внедрением в практику протокола лечения, разработанного и апробированного на 10 тыс. пациентов немецкими и австрийскими специа-

листами (протокол HD-DAL-90). Он показал высокую эффективность при низкой токсичности, позволяющей вести пациентов амбулаторно. По нашим данным, 10-летняя EFS детей до 14 лет составила 81%, OS – 94%. Использование этого протокола у подростков в возрасте 15–21 года и взрослых до 29 лет показало аналогичные результаты: 5-летняя OS – 90%, EFS – 79%, RFS – 90%.

Ключевыми проблемами лечения больных ЛХ, к сожалению, остаются технологическое отставание отечественных баз лучевой терапии (кобальтовые пушки вместо линейных ускорителей) и лечение рецидивов. Большинство рецидивов развивается в первые 2 года (через 6–18 месяцев) после окончания дифференцированной терапии в зависимости от стадии заболевания. При поздних рецидивах с успехом используется 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 аутоТГСК костного мозга или периферической крови позволяет достичь 5-летней RFS на уровне 60%, причем у детей и подростков этот показатель достигает 80%. В ходе этой работы получены важные практические результаты, связанные с выбором схемы мобилизации ГСК – схемы Dexa-BEAM (дексаметазон, кармустин, этопозид, цитозар, мелфалан) и DHAР (дексаметазон, цитозар, цисплатин) с КСФ, которые наряду с мобилизационным обеспечивают и циторедуктивный эффект, и с разработкой системы сопроводительных мероприятий, позволяющих снизить раннюю посттрансплантационную летальность до менее чем 5%.

Особого внимания заслуживают опухоли центральной нервной системы. Первичные опухоли ЦНС составляют 16–20% злокачественных новообразований у детей, уступая по частоте только лейкозам, причем 95% из них представлены опухолями головного мозга (далее – ОГМ). Заболеваемость ОГМ составляет 2,4 случая на 100 тыс. детей, то есть ежегодно в России диагностируется около 800 новых случаев заболевания. До 1992 года в нашей стране лечение ОГМ ограничивалось хирургическими вмешательствами, реже – комбинацией оперативного удаления опухоли и лучевой терапии, но отдаленные результаты этих методов лечения оказались неутешительными. Это заставило нас начать внедрение комбинированной терапии ОГМ у российских детей с включением в программу лечения полихимиотерапии и ТГСК. Первые результаты у детей с наиболее чувствительной к химиотерапии медуллобластомой показали, что в 43% случаев комбинированная терапия привела к выраженному лечебному эффекту. При первичной медуллобластоме после частичного удаления опухоли, лучевой терапии применение химиотерапии увеличивало выживаемость до уровня выше 3 лет у 83% больных, среди инкурабельных больных без операции, с рецидивами и метастазами – у 27%. При анапластических астроцитомах RFS более 3 лет отмечена только у 9% больных. К 2002 году в стране подведены итоги работы кооперативной группы специалистов, объединяющих 17 клиник в 10 субъектах Федерации, в области лечения ОГМ. Кооперативная группа использова-



ла новые модификации протоколов, разработанные SIOP и в нашем центре, – PO/02 и PO/04, с увеличенными дозами циклофосфана и карбоплатины для медуллобластом с 5-летней выживаемостью соответственно 60 и 51%. Предварительные результаты реализации методов высокодозной полихимиотерапии ОГМ значительно улучшили выживаемость больных. Дальнейший прогресс в лечении ОГМ связан с выделением молекулярных дефектов, обуславливающих развитие отдельных опухолей, и поиском точечных (таргетных) препаратов. Совместное сотрудничество с учеными Кубы и Германии в выборе новых биологически обоснованных методов лечения привело к разработке и клиническим испытаниям первого препарата антител к EGFR для лечения глиом мозга, для которых нет сегодня другого метода лечения, кроме паллиативной операции. Механизм действия моноклонального антитела нимотузумаба связан с блокированием рецептора эпителиального фактора роста и индукцией антителозависимой цитотоксичности клеток глиомы.

Мы начали исследования в области лечения герментативно-клеточных опухолей, солидных опухолей у детей первого года жизни и опухолей костей с органосохраняющими операциями, а также опухолей малого таза у девочек. Основной проблемой этих исследований является перевод их из формата моноцентровых в многоцентровые, что сопровождается наиболее эффективной подготовкой специалистов и самым быстрым и эффективным путем внедрения высокотехнологичных методов лечения детей с онкологическими заболеваниями в практику здравоохранения.

Внедрение методов ТГСК у детей России – отдельная, изобилующая драматическими страницами история. Ее главными вехами стали строительство 12 климатизированных блоков в РДКБ в 1992–1994 годах, подготовка врачей, медсестер, специалистов в области процессинга ГСК, первые 12 трансплантаций в 1994 году, каждая из которых не повторяла другую, медленное увеличение числа трансплантаций до 80 в год и, наконец, развитие технологии и возможность получения финансирования технологий из любых источников. В клинике проведено более 2,5 тыс. ТГСК детям с наследственными заболеваниями, иммунодефицитами, костномозговой недостаточностью, гемобластомами, солидными опухолями. 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 трансплантационного материала (гаплоидентичные трансплантации, с деплецией лимфоцитов, индуцирующих реакцию «трансплантат против хозяина» – РТПХ). Проведена сравнительная оценка режимов кондиционирования при ТГСК у детей, оценка сроков приживления трансплантата, оценка частоты токсических и инфекционных осложнений и частоты развития острой и хронической РТПХ. Главными итогами этой многолетней работы стали достижение 68%-ной выживаемости больных при неродственных аллогенных трансплантациях и распространение технологии ТГСК на другие учреждения Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Нижнего Новгорода

и др., а также организация банка пуповинных стволовых клеток в Москве для неродственных трансплантаций. Это позволило создать предпосылки для ежегодного увеличения количества выполняемых ТГСК и предоставления реальной помощи детям, не имеющим другой альтернативы.

В течение 7 лет в России активно работает профессиональное сообщество врачей «Национальное общество детских гематологов и онкологов», которое проводит научно обоснованные кооперированные многоцентровые исследования эффективности лечения онкологических больных, организует персонализированные регистры больных, разработку и внедрение в практику клинических рекомендаций по всем нозологическим формам заболеваний.

Разработка и внедрение в практику единых клинических рекомендаций, медико-экономических стандартов и организация кооперированных многоцентровых клинических исследований по оптимизации лечения детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями привели к достижению 70–95%-ной выживаемости больных в Российской Федерации. Это ставит новую организационную проблему: следует разработать и внедрить в практику медицинскую реабилитационно-адаптационную программу, обеспечивающую адекватное онтогенетическое развитие детей.

Проблемы со здоровьем, развивающиеся через много лет как результат лечения больных детей, известны как поздние эффекты. Несмотря на значительное улучшение показателей выживаемости детей в течение периода от 5 до 20 лет после лечения, приблизительно три четверти излеченных имеют как минимум одно, а чаще большее количество хронических заболеваний, связанных либо с последствиями основного заболевания, либо с терапевтическими воздействиями по поводу него.

В 2014 году в нашей стране на базе ННПЦ имени Дмитрия Рогачева был организован лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» (далее – ЛРНЦ). Это первый профильный центр, осуществляющий комплексную реабилитацию детей и подростков с гематологическими и онкологическими заболеваниями в стационарных условиях. Госпитализация детей-инвалидов (0–18 лет) и сопровождающих их лиц проводится при наличии реабилитационного потенциала по направлению федеральных центров или региональных управлений здравоохранения. Направлению на реабилитацию подлежат выписанные из стационара, в том числе на перерыв между циклами интенсивной химиотерапии, лучевой терапии и/или после трансплантации костного мозга, оперативных вмешательств.

В структуру ЛРНЦ входят пять специализированных отделений долечивания и реабилитации детей: 1) после трансплантации костного мозга; 2) раннего возраста (от 0 до 3 лет); 3) с солидными опухолями; 4) с гемобластомами; 5) с опухолями ЦНС. Долечивание и ранняя реабилитация пациентов в условиях ЛРНЦ позволяют решать актуальные клинические проблемы, не имевшие до настоящего времени оптимального решения. ЛРНЦ проводит:

1. Разработку и внедрение в практику лечебно-реабилитационных технологий для детей первого года



жизни и раннего возраста. До открытия ЛРНЦ 1 июня 2014 года в стране вопросы реабилитации этой группы пациентов не ставились и не решались.

2. Организацию долечивания и реабилитации детей после ТГСК. Вопросы реабилитации этой группы пациентов в нашей стране поставлены впервые. Реабилитация решает вопросы профилактики, коррекции и лечения осложнений, в первую очередь инфекционных и вызванных хронической РТПХ. Обычно этот контингент пациентов получает необходимое лечение в профильных отделениях, что создает дополнительные риски инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов с участием нозокомиальной флоры, увеличивает летальность, уменьшает оборот специализированных коек и удорожает лечение. Организация лечения этих пациентов в условиях ЛРНЦ позволяет эффективно и в существенно более короткие сроки провести комплексную медицинскую реабилитацию, включая иммунореконструкцию, увеличить оборот специализированных коек в отделениях трансплантации и гематологии/онкологии, значительно снизить расходы на лечение, так как стоимость койко-дня в ЛРНЦ существенно ниже, чем в специализированных отделениях гематологии/онкологии и трансплантации.
3. Долечивание и раннюю реабилитацию пациентов после тяжелых хирургических вмешательств и комбинированных технологий (операция, лучевая терапия, химиотерапия), в том числе после удаления опухолей ЦНС, грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства, малого таза, эндопротезирования. В качестве важнейших преимуществ такой системы послеоперационного ведения можно указать повышение эффективности реабилитационных мероприятий, снижение частоты осложнений послеоперационного периода, удешевление послеоперационного этапа лечения.

ЛРНЦ в своей работе взаимодействует с медицинскими организациями, образовательными учреждениями высшего и послевузовского профессионального медицинского образования и научно-исследователь-

скими учреждениями, национальными и региональными, в том числе научными, сообществами врачей, противораковыми родительскими организациями. ЛРНЦ используется в качестве клинической и учебной базы образовательных учреждений высшего, послевузовского, дополнительного и среднего образования при подготовке медицинских кадров, специалистов психологического профиля и социальной работы.

Дальнейшие успехи в лечении гематологических и онкологических заболеваний у детей напрямую связаны с выделением из педиатрии врачебной специальности «детский гематолог/онколог» и организацией специальной постдипломной подготовки врачей, рекомендованной Американской академией педиатрии (далее – ААП) и Европейской ассоциацией педиатров (далее – ЕАП) в течение 36 месяцев после окончания резидентуры (ординатуры) по педиатрии. Врачи-специалисты в области взрослой онкологии исключаются из программ повышения квалификации по специальности «детская гематология/онкология».

В Российской Федерации в течение 1991–2006 годов (де-факто) было организовано лечение детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями в специализированных отделениях республиканских, краевых и областных детских больниц (64 субъекта Российской Федерации). В 12 субъектах Российской Федерации больные гематологическими заболеваниями получают лечение в детских больницах, а больные онкологическими заболеваниями – в онкологических диспансерах, причем дети с гемобластомами и ОГМ получают лечение исключительно в детских больницах. Подготовка специалистов в соответствии с рекомендациями ААП и ЕАП проводится на кафедре гематологии и онкологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России. При этом специализация по онкологии включала подготовку детских специалистов по «взрослой» гематологической патологии и детской онкологии. Таким образом, российский врач, работающий с детьми, страдающими онкологическими и гематологическими заболеваниями, должен иметь сертификат по трем врачебным специальностям, что затрудняет подготовку и переподготовку для обновления трех сертификатов.