

# Усовершенствование работы гематологической службы Украины: фокус на организационные мероприятия и обеспечение пациентов современными препаратами

**О**течественная гематология, как и многие другие медицинские отрасли в Украине, переживает трудное время. Сокращение финансирования из государственного бюджета означает, что перечень накопившихся за многие годы проблем пополнится рядом других, решать которые придется на местном уровне. Однако, по мнению ведущих специалистов-гематологов Украины, ситуация вовсе не безнадежна и даже в нынешних условиях можно многое сделать для ее улучшения.

29-30 апреля в г. Киеве состоялось совещание главных внештатных специалистов по гематологии, на котором обсуждалось современное состояние гематологической службы Украины и пути усовершенствования ее работы.



Выступая перед участниками совещания, главный специалист отдела специализированной медицинской помощи Департамента развития медицинской помощи МЗ Украины Виктор Степанович Ярошевский отметил, что

в настоящее время государственные деятели начали осознавать важность проблем гематологической службы, в связи с чем предпринимается ряд шагов, направленных на обеспечение пациентов с заболеваниями системы крови необходимыми лекарственными средствами.

— На данный момент в Украине осуществляется программа по обеспечению современными препаратами пациентов с хронической миелоидной лейкемией; внедряются новые программы лечения гематологических больных с включением таргетных препаратов; выделены дополнительные средства для закупки препаратов, влияющих на систему свертывания крови. Безусловно, не для всех категорий пациентов гематологического профиля решены вопросы обеспечения лекарственными средствами, и проблемы недофинансирования учреждений здравоохранения остаются одними из самых актуальных. Однако на сегодня для гематологической службы страны более приоритетными являются организационные проблемы, в частности вопросы реформирования отрасли.

Специалистами Института патологии крови и трансфузионной медицины АМН Украины и других научно-исследовательских учреждений страны определены важнейшие пути реорганизации структуры и деятельности гематологической службы. Результаты этой работы представлены для обсуждения на нынешнем совещании с целью выработки дальнейшей единой стратегии, направленной на повышение эффективности медицинской помощи пациентам гематологического профиля.



Главный гематолог и трансфузиолог МЗ Украины, директор Института патологии крови и трансфузионной медицины АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Леонидович Новак представил в ходе совещания доклад, в котором осветил основные проблемы отечественной гематологии.

— На сегодня ведущее место в структуре заболеваемости патологиями крови, кроветворной и лимфоидной тканей занимают анемии (91,17%); удельный вес опухолевых патологий составляет 7,73%, приблизительно 1% приходится на долю геморрагических и других заболеваний крови.

В структуре заболеваемости и распространенности опухолевых патологий крови наибольший удельный вес имеют острые и хронические лейкозы. Обращает на себя внимание низкий удельный вес множественной миеломы: данные по заболеваемости и распространенности этой патологии в Украине не сопоставимы с таковыми европейских стран, что свидетельствует о гиподиагностике множественной миеломы в нашей стране.

Вопрос раннего выявления характерен не только для онкологических, но и для многих других заболеваний крови. Кроме того, существует ряд других проблем, не менее актуальных для гематологической службы. Самыми

серьезными из них, требующими принятия решений на государственном уровне, являются: отсутствие референтных лабораторий, ограниченные возможности по проведению молекулярно-генетических исследований в Украине, низкий уровень государственного финансирования научных разработок, отсутствие развитой службы трансплантации костного мозга и стволовых гемопоэтических клеток.

На региональном уровне существует проблема проведения высокодозовой химиотерапии в большинстве областных гематологических отделений, а также обеспечения



достаточного объема обследований у больных гемобластозами и коагулопатиями. Материальная база многих специализированных учреждений страны находится в неудовлетворительном состоянии; недостаточным является и обеспечение некоторых лечебных учреждений компонентами крови.

Медикаментозное обеспечение пациентов гематологического профиля осуществляется в последнее время путем включения гематологических лечебных учреждений в Государственную программу по борьбе с онкологическими заболеваниями в Украине. Однако в рамках этой программы очень сложно обеспечить реальные потребности пациентов с заболеваниями крови, в том числе онкологическими.

В связи с вышеперечисленными проблемами на сегодня назрела необходимость в принятии отдельной Государственной программы развития гематологии в Украине, которая способствовала бы координации деятельности гематологов и онкологов, а также рациональному использованию ресурсов системы здравоохранения для решения ключевых организационных и медицинских вопросов в сфере гематологии.



В ходе совещания заведующая отделением гематологии Института патологии крови и трансфузионной медицины АМН Украины, доктор медицинских наук Звенислава Владимировна Масляк представила вниманию участников концепцию Программы развития гематологии в Украине на 2010-2014 гг. Целью этой программы является усовершенствование

медицинской помощи пациентам с гематологическими заболеваниями в Украине путем внедрения новых диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных технологий. Данная концепция стала предметом дискуссии, в результате которой была сформулирована резолюция, предусматривающая осуществление ряда мер по оптимизации деятельности гематологической службы Украины.



О деятельности отделения онкогематологии, открытого на базе Национального института рака (НИР), рассказала заместитель директора института по научной и организационно-методической работе, доктор медицинских наук, профессор Ирина Анатольевна Крячок.

— В настоящее время в отделении онкогематологии не только проводится лечение пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями по стандартным схемам, но и внедряются протоколы терапии «спасения». Для пациентов с генерализованными стадиями лимфомы Ходжкина предусмотрено проведение химиотерапевтического лечения по протоколам BEACOPP и BEACOPP escalated.

Научно-исследовательская работа, проводимая специалистами отделения, направлена на изучение молекулярных прогностических маркеров у больных с лимфомами Ходжкина III-IV стадии, а также на оптимизацию терапии рефрактерных форм лимфом.

В НИР функционирует лаборатория, в которой выполняются иммуногистохимические исследования у пациентов с лимфомами, иммунофенотипическая диагностика хронических лейкозов и ПЦР-диагностика минимальной остаточной болезни. В ближайшем будущем планируется осуществление цитогенетических исследований с помощью FISH-метода, а также открытие дневного стационара для лечения пациентов, не требующих проведения длительных курсов химиотерапии.

Таким образом, специалисты НИР ведут активную работу по оказанию высококвалифицированной онкологической помощи населению, и объединение усилий всех специализированных научно-исследовательских и лечебно-профилактических учреждений будет способствовать повышению качества и эффективности такой помощи.



Главный внештатный гематолог ГУЗ и МО Черкасской области Светлана Степановна Мормуль представила вниманию слушателей опыт организации работы гематологической службы в Черкасской области.

— На базе Черкасского областного онкологического диспансера создан и функционирует лечебно-диагностический гематологический центр, медицинское обеспечение которого осуществляется за счет государственного и местного бюджетов, а также внебюджетных поступлений. Результаты работы центра свидетельствуют о том, что помощь со стороны местных органов власти и грамотно налаженная организационная работа играют важную роль в плане повышения эффективности медицинской помощи пациентам гематологического профиля.

По мнению участников совещания, успешный опыт создания гематологических центров с соответствующей структурой и функциями на базе областных и городских лечебных учреждений следует внедрять во всех регионах Украины.

Во время совещания были представлены доклады о современных методах лечения наиболее распространенной в европейских странах формы лейкомии — хронической лимфоидной лейкомии (ХЛЛ).



Доцент кафедры гематологии и трансфузиологии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, кандидат медицинских наук Владимир Львович Матлан посвятил свое выступление новым возможностям в лечении В-клеточной ХЛЛ.

— За последние годы в области диагностики и лечения В-клеточной ХЛЛ произошли



существенные изменения. Они связаны с внедрением новых цитогенетических, иммунологических и молекулярно-биологических методов диагностики ХЛЛ, а также с разработкой новых препаратов, предоставивших большие возможности в увеличении продолжительности жизни пациентов с ХЛЛ и улучшении ее качества.

Разработка и внедрение новых методов обследования больных ХЛЛ способствовали выделению новых прогностических критериев заболевания, учитываемых в настоящее время при определении необходимости и интенсивности терапии.

Сегодня все большее значение приобретают цитогенетические методы, позволяющие выявить изменения кариотипа лейкоэмических клеток, которые являются независимыми прогностическими факторами. Наиболее часто встречающимися и прогностически значимыми являются делеция длинного плеча 13 хромосомы (13q-), трисомия 12 хромосомы, делеция длинного плеча 11 хромосомы (11q-) и делеция короткого плеча 17 хромосомы (17p-).

На сегодня доказано, что подходы к лечению больных ХЛЛ с разными цитогенетическими аномалиями существенно отличаются.

Использование современных методов исследования ХЛЛ способствовало более глубокому пониманию биологической сущности этого заболевания и пересмотру рекомендаций, касающихся важного вопроса в области лечения ХЛЛ — оптимального срока начала терапии.

Так, согласно последним рекомендациям Международной рабочей группы по ХЛЛ из числа самостоятельных показаний к началу цитостатической терапии ХЛЛ исключены абсолютное число лимфоцитов и наличие инфекционных осложнений.

В то же время показанием к инициации лечения может быть участие в международном исследовании; нарушения функций отдельных органов, связанные с заболеванием; признаки качественной трансформации последнего. Кроме того, Международной рабочей группой по ХЛЛ пересмотрены критерии ответа на лечение ХЛЛ. В частности, сегодня исключена категория нодулярного частичного ответа и введено понятие полной ремиссии с неполным восстановлением гемопоэза.

Что касается методов лечения ХЛЛ, то на протяжении нескольких десятилетий в терапии этого заболевания использовали алкилирующие препараты (хлорамбуцил, циклофосфамид) и их комбинации с кортикостероидными гормонами. При помощи такой терапии у большинства пациентов удавалось достичь лишь частичной ремиссии заболевания. Кроме того, большую проблему представляла достаточно быстро возникающая резистентность к алкилирующим препаратам. В связи с отсутствием альтернативных методов медикаментозной терапии основным подходом в лечении ХЛЛ долгое время являлся подход *watching and waiting* — «наблюдение и ожидание».

Применение комбинированных схем алкилирующих препаратов (СОР, СНОР, САР) способствовало некоторому улучшению качества ответа на терапию у больных ХЛЛ, однако эти методы лечения не обладали преимуществами в плане увеличения продолжительности безрецидивного периода и общей выживаемости пациентов.

Внедрение в клиническую практику аналогов пурина (в первую очередь флударабина) и использование впоследствии их в комбинации с алкилирующими препаратами (флударабин + циклофосфамид) позволили повысить частоту общего ответа на лечение (в том числе у пациентов с неблагоприятными факторами прогноза), но главной цели лечения — увеличения безрецидивной и общей выживаемости — достигнуть по-прежнему не удалось. В связи с этим исследователи провели активную работу по поиску препаратов, способных усиливать и продлевать эффекты флударабина, а также оказывать положительное влияние на продолжительность жизни больных ХЛЛ.

Разработка и внедрение в клиническую практику моноклональных антител открыли новую эру в лечении ХЛЛ — эру таргетной терапии, влияющей на ключевое звено патогенеза опухолевого процесса. В ряде клинических исследований последних лет продемонстрированы преимущества иммунохимиотерапии ХЛЛ с использованием химерного моноклонального антитела класса IgG ритуксимаба (Мабтера, Хоффманн-Ля Рош Лтд.).

Включение этого препарата в стандартные схемы лечения ХЛЛ способствовало не только улучшению ответа на проводимую терапию, но и увеличению общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

Наилучшие результаты применения ритуксимаба у пациентов с ХЛЛ были достигнуты в исследованиях с использованием схемы FCR (флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб). При этом удавалось не только улучшить общий ответ на терапию, но и достоверно увеличить общую и безрецидивную выживаемость больных.

Суммарный анализ результатов, полученных у 300 пациентов с ХЛЛ, наблюдавшихся на протяжении 6 лет (Tam et al., 2008), свидетельствует, что полный ответ на инициальную терапию FCR был получен у 72% больных, безрецидивная выживаемость при 6-летнем сроке наблюдения составила 67%, общая выживаемость — 88%.

Безусловным достижением можно считать получение данных об эффективности применения схемы FCR в плане увеличения частоты ответов на терапию у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами (Wierda et al., 2006; Robak et al., 2008). Так, результаты исследования REACH, проведенного Robak и соавт., продемонстрировали, что схема FCR является значительно более эффективной по сравнению со схемой FC у пациентов с рецидивирующими и рефрактерными формами ХЛЛ. Кроме того, схема



FCR имеет более благоприятный профиль безопасности, а также преимущества в плане эффективности лечения наиболее прогностически неблагоприятных вариантов ХЛЛ (с делецией 11 хромосомы, мутированными VH-генами и при наличии белка ZAP-70).

В отдельных исследованиях у пациентов с первичными и рефрактерными формами ХЛЛ опробовано применение схемы PCR, в которой флударабин заменяли на пентостатин. В исследованиях Lamanna и соавт. (2006) и Кау и соавт. (2007) было показано, что эффективность данной схемы сопоставима с таковой схемы FCR.

Доказана также эффективность использования ритуксимаба в комбинации с цитостатическим препаратом бендамустином при лечении пациентов с ХЛЛ, рефрактерных к действию флударабина (Weide et al., 2004; Fisher et al., 2008).

Необходимо отметить, что все эти данные не относятся к пациентам с делецией 17 хромосомы, у которых следует стремиться к использованию алектумзаба, в частности в комбинации с ритуксимабом и флударабином в составе схемы CFAR. Эффективность схемы CFAR при лечении первичных и рефрактерных схем ХЛЛ была показана в исследовании Wierda и соавт. (2006).

Успешное применение ритуксимаба в ряде авторитетных клинических исследований стало основанием для включения этого препарата в рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) по лечению ХЛЛ. Сегодня схемы с включением ритуксимаба (FCR, PCR, FR) рекомендованы для применения в первой линии терапии у пациентов с ХЛЛ в возрасте до 70 лет. У больных ХЛЛ старше 70 лет с серьезными коморбидными заболеваниями рекомендовано применение ритуксимаба только в сочетании с флударабином. Ритуксимаб рекомендован также для применения во второй линии терапии ХЛЛ в составе схем RCR, FCR, CFAR, R-CHOP, R-EPOCH, OFAR, R-HyperCVAD.

Таким образом, появление новых факторов прогноза ХЛЛ и новых возможностей терапии этого заболевания

(в частности, внедрение в клиническую практику моноклональных антител) способствовало изменению подходов к его лечению и переходу от тактики наблюдения и ожидания к тактике, направленной на получение не только клинического, но и молекулярного максимального ответа на проводимую терапию с перспективой последующего излечения.



Доклад от группы авторов ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии» АМН Украины, посвященный эффективности использования моноклональных антител в терапии В-клеточной ХЛЛ, представила кандидат медицинских наук Ольга Васильевна Басова.

— Специалистами ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии» АМН Украины

получены результаты применения ритуксимаба (Мабтеры) в схеме FCR у 24 пациентов с ХЛЛ II-IV стадии, проходивших лечение в гематологических отделениях КГКБ № 9 и получивших не менее 3 курсов терапии с использованием этого препарата.

Согласно результатам исследования, общий ответ на проводившуюся терапию был получен у 22 участников исследования, полная ремиссия заболевания достигнута у 19 пациентов. Безрецидивная выживаемость больных не оценивалась в связи с недостаточной длительностью срока наблюдения. Лейкопения и тромбоцитопения разной степени тяжести наблюдались в ходе исследования только у 3 больных.

Побочные реакции на введение Мабтеры (лихорадка, одышка, потливость, головная боль, тошнота, кожные реакции и т. д.) отмечались у 8 пациентов при первом введении препарата. Вышеуказанные эффекты возникали через 30-60 мин после начала терапии и исчезали после приостановки введения Мабтеры, а также при введении гормональных и антигистаминных препаратов.

Как пример успешного применения Мабтеры в терапии В-клеточного ХЛЛ, осложнившегося гемолитическим кризом, представим клинический случай лечения пациента 52 лет с диагнозом В-клеточного хронического лимфолейкоза, ПВ ст. (по классификации Rai et Binnet). Диагноз установлен в июне 2008 г. на основании клинико-гематологического обследования.

Больному были проведены 3 курса химиотерапии по схеме FC (флударабин 50 мг в/в 3 дня, циклофосфан 300 мг 3 дня, дексаметазон 8 мг в/в 3 дня). В результате лечения наблюдалась положительная клинико-гематологическая динамика и достигнута частичная ремиссия.

В конце сентября 2008 г. состояние пациента резко ухудшилось, и 1 октября он был госпитализирован в тяжелом состоянии. На основании данных обследования у больного констатировано осложнение В-клеточного ХЛЛ аутоиммунного характера — гемолитический криз, интоксикационный синдром.

Проведен курс лечения по следующей схеме: дексаметазон 16 мг в/в 3 раза в сутки в течение 5 дней с постепенным снижением дозы, дезинтоксикационная терапия в/в капельно в течение 10 дней. В этот раз в схему лечения была включена Мабтера: 27 октября препарат был введен в дозе 700 мг в/в с премедикацией; отмечена его удовлетворительная переносимость.

В дальнейшем больной прошел 3 курса терапии по схеме R-CVP: Мабтера 800 мг в/в капельно с премедикацией, циклофосфамид 800 мг в/в, винкристин 2 мг в/в, преднизолон по 40 мг внутрь 4 дня. Переносимость терапии оценена как удовлетворительная; после одного курса лечения достигнута ремиссия, сохраняющаяся до настоящего времени. На данный момент пациент трудоспособен, активен, продолжает наблюдаться гематологами.

Таким образом, терапия с использованием Мабтеры продемонстрировала высокую эффективность препарата в достижении ремиссии у больных ХЛЛ и его относительно низкую гематологическую токсичность.

Подготовила Наталья Очеретяная