

Онкогематологические заболевания: точка жизни или знак «бесконечность»?

12 ноября 2009 г. состоялось официальное открытие референс-лаборатории на базе Центра детской онкогематологии и трансплантации костного мозга (далее – Центр) Национальной детской специализированной больницы (НДСБ) «Охматдет». Этот современный лабораторный комплекс был создан и оснащен по всем международным стандартам благодаря объединению усилий государства, врачей и благотворительных структур. Огромную поддержку в ремонте помещений и приобретении дорогостоящего оборудования для проведения гистотипирования оказал Всеукраинский благотворительный фонд «Крона», входящий в состав Группы компаний «НИКО».

Этого незаурядного для украинской медицины события с нетерпением ждали и маленькие пациенты, и их родители, и врачи, ведь референс-лаборатория – первый и очень важный шаг на пути к внедрению в стране метода неродственной трансплантации, что позволит улучшить качество оказываемой специализированной помощи больным онкогематологическими заболеваниями, даст возможность проводить лечение детей, нуждающихся в неродственной трансплантации, в Украине и приступить к созданию Национального регистра доноров костного мозга. Одна из функций регистра – обмен материалами и вхождение Центра в Международный донорский регистр, в котором имеются данные о 6 млн доноров. Обязательным условием для этого является наличие собственной донорской базы.



Сегодня, когда торжественные овалы по этому поводу немного поутихли, на первый план выступили не только успехи и достижения, но и проблемы, с которыми врачи и лаборанты сталкиваются ежедневно.

О том, чем живет лаборатория сегодня, корреспонденту «Медичної газети «Здоров'я України» рассказала заведующая референс-лабораторией по диагностике онкогематологических заболеваний Центра детской онкогематологии и трансплантации костного мозга Елена Семеновна Креминская.

– Какими возможностями располагает лаборатория? Какие виды диагностических исследований проводятся здесь в настоящее время?

– В референс-лаборатории осуществляется первичная диагностика онкогематологических заболеваний, в первую очередь острых лейкозов, у детей из всех регионов Украины с использованием современных принципов лабораторной диагностики в соответствии с европейскими стандартами, контроль ремиссии на различных этапах терапии (для определения прогноза заболевания и оптимизации лечения), а также лабораторная поддержка трансплантации костного мозга – криоконсервация аферезного продукта (стволовых гемопоэтических клеток), оценка качества трансплантата (его способности прижиться).

В состав лаборатории входят такие отделы:

- гематологический;
- цитогенетический;
- молекулярно-биологический;
- криоконсервации;
- иммуноцитологический.

Сегодня и молекулярно-биологическая диагностика лейкозов, и HLA-типирование находятся на стадии развития и внедрения.

Этапы усложнения диагностики лейкоза – смертельно опасного заболевания крови, которое в отсутствие лечения приводит к летальному исходу в 100% случаев, – выглядят следующим образом: анализ крови – микроскопия – иммуноцитология – цитогенетика – молекулярная диагностика.



Рис. 1. Генетический анализатор для HLA-типирования доноров

Методика криоконсервации применяется для предотвращения гибели стволовых клеток в тех случаях, когда период между забором материала от донора и трансплантацией клеткам пациенту достаточно длительный. При температуре –80 °С клетки сохраняют жизнеспособность до 6 мес, при температуре –180 °С – бесконечно долго.

Иммуноцитометрия и цитогенетика позволяют не просто верифицировать диагноз, но и установить вариант лейкоза (линейную природу опухоли) и изменения в геноме, вызвавшие трансформацию, поскольку от этого зависит выбор терапевтического подхода.

Наиболее сложной и точной является молекулярная диагностика – определение «полного генома» на уровне ДНК.

Лаборатория укомплектована гематологическим анализатором (26 параметров), 5-цветным проточным флуориметром, ПЦР-анализатором в реальном времени, генетическим анализатором (позволяет проводить HLA-типирование доноров, в том числе и неродственных, с наибольшей точностью) (рис. 1), флуоресцентным микроскопом (рис. 2)

– Современное оборудование – это еще не гарантия успешного функционирования лаборатории. Не менее важным является человеческий фактор – наличие профессионалов в области проведения диагностических процедур и трактовки их результатов. Где готовят кадры для работы в лаборатории?

– Подготовка кадров в настоящее время является общегосударственной проблемой: в Украине стажировку врачей по проведению трансплантации и лаборантов по работе с новыми методиками проводят негде. Все стажировки сотрудников центра проходили за рубежом и финансировались международными благотворительными организациями.

Существует еще одна актуальная проблема – неполная комплектация штата лаборатории. Сейчас коллектив лаборатории состоит только из 5 специалистов. И вряд ли стоит надеяться на расширение штата при нынешней мизерной заработной плате врачей-лаборантов в 1300 грн.

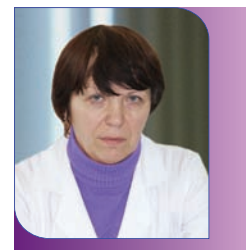
– Какие перспективы и возможности для развития онкогематологии открывает создание лаборатории?

– Благодаря созданию референс-лаборатории появилась возможность проводить HLA-типирование родственных доноров в Украине и автоматически исчезла необходимость направлять детей для этого в г. Санкт-Петербург; среди планов на будущее – создание регистра доноров. Однако в пылу восторга и овалов чиновники забывают об обратной стороне медали:

создание регистра доноров требует как минимум 10 лет титанического труда, ежедневной кропотливой работы профессионалов и огромных денежных затрат. Если руководство страны хочет развивать высокие технологии, оно должно обеспечить их длительное и стабильное финансирование.

Задача нашей лаборатории – с помощью HLA-типирования подобрать доноров максимальному количеству детей.

Лечение детей с онкогематологическими заболеваниями начинается с диагностического этапа. Затем – палаты стационара и стерильные боксы, капельницы и таблетки... Как надо проводить терапию детей с онкогематологическими заболеваниями? Есть ли шанс обеспечить оказание помощи в полном объеме, не прибегая к помощи зарубежных специалистов? Могут ли рассчитывать родители маленьких пациентов на чью-либо помощь? Как регулируются правовые аспекты трансплантации? Насколько корректным в отношении украинской онкогематологии является перефразированное известное изречение о том, что народ, не поддерживающий собственную медицину, будет оплачивать чужую?



На эти и множество других важных вопросов ответила заведующая Центром детской онкогематологии и трансплантации костного мозга НДСБ «Охматдет», главный детский гематолог МЗ Украины, кандидат медицинских наук Светлана Борисовна Донская.

Эволюция, революция

– Центр детской онкогематологии и трансплантации костного мозга функционирует на базе НДСБ «Охматдет» с 2004 г. Как изменялись подходы к лечению детей с этой патологией во временном аспекте?

– В нашем Центре проходят лечение дети с различными заболеваниями крови, во многих случаях смертельно опасными и сложными в лечении. Работа с этим контингентом больных имеет определенную специфику по сравнению с таковой в стационарах обычных больниц: пациенты со злокачественными заболеваниями крови нуждаются в длительной и дорогостоящей терапии, итогом которой может стать трансплантация.

Первые попытки стандартизации и внедрения протоколов лечения, обеспечения функционирования вертикали «современная диагностика – рациональная терапия – доступная трансплантация (при необходимости)» были сделаны в начале 90-х гг. прошлого века. Этот период по праву можно назвать переломным в детской онкогематологии, ведь если до 1990-х гг. все дети с лейкозами

умирали, то международные протоколы предусматривали выживание более 50% таких пациентов. А повышение этого показателя даже на 1% – не сухие цифры статистики, а десятки и даже сотни детских жизней.

За истекший период выполнена огромная законодательная, организаторская, социальная работа, а протоколы, согласно которым врачи работали в 1990-х гг., изданы как клинические под грифом МЗ Украины. Кроме того, достигнута одна из фундаментальных целей: сейчас каждый украинский ребенок независимо от места проживания – будь то столица, областной центр или отдаленный поселок – имеет возможность получить весь объем диагностических и терапевтических манипуляций, предусмотренный протоколами. В настоящее время подготовлен приказ, в соответствии с которым и трансплантация будет обязательна в том же объеме, что и для ребенка из Германии, Польши и других развитых стран.

– Как зависит выбор метода лечения и прогноз заболевания от варианта злокачественного процесса?

– Выделяют острый лимфолейкоз и миелолейкоз. Доля лимфолейкоза в структуре онкопатологии у детей составляет 30%. При этом варианте лейкоза количество детей, которые сразу имеют показания к аллогенной трансплантации, как правило, не превышает 10%. При рецидиве острого лимфолейкоза (в 30% случаев) в зависимости от типа рецидива применяются 2 подхода: химиотерапия + аллогенная трансплантация (при этом шансы на выживание увеличиваются на 20%) либо любой вид трансплантации (родной, неродной и даже частично совместимый донор) в случае рецидива, который не излечивается стандартной химиотерапией.

Острым миелоидным лейкозом чаще болеют взрослые, чем дети; как правило, эта патология химиоинертна или частично чувствительна. В зависимости от варианта заболевания (всего их существует 8) пациенты попадают либо в группу низкого, либо в группу высокого риска относительно рецидива. Согласно международным стандартам пациентам группы высокого риска назначают химиотерапию и затем проводят аллогенную трансплантацию (при наличии родственного донора – брата/сестры) или аутогенную трансплантацию, что повышает шансы на выживание на 20-30%.

При рецидиве острого миелолейкоза существует только одно решение проблемы: всем пациентам проводят трансплантацию.

В случае несвоевременной или неточной постановки диагноза рецидив может развиваться очень быстро, зачастую на фоне первого курса химиотерапии. Однако не исключена вероятность их возникновения и после правильно проведенной терапии: доказано, что лейкоэмическая клетка может длительно, иногда до 5 лет, пребывать в латентном состоянии («дремать»). Такие рецидивы, как правило, хорошо поддаются воздействию химиотерапии.

– Какие «подводные камни» подстерегают специалистов на этапе диагностики?

– Очень важным и во многом предопределяющим исход заболевания является первый – диагностический – этап: неправильное определение варианта лейкоза и прогноза сопряжено с назначением неадекватной терапии, повышением риска развития рецидива и увеличением количества детей, нуждающихся в трансплантации. Ошибиться в диагнозе означает не просто лишить ребенка шанса выздороветь после первой линии терапии, но и подвергнуть его риску умереть.

Учитывая то, что в условиях хронического финансового кризиса отечественной медицинской системы следует рационально расходовать ресурсы, а также то, что даже малейшая экономия на диагностическом

процессе может повлечь за собой ошибки при верификации диагноза, проведении терапии и в итоге привести к развитию рецидива, лечение которого во много раз сложнее и дороже, наши основные усилия были направлены на усовершенствование диагностического процесса.

Открытие референс-лаборатории на базе Центра — огромный шаг вперед и значимое достижение украинской медицины. Это стало возможным благодаря государственному финансированию (в Государственной программе «Детская онкология» была квота на приобретение оборудования) и поддержке благотворительных организаций (в частности, фонда «Крона»). Также были закуплены реагенты, материалы и т. д. на общую сумму 500 тыс. грн.

Сегодня референс-лаборатория технологически укомплектована, обеспечение ее реагентами и дальнейшее наращивание производственных мощностей зависит от объема государственного финансирования.

Расходы на диагностику лейкоза — а это около 200 долларов для одного пациента — пока что покрывает государство, родители оплачивают только транспортировку материала. В 2009 г. сотрудниками лаборатории было верифицировано 314 диагнозов: диагноз был установлен каждому ребенку, кровь или костный мозг которого поступили в лабораторию. В среднем весь процесс занимает 2-3 дня: 1 день на транспортировку материала, 1 день на установление диагноза, 1 день на его уточнение. Следует отметить, что перевозка крови и костного мозга гораздо дешевле и безопаснее, чем транспортировка ребенка в тяжелом состоянии.

Следует помнить: лейкоз — болезнь социальная, поэтому переходить на коммерческое финансирование или оставлять родителей наедине с проблемой совершенно недопустимо.

— В настоящее время референс-лаборатория, функционирующая на базе Центра, не имеет аналогов в Украине. И хотя общемировой тенденцией является концентрация подобных лабораторий только в крупнейших медицинских учреждениях, допустимо ли использование подобной стратегии в отношении Украины?

— Образно говоря, на плечи сотрудников лаборатории легла забота обо всех украинских детях с лейкозами, поскольку подобные диагностические исследования выполняются пока только в г. Донецке, однако там лаборатория не имеет статуса референтной и в основном оказывает помощь жителям восточного региона. Безусловно, с учетом количества населения и площади страны одной лаборатории для нормального функционирования отрасли недостаточно.

— После диагностического процесса следует лечебный этап. Где проводится лечение детей с онкогематологическими заболеваниями? Какие возможности и резервы в этом отношении имеет Центр детской онкогематологии и трансплантации костного мозга?

— Дальнейшие мероприятия и выбор лечебной тактики зависят только от варианта острого лейкоза, который был установлен в лаборатории. После установления диагноза определяют, может ли ребенок получить необходимый объем вмешательства в регионе и при этом иметь такие же шансы на выживание, как если бы он проходил лечение в г. Киеве или в зарубежной клинике, либо пациента необходимо поместить в более крупный центр.

Если в отношении подходов к терапии со стороны региональных учреждений и наших специалистов имеются принципиальные различия, способные повлиять на прогноз, ребенок независимо от фактического места жительства проходит лечение в г. Киеве на базе нашего Центра. Одновременно в Центре может пребывать 70 пациентов (15 мест — амбулаторный режим, 8 — для детей, нуждающихся в трансплантации, 47 — 2 стационара — онкогематологический и интенсивной химиотерапии).

Поскольку коечная мощность нашего Центра не позволяет обеспечить всех нуждающихся в более интенсивной терапии детей, необходимо создавать и межрегиональные,

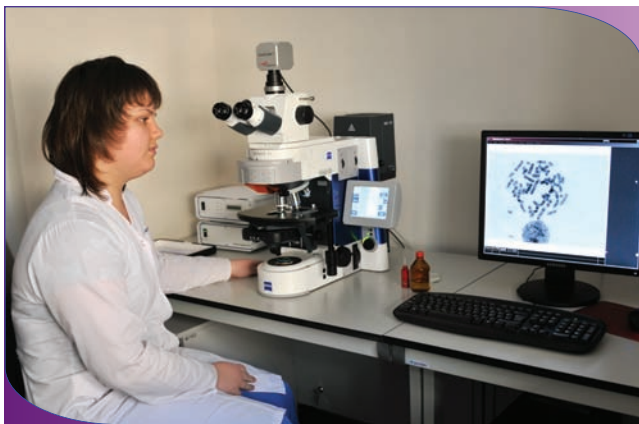


Рис. 2. В процессе работы с флуоресцентным микроскопом

фактически так уже работают онкогематологические центры гг. Львова, Донецка, Симферополя, Одессы. Мы стараемся в этом помогать им практически и методически (в первую очередь обеспечивая диагностику и необходимую референцию).

Онкогематологический калькулятор

— Необходимым компонентом лечения для многих больных является трансплантация. Доступен ли этот вид помощи в Украине?

— В мире в отношении лечения большинства детей с лейкозами наблюдается следующая тенденция: около 70% детей излечиваются с помощью стандартной химиотерапии, приблизительно 3-5% вследствие осложнений во время лечения умирают, у 20-25% развивается рецидив. Пациентам с развившимся рецидивом или больным группы высокого риска относительно рецидива показано проведение трансплантации.

Первостепенной задачей при проведении трансплантации является определение совместимости пациента и членов семьи. Считается, что идеальный донор для ребенка в случае аллогенной трансплантации — его родной брат или сестра, иногда донором может стать мама или папа. На сегодня референс-лаборатория уже проводит HLA-типирование семей, среди наших ближайших планов — предоставить возможность родственникам всех детей с острыми лейкозами пройти анализ на гистосовместимость (для справки: минимальная себестоимость типирования одного человека (родственного донора) составляет 100 долларов, неродственного — 500 евро).

В перспективе — освоение более сложных технологий, в частности типирование неродственных доноров, ведь если ребенку установлен диагноз, показано проведение трансплантации, а родственных доноров нет, то следует проводить неродственную трансплантацию, которая в Украине в настоящее время невозможна. Круг замыкается: для получения адекватной медицинской помощи пациенты вынуждены обращаться к зарубежным специалистам, что автоматически означает вложение денежных средств в медицину других стран.

— Лечение онкогематологических заболеваний — не только моральное, но и часто непосильное финансовое испытание на прочность. Кем оплачивается лечение, в том числе и за рубежом, таких пациентов?

— Сейчас МЗ Украины за границу направляются только дети, которые имеют абсолютные показания для проведения неродственной трансплантации. Минимальная стоимость такого вмешательства в зарубежных странах составляет 170 тыс. долларов (максимальная сумма — 250 тыс. евро); цена варьирует в зависимости от страны и медицинского учреждения, где трансплантация будет производиться. Лечение детей из стран СНГ активно занимаются специалисты Беларуси (при поддержке международных организаций и благотворительных фондов Швейцарии, Австрии и Германии в стране был открыт мощный Республиканский центр детской онкологии и гематологии (с отделением трансплантации костного мозга), на базе которого возможно проведение диагностики, лечения и всех видов трансплантации; стоимость неродственной трансплантации в Беларуси составляет от 170 тыс. долларов).

Стоимость химиотерапии, аутологичной и аллогенной трансплантации в Украине

значительно ниже по сравнению с зарубежными странами — 30-40 тыс. долларов, 30-50 тыс. долларов и 50-70 тыс. долларов соответственно. По государственным программам финансирования детской онкологии удается возмещать приблизительно 50-70% расходов на химиотерапию. Приблизительно 20-30%

стоимости химиотерапии, дополнительные диагностические исследования оплачивают родители.

Лейкоз: приговор, болезнь или преодолимое испытание?

— Злокачественные заболевания крови — патология, при которой пациенты фактически живут в стенах лечебного учреждения. Какова средняя длительность лечения?

— В зависимости от типа заболевания длительность химиотерапии может значительно отличаться: от 4 мес (при неосложненной форме лимфомы, химиотерапия проводится с перерывами) до 8 мес и более (стандартная химиотерапия при остром лейкозе). Если после завершения химиотерапии планируется проведение трансплантации, то длительность лечения увеличивается еще на 2-3 мес (подготовка, обследование, подготовка к вмешательству, трансплантация, восстановление).

После трансплантации пациент в среднем 3 мес (до начала функционирования костного мозга) пребывает в стерильном боксе, затем ребенка переводят в стационар на тот период, пока он находится в зоне риска относительно инфекционных заболеваний. Если состояние больного нормальное, осложнений нет, его можно выписывать домой после пребывания в стерильном боксе; при развитии осложнений общий срок от момента трансплантации до выписки из отделения может превышать год, при этом больные обязательно должны находиться в стерильном боксе, но непременно в условиях стационара.

Предсказать судьбу ребенка и спрогнозировать исход трансплантации даже при идеально подобранном доноре и безукоризненно проведенном вмешательстве очень сложно, поскольку реакция организма индивидуальна.

— Можно ли считать лечение ребенка завершённым после выписки его из стационара? Где проводится санаторно-курортное лечение пациентов, перенесших трансплантацию?

— В течение приблизительно 2 лет после проведения трансплантации иммунная система организма резко снижена, пациент находится в зоне риска в отношении инфекционных заболеваний. Осложнения возникают со стороны практически всех систем — и желудочно-кишечного тракта, и опорно-двигательного аппарата, и нервной системы.

Специально созданных реабилитационных центров для пациентов с онкогематологическими заболеваниями в Украине пока нет, для оздоровления таких детей МЗ Украины выбрано 2 санатория — «Джерело» (г. Трускавец) и Клинический санаторий им. В.П. Чкалова (г. Одесса). Из 360 коек

последнего 20 выделено для санаторно-курортного лечения детей со злокачественными заболеваниями крови. Также рассматривается вопрос о лечении детей в санаториях г. Миргорода и Закарпатья.

Нормативная база проведения санаторно-курортного лечения детей с онкогематологическими заболеваниями крови подготовлена: существуют протоколы, предопределяющие способы отбора детей, показания к реабилитации, длительность ремиссии, которая допускает проведение санаторно-курортного лечения и др.

200 мл жизни

— Насколько безопасна процедура забор стволовых клеток для донора? Какими способами она осуществляется? Существуют ли противопоказания к донорству?

— Аллогенная трансплантация проводится в Украине с 2000 г. За это время проведено много трансплантаций, десятки детей помогли спасти своих братьев и сестер. Наиболее показательным свидетельством безопасности процедуры забор стволовых клеток для донора служит зачастую совсем юный возраст наших доноров (возраст самого маленького из них составил 2 года) и отсутствие осложнений при ее проведении (в нашем Центре не зарегистрировано ни одного случая осложнений, связанных с забором стволовых клеток). Противопоказаниями к донорству являются инфекционные заболевания (гепатиты, СПИД и др.), психические нарушения и патология сердечно-сосудистой системы (в частности, перенесенный инфаркт миокарда), нарушения свертывания крови. Забор стволовых клеток происходит 2 способами: из периферической крови (в течение нескольких часов с помощью специального аппарата из одной вены пациента осуществляется забор крови, она «фильтруется», а затем поступает в другую вену) либо из костного мозга (под общим обезболиванием или под эпидуральной анестезией из подвздошных костей осуществляют забор определенного количества костного мозга с учетом веса ребенка; длительность процедуры — до 40 мин).

Специальной подготовки со стороны донора не требуется, необходимо только проведение комплексного обследования и получение информированного согласия.

Нелирическое

— К сожалению, в украинской онкогематологии не все так радужно, как хотелось бы, — сотрудникам Центра и лаборатории ежедневно приходится сталкиваться с различными трудностями и препятствиями, от преодоления которых во многих случаях зависит жизнь ребенка. Какие из них требуют первоочередного решения?

— Наряду с огромным прорывом вперед в отрасли остается множество проблем, требующих решения: катастрофический дефицит высококвалифицированных кадров (и врачей, и лаборантов); низкий престиж профессии при чрезвычайно высоких психологических нагрузках; отсутствие лабораторий-аналогов; недостаток коек для пациентов, перенесших трансплантацию (максимальное количество трансплантаций, которые можно осуществить на имеющихся в наличии 8 койках, — всего 30 в год); нестабильное государственное финансирование; отсутствие донорской базы.

...Светлана Борисовна Донская не называет своих пациентов «больными», для нее они — «детишки». Маленькие люди, которые очень-очень хотят жить.

Трудно представить, сколько мужества и героизма необходимо, чтобы каждый день видеть их лысые головы, оттопыренные ушки и огромные, полные отчаянья и веры, боли и надежды глаза; чтобы ежедневно сталкиваться с равнодушием чиновников и несовершенством системы и знать, что для многих детей жизнь за пределами больничной палаты так и не начнется; что при возможности проведения в стране неродственной трансплантации 200 мл чьих-то стволовых клеток не позволили бы кому-то умереть.

Сколько же еще нужно потерять жизней, чтобы от слов и пересудов перейти к делу, осознать, что это не чужая и не надуманная проблема?

Она касается каждого из нас, ведь беда не выбирает, в какие двери ей постучаться...

Подготовила **Ольга Радучич**

