



## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

К.О.Омарова

Национальный научный центр материнства и детства, г.Астана

Гематологическая специализированная помощь детям в Республике Казахстан (РК) первоначально (1989г.) была налажена в онкогематологическом отделении клиники Научного центра педиатрии и детской хирургии (НЦПиДХ). В г.Астане в Национальном научном центре материнства и детства открыто отделение на 30 коек, в Караганде при областной детской больнице (ОДБ) развернуты 15 коек, в г.Тараз в ОДБ – 15 коек и в г.Актобе – 30 коек. Остальные гематологические койки рассредоточены по 5-10 коек при областных больницах страны в общесоматических отделениях.

С целью дальнейшего совершенствования специализированной помощи в мае 1993 года отделение НЦПиДХ было преобразовано в Республиканский детский онкогематологический центр (РДГОЦ). С помощью немецкой благотворительной организации «КЭР-Германия» центр был оснащен современным клинико-диагностическим оборудованием, что позволило вести диагностику онкогематологических заболеваний на уровне мировых стандартов. Ежегодно в центре получают лечение около 600 детей из всех регионов РК с острым лейкозом (ОЛ) и другими различными тяжелыми заболеваниями крови. Центр одним из первых в странах СНГ и единственный в Центральной Азии с 1993г. внедрил современные эффективные германские протоколы ВФМ.

С целью учета детей, больных лейкемией, нами совместно с ТОО «Мединформ» создана автоматизированная информационная программа «Национальный электронный регистр детей, больных лейкемией». Это основная база данных о детях, больных лейкозами по РК, состоящих на диспансерном учете и вновь зарегистрированных случаях за текущий год.

По данным этого регистра показатель ежегодной заболеваемости острыми лейкозами в Казахстане в среднем по стране оставался стабильным (2,1-2,8 на 100 000 детского населения) на протяжении последних 10 лет. Показатель заболеваемости в 1,5 раза превышает средне-республиканский по г.Астане (4,4), Кызылординской (3,9), Костанайской (3,9) областях. В абсолютных цифрах количество детей с острым лейкозом, зарегистрированных впервые составляет 132 случая в год.

Стационарное лечение прошли более двух с половиной тысяч детей с острым лейкозом, апластической анемией, гистиоцитозом, болезнью Гоше и ИТП, гемофилией в возрасте до 18 лет. Анализ возрастных особенностей показал, что основной пик заболеваемости при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) приходится на группу детей от 4 до 7 лет. Еще два пика отмечаются в возрасте 2-3 года и 8-9 лет. Для острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) характерно вовлечение детей более старших возрастных групп – 11- 14 лет. Пики заболеваемости приходятся на 5-7 лет, 9-10лет, 13-14 лет.

Диагноз заболевания во всех случаях подтверждался иммунологическим исследованием клеток костного мозга. По данным наших иммунофенотипических исследований ОЛ у детей в Казахстане представлен в

76,4% - ОЛЛ и в 23,6% - ОМЛ. В отдельные годы имелась тенденция к увеличению доли ОМЛ до 33% (2003, 2005, 2009гг). Структура иммунологических вариантов в 53,6% случаев ОЛЛ представлен «common» вариантом, пре-пре В-ALL составил 12,8%, пре В-ALL -9,7%, зрелоклеточный В-ALL составил 2,4%, Т-линейный вариант встречается в 17,9%. Динамический анализ структуры иммунологических вариантов за 17 лет показал тенденцию стабильности структуры в целом. Однако, отмечен плавный рост частоты злокачественных зрелоклеточных Т и В – вариантов ОЛЛ за анализируемый период. При миелобластном варианте лейкоза более половины случаев составил М2 (54%) и в 25% М4 морфологические типы.

При распределении больных по группам риска, стандартный риск составил 26,7%, средний риск 48,2%. Остальные 25,2% детей вошли в группу высокого риска.

Проводимая интенсивная полихимиотерапия на начальных этапах применения германских ВФМ-протоколов часто приводила к развитию различных осложнений, затрудняющих основное лечение. Поэтому наше внимание было акцентировано на изучение причин возникающих осложнений, их ранней диагностике, а также совершенствование тактики сопроводительной терапии, что год за годом приводило к улучшению результатов лечения.

Внедрение стандартизированных германских программ химиотерапии, оптимизация сопроводительной терапии позволили изменить прогноз лейкемии в Казахстане и привели к значительному увеличению показателей выживаемости детей с острым лейкозом. Подсчет общей и бессобытийной выживаемости по Каплан-Мейр показал, что общая 5-летняя выживаемость при ОЛЛ составляет в РК 72,4%, т.е. на уровне показателей выживаемости разработчиков программы. Общая 5-летняя выживаемость при ОМЛ составила 61,0%. Таким образом, за эти 17 лет значительно снизилась смертность от лейкозов в стране, тогда как средняя длительность жизни при остром лейкозе 17 лет назад составляла лишь 7,1±1,9 месяцев, т.е. все дети с лейкозами умирали не прожив и года. Сейчас в РК более 1,5 тысячи практически выздоровевших детей от острого лейкоза.

Показатели выживаемости детей и подростков значительно варьируются в зависимости от возраста пациента на момент диагностики. Согласно всем стратификационным подходам подростковый период отнесен к фактору высокого риска и медиана безрецидивного течения и выживаемости у подростков остается ниже чем у детей. Лечение подростков с онкогематологическими заболеваниями наш центр взял на себя.

У подростков процент миелоидного лейкоза выше чем у детей и составил 38,8%. Эффективность терапии ОЛЛ у всех подростков, леченных по протоколу БФМ, по анализу кривых 5-летней бессобытийной выживаемости оказалась 48,5%. Подростки с ОЛ леченные по старым не программным схемам лечения, как это, к сожалению, еще делается в городских больницах, живут



не более 3 лет.

Но, несмотря на интенсификацию химиотерапии, остается актуальной проблемой лечение рецидивов. Рецидивы ОЛЛ развились у 20,0% детей пролеченных у нас с 1993 года. Наш центр с 2004г. участвует в многоцентровых кооперативных исследованиях с онкогематологическими центрами Беларуси, России по изучению результатов программного лечения детей с рецидивами ОЛЛ.

Неблагоприятными факторами прогноза в плане развития рецидива у детей были: Л-2 морфологический тип (62%), Т-ОЛЛ иммунофенотип (32%); у детей с В-линейным вариантом имели значения приобретения дополнительных неродственных миелоидных антигенов CD-13, CD-15, CD-33 (71%), что является результатом искусственного отбора наиболее резистентных клеток костного мозга в процессе химиотерапии. Также наличие химерного траскрипта BCRL (T9,22) филадельфийской хромосомы предполагает развитие очень раннего рецидива и резистентность к проводимой терапии.

Неизлечимым заболеванием среди лейкозов был хронический миелолейкоз (ХМЛ). Единственным методом лечения в терапии ХМЛ считалась трансплантация костного мозга (ТКМ). Кардинальным новым этапом стало создание нового препарата «Гливек» (Швейцария, Новартис), обладающего основным принципом лечения ХМЛ- это максимальное подавление Ph-позитивного клон-клеток. Мы включились в Международную программу помощи больным с ХМЛ, получающих Гливек бесплатно по программе GIPAP (Max Foundetion, Axios International, Уганда). Системное лечение Гливеком в нашем центре получает 20 детей.

Нами отмечена высокая эффективность препарата Гливек: ранний клинико-гематологический ответ получен через три недели от начала терапии, препарат подавляет рост Ph-позитивных клеток, позволяя получить полный цитогенетический ответ в 44% случаев, частичный – в 22% случаев уже через 6 месяцев от начала терапии. Значительно увеличилась продолжительность жизни этих больных.

Такие же remarquable результаты лечения наблюдаются и в лечении таких тяжелых гематологических заболеваний как апластическая анемия. В последние годы одним из наиболее активно применяемых препаратов при лечении ПАА является циклоспорин А (ЦсА). По данным наших исследований, монотерапия с применением ЦсА является эффективным методом лечения ПАА у детей со средней и тяжелой степенью в 40%, но малоэффективна у пациентов со сверхтяжелой формой. Нами проводились совместные научные исследования с НИИ детской гематологии и онкологии г.Москвы по изучению эффективности комбинированной иммуносупрессивной терапии апластической анемии (АА).

Внедрение международных протоколов комбинированного лечения АА с применением ЦсА и Alg позволило обеспечить интенсивную, длительную иммуносупрессию, 5-летнюю выживаемость в 74% случаев, что является достойной альтернативой ТКМ. ТКМ была проведена 10 детям с АА в научно-практическом центре г.Минска.

Последние два десятилетия XX века стали свидетелями превращения гемофилии из фатального наследственного заболевания в полностью расшифрованное с точки зрения молекулярной биологии состояние, для которого существует простое, рациональное и эффективное лечение. С 2004 года, благодаря экономиче-

скому росту нашего государства, впервые появилась возможность применения пациентам с гемофилией высокоочищенных концентратов VIII фактора, что гарантировано решает проблему обеспечения гемостаза у этих больных.

По нашим данным количество детей от 0-18 лет, больных гемофилией 212, из них 91,7% с гемофилией А. Уже с внедрением профилактического лечения за последние 4 года количество обращений в стационар значительно уменьшилось, приблизительно в 5 раз. Установлено, что у 33,3% детей больных с гемофилией отмечается поражение суставов хроническим геморрагически-деструктивным остеоартрозом и они нуждаются в хирургической ортопедической коррекции.

Врожденные и приобретенные дисфункции тромбоцитов представляют собой самую частую причину проявлений геморрагического синдрома у детей, встречаемость которого в популяции достигает 36% от общего числа больных с кровоточивостью, а при активном выявлении легких и стертых форм дисфункции тромбоцитов – 60-65%. По нашим данным в структуре нарушений функции тромбоцитов 48,2% составляют - тромбоцитопатия высвобождения, 37,6% - болезнь Виллебранда, 6,2% - тромбастения Гланцмана (ТГ), 5,9%-дефицит Р-селектина, 1,4% -патология рецептора коллагена, у трех больных - болезнь Бернара-Сулье. Структурный дефект тромбоцитов определяется путем связывания специфических моноклональных антител с рецепторами мембранных гликопротеинов тромбоцитов - GPIb/IX/V, GPIIb/IIIa, GPIa/IIa, GMP-140. Нами разработан и предложен для практического использования диагностический и терапевтический алгоритм, способствующий ранней диагностике заболевания и выбору адекватной терапии тромбоцитопатии.

НЦПиДХ координирует работу всей детской онкогематологической службы республики. Налажена связь с областными онкогематологами, которые наблюдают по месту жительства детей, закончивших курс интенсивной полихимиотерапии. Поддерживающее лечение детей с ОЛ проводится в течении 1,5 лет по месту жительства.

За годы существования центра подготовлена большая группа квалифицированных врачей онкогематологов. На базе центра обучились врачи в клинической ординатуре, проводится первичная специализация и повышение квалификации врачей педиатров из областей республики, готовятся научные кадры. Защищено 21 кандидатская и 5 докторских диссертаций по вопросам детской онкогематологии.

Новым этапом развития онкогематологической службы в РК явилось создание отдела для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и улучшение условий пребывания детей с онкогематологической патологией со строительством нового корпуса при НЦПиДХ. А также вновь открытого онкогематологического отделения на 30 коек при ННЦМД в г.Астане.

Таким образом, благодаря стремительному развитию онкогематологической помощи (внедрению новых программ химиотерапии опухолей, подготовке кадров, созданию новых условий лечения больных и др.) нам удалось поменять представление о лейкозе и других тяжелых гематологических заболеваний и показать, что это не фатальные заболевания. Теперь каждый ребенок с данной патологией в РК имеет бесплатный доступ к самым современным эффективным методам диагностики и лечения.