Розділ 1

ГЕМАТОЛОГІЯ

УДК 362.147:616.155.392

СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ГЕМАТОЛОГІЇ В УКРАЇНІ

В.Л. Новак

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів

Резюме. *У статті приведено аналіз роботи гематологічної галузі, висвітлено проблемні питання діагностики та лікування хворих гематологічного профілю.*

Ключові слова: *Гематологічна служба, захворюваність, порушення гемостазу, трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин.*

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ГЕМАТОЛОГИИ В УКРАИНЕ

В.Л. Новак

ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины», Львов

Резюме. *В статье приведены анализ работы гематологической области, освещены проблемные вопросы диагностики и лечения больных гематологического профиля.*

Ключевые слова: *Гематологическая служба, заболеваемость, нарушение гемостаза, трансплантация стволовых гемопоэтических клеток.*

CURRENT STATUS AND FUTURE PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF HEMATOLOGY SERVICE IN UKRAINE

V.L. Novak

SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine, NAMS of Ukraine», Lviv

Summary. *The article presents the analysis of Hematology Service in Ukraine, discusses problematic issues of diagnostics and treatment of patients with hematological disorders.*

Key words: *Hematology Service, morbidity, disorders of hemostasis, stem cell transplantation.*

Сучасна гематологія є однією з найбільш динамічних областей медицини, яка особливо активно розвинулася за останні десятиліття. Появилась велика кількість наукових фактів, які у значній мірі змінили фундаментальні уявлення в цій галузі медицини. Розширились знання про молекулярно-генетичні основи пухлинного росту, розшифровуються механізми апоптозу, впливу мікрооточення, пошкодження яких з різною частотою спостерігаються в гематології. Незаперечними є успіхи імуногематології, суттєвий прогрес досягнуто також у вивченні впливу цитокінів та їх клінічному застосуванні. Активно проводяться дослідження з вивчення медикаментозної резистентності при злоякісних гематологічних хворобах та шляхи їх подолання. Гематологія – ділянка медицини, в якій, як у жодній іншій, верстовим каменем стала проблема високодозової хіміотерапії з авто- та алотрансплантацією кісткового мозку (стовбурових гемопоетичних клітин – СГК). Впровадження в практику такої великої кількості наукових розробок вимагає постійного удосконалення професійного рівня лікарів, адекватного технічного забезпечення їх роботи, зміцнення матеріально-технічної бази лікувальних установ та закладів. Нові можливості у лікуванні широкого спектру пошкоджень гемопоезу з'явились завдяки застосуванню програм лікування за допомогою моноклональних антитіл, появі препаратів, які прицільно впливають на конкретні генні мутації. Розвиток генно-інженерних технологій сприяв створенню панелі цитокінів та факторів зсідання крові, які дозволяють коригувати окремі ланки патологічного процесу. На сучасному етапі актуальності набуває впровадження значного обсягу наукових розробок в практичну гематологію.

Гематологічна служба в Україні представлена 39 гематологічними відділеннями для дорослих, з них 16 розгорнуті на базі обласних лікарень, 14 – у міських закладах охорони здоров'я, 6 – в онкологічних лікувальних

установах та 3 – в науково-дослідних установах НАМН України. Забезпеченість ліжками дорослого населення у 2013 році становила 0,39 на 10 тис. дорослого населення. В гематологічних підрозділах лікувальних установ та закладів України розгорнуто 1457 ліжок, з них 105 – на базі НАМН України [1, 3].

Захворюваність та поширеність хвороб крові, кровотворної та лімфоїдної тканин у 2013 році становила відповідно 67715 (194,18 на 100 тис. дорослого населення) та 430491 випадок (1234,46 на 100 тис. дорослого населення). Захворюваність та поширеність злоякісних хвороб крові (C81-C96, D45-D47) була відповідно 5745 (16,74 на 100 тис. дорослого населення) та 39273 (112,37 на 100 тис. дорослого населення). У структурі захворюваності на злоякісні хвороби крові, кровотворної та лімфоїдної тканин найбільшу питому вагу займають лімфоми – 28,7%, гострі лейкемії (17,25%), хронічні лімфопроліферативні захворювання – 24,2%, хронічні мієлопроліферативні захворювання – 13,78%, множинна мієлома – 12%.

Основним методом лікування великої частини хворих гематологічного профілю залишається хіміотерапія, причому спектр препаратів постійно розширюється і вдосконалюється, внаслідок чого досягнуто значного прогресу в лікуванні таких тяжких хвороб крові як хронічна мієлоїдна лейкемія, множинна мієлома, злоякісні лімфоми.

Загальною вимогою, яка стосується усіх без винятку гематологічних захворювань, є адекватна діагностика, яка дозволяє найповніше охарактеризувати пухлинні клони, встановити поширеність процесу, виділити клінічні та лабораторні параметри, що мають прогностичне значення, і на цій основі вибрати оптимальний варіант лікування, а також розробити алгоритм моніторингу перебігу хвороби після його завершення. За останні 5 років в Україні досягнуто певного поступу в забезпеченні адекватного діагностичного процесу для хворих гематологічного профілю. У 2010 р. затверджено клінічні протоколи лікування гематологічних хворих (наказ МОЗ України від 30.07.2010 № 647), якими виписано чіткий діагностичний та лікувальний алгоритм для 23 нозологічних форм захворювань крові, кровотворної та лімфоїдної тканини [2]. Це стало стимулом для впровадження в повсякденну клнічну практику спеціалізованих гематологічних відділень цитогенетичного дослідження кісткового мозку хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію, гострі лейкемії, мієлодиспластичний синдром. Розширилось застосування імуногістохімічних досліджень у хворих на негоджкінські лімфоми. Для цієї категорії пацієнтів стандартним стало проведення комп’ютерної томографії на момент діагностики та в процесі лікування з метою контролю за його ефективністю. У хворих з лімфомою Годжкіна та

негоджкінськими лімфомами з 2012 р. з'явилась можливість проводити обстеження за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), що дозволяє найбільш точно діагностувати залишкову хворобу або рецидиви лімфоїдних неоплазій. Стали доступними методи імунофенотипування гострих лейкемій за допомогою моноклональних антитіл. Впроваджуються методи імунофіксації та імуноелектрофорезу в діагностиці та моніторингу лікування множинної мієломи та інших парапротеїнемічних гемобластозів. Розпочинається впровадження молекулярно-генетичних досліджень лейкемічних клітин у хворих на хронічну мієлоїдну та хронічну лімфоцитарну лейкемію, Ph-негативні мієлопроліферативні неоплазії, що дозволяє покращити діагностичний процес і прогнозувати ефективність того чи іншого методу лікування.

У пацієнтів з коагулопатіями розпочато впровадження чіткого алгоритму обстежень, який дозволяє покращити їх діагностику та здійнювати контроль за ефективністю лікування. Більшість перелічених високотехнологічних діагностичних обстежень проводиться лише на базі наукових установ НАМН України. Однак неврегульованим залишається фінансове забезпечення високотехнологічних методів обстежень пацієнтів, які скеровуються в профільні установи НАМН України з регіонів.

Найважливішим моментом сьогоднішньої ситуації є впровадження в практику високоефективних методів лікування, які дозволяють досягти високої частоти ремісій, зниження смертності та інвалідизації пацієнтів, а також відновлення їх соціальної активності. Це можливе за умови впровадження уже розроблених і затверджених наказом МОЗ України 30.07.2010 року № 647 чітких, раціональних і обов'язкових до виконання на всіх етапах, алгоритмів лікування хворих гематологічного профілю.

У 2012 році Президентом НАМН України і керівниками обласних державних адміністрацій було підписано меморандум щодо забезпечення хворих гематологічного профілю високотехнологічними методами діагностики та лікування, недоступними в регіонах, на базі лікувальних установ НАМН України. Відповідно до нього між установами НАМН України та департаментами охорони здоров'я обласних державних адміністрацій підписано угоди та визначено чіткий алгоритм направлення хворих з метою діагностики та лікування.

За останні роки зросло цільове фінансування МОЗ закупівлі інгібіторів тирозинкінази (ІТК) для хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ), завдяки чому сучасним лікуванням першої лінії вдалось забезпечити близько 600 пацієнтів. На базі профільних науково-дослідних установ НАМН України впроваджено систему цитогенетичного та молекулярно-генетичного моніторингу ефективності лікування цих хворих: дооснащено відповідну лабораторію ДУ ННЦРМ НАМН (Київ) та організовано

молекулярно-генетичну лабораторію на базі ДУ ІПКТМ НАМН (Львів). На жаль, Україна належить до тих поодиноких країн, у яких лікуванням ІТК охоплено лише частину хворих на ХМЛ, позбавляючи їх, таким чином, права на повноцінне тривале життя.

Сподівання на поступ у наданні високоспеціалізованої гематологічної допомоги хворим на лімфоїдні неоплазії пов'язані з впровадженням у профільних інститутах НАМН України монопрограми з діагностики та лікування цієї категорії хворих.

Ще однією проблемою в гематологічній галузі, яка потребує невідкладного вирішення на державному рівні, є проблема лікування хворих з порушеннями в системі гемостазу, більшість з яких становлять спадкові коагулопатії.

Науково-дослідні установи НАМН України приділяють значну увагу лікуванню цієї категорії пацієнтів. Причому акцент робиться на профілактичному принципі, метою якого є зменшення інвалідизації та поліпшення якості життя пацієнтів. Перші позитивні результати свідчать про можливість налагодження в Україні сучасного високоефективного надання спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги при загрозливих для життя розладах кровотворної системи, не витрачаючи при цьому значних коштів на лікування такої незначної частини хворих. Впровадження розроблених фахівцями державних установ НАМН України клінічних протоколів і єдиної методики розрахунку потреби в антигемофільних препаратах, затвердження спільного наказу МОЗ та НАМН України з організації регіональних (обласних) та міжрегіональних центрів з гемофілії та інших коагулопатій може стати якісно новим кроком в організації надання спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги цій категорії хворих та значно зняти соціальну напруженість у суспільстві. Щодо регіональних та міжрегіональних центрів, то найбільш раціональним та економічно обґрунтованим є організація таких центрів спільно для дітей та дорослих. Не вирішеним залишається питання впровадження розробленого фахівцями ДУ НАМН України спільно з Всеукраїнською асоціацією хворих на гемофілію єдиного для дітей та дорослих пацієнтів з гемофілією, хворобою Віллебранда та іншими коагулопатіями реєстру, що дало б можливість контролювати процес діагностики та лікування хворих, сприяло б більш раціональному використанню фінансових ресурсів та, що особливо важливо, забезпечить можливість проведення моніторингу за використанням препаратів факторів згортання крові та створення необхідного їх резерву.

На сьогодні зросла частка тяжких, ускладнених форм цього захворювання. Інвалідизація осіб з порушеннями в системі гемостазу виникає, як правило, в дитячому віці і становить понад 80% при тяжких формах гемофілії та хворобі Віллебранда, яких зареєстровано в Україні на

даний час 2531 особа. Понад 85% цих хворих мають супутні інфекційні захворювання, що передаються через компоненти крові та вітчизняні препарати плазми крові, які не пройшли подвійної вірусінактивації. Всі хворі на спадкові коагулопатії є інвалідами дитинства, а до 50-річного віку доживає тільки кожен четвертий пацієнт. Основним методом лікування та профілактики геморагічних ускладнень та їх наслідків у хворих на гемофілію, хворобу Віллебранда та інші коагулопатії в Україні залишається замісна трансфузійна терапія препаратами плазми крові та рекомбінантними антигемофільними лікарськими засобами. Забезпечення цими препаратами є незадовільним і становить лише 15,0–20% потреби. За рекомендаціями Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я в середньому річна потреба в антигемофільних препаратах (фактори VIII, IX) становить 2-4 МО на кожного жителя, або 30000-70000 МО на 1 хворого на гемофілію. З огляду на це створення та запровадження оптимальних стандартів діагностики та лікування гемофілії в Україні є однією з найактуальніших проблем сучасної гематології та суспільства в цілому.

Високий рівень смертності та інвалідності серед хворих на гемофілію та інші коагулопатії, висока вартість лікування виводить проблему лікування цієї категорії пацієнтів за рамки суто галузевого значення. Для їх вирішення потрібно втручання на загальнодержавному рівні з залученням ресурсів усіх регіонів України. При достатньому забезпеченні хворих на гемофілію антигемофільними препаратами проблема носить швидше соціальний, а не медичний характер. Адже ця категорію пацієнтів потребує особливих умов як навчання в школі, так і роботи та адаптації їх в суспільстві. У зв'язку з розширенням кола проблем, пов'язаних з діагностикою та лікуванням самого захворювання, а також його ускладнень, особливу актуальність у теперішній час набувають питання організації надання амбулаторної, спеціалізованої та високоспеціалізованої стаціонарної медичної допомоги хворим на гемофілію та інші коагулопатії.

Однією з найгостріших проблем в гематологічній галузі залишається трансплантація кісткового мозку (стовбурових гемопоетичних клітин). Україна в цій області медицини значно відстає від інших країн: якщо в Європі здійснюється 200 трансплантацій на 10 млн. населення на рік, то у нашій країні у трьох столичних центрах ТСГК протягом року проводиться до 100 операцій, причому алогенна трансплантація від неродинних донорів в Україні взагалі не виконується. Для досягнення середньоєвропейського рівня за кількістю окремих видів ТСГК необхідно виконувати до 1000 операцій на рік, у тому числі: 600–700 автологічних; 200–400 алогенних від родинних гістоідентичних донорів та 100–200 алогенних від неродинних гістоідентичних донорів.

Протягом останніх років намітився певний поступ в цій області медицини: проведено реконструкцію приміщень і відкрито центр ТСГК на базі Одеської обласної клінічної лікарні, розроблено проект центру ТСГК на базі ДУ ІПКТМ НАМН України (Львів). Крім того з мінімальними затратами може бути розгорнутий центр ТСГК на базі Черкаського онкологічного диспансеру. Спеціалістами профільних установ НАМН України розроблена нормативна документація, необхідна для системного вирішення питання організації осередків трансплантації СГК для гематологічних хворих. При підготовці проекту концепції загальнодержавної програми з гематології проведено необхідні розрахунки витрат для активізації роботи вже функціонуючих осередків, налагодження в них усіх видів трансплантації СГК, а також для організації кількох нових центрів з обов'язковою можливістю проведення високодозової хіміотерапії та наступною автотрансплантацією.

Надзвичайно важливим етапом організації трансплантації СГК в Україні було створення реєстру донорів СГК із числа донорів компонентів крові. Питання трансфузіологічного забезпечення пацієнтів з хворобами крові, кровотворної та лімфоїдної системи було предметом обговорення на міжнародному конгресі з трансфузіології, який був проведений у 2012 р. на базі ДУ ІПКТМ НАМН України.

Протягом 2012–2013 рр. профільними установами НАМН України здійснювалась робота з удосконалення нормативних документів, які забезпечують діяльність гематологічної галузі. Внесено зміни та доповнення до клінічних протоколів лікування хворих зі спеціальності «Гематологія», проведено розрахунки з фінансового забезпечення гематологічної галузі для проекту державної програми, якими передбачено низку заходів із покращення діагностичного та лікувального процесу. Обгрунтовано значне збільшення фінансування гематологічної галузі на хіміотерапевтичні препарати, інгібітори тирозинкінази для лікування хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію, факторів зсідання крові для хворих на гемофілію та хворобу Віллебранда та препаратів супровідної терапії. Разом з тим, на основі моніторингу захворюваності та поширеності хвороб крові, кровотворної та лімфоїдної систем, а також лікувального процесу в спеціалізованих відділеннях, який проводять фахівці ДУ ІПКТМ НАМН України, показано, що реальне фінансування галузі не перевищує 30% від потреби. За такої ситуації неможливо забезпечувати надання якісної спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги гематологічним хворим відповідно до затверджених МОЗ України клінічних протоколів, хоча йдеться про пацієнтів працездатного віку, які за умови адекватного надання медичної допомоги здатні відновлювати працездатність і соціальну активність.

Література

1. Стан захворюваності злоякісними новоутвореннями лімфатичної та кровотворної тканини населення України./ Перехрестенко П.М., Назарчук Л.В., Федоренко З.П., Суханова Т.Г. // Український журнал гематології та трансфузіології – 2003. – № 4. – С. 5–11.
2. Клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія» / Під ред. В. Л. Новака– Львів: ЗУКЦ, 2011 – 202 с.
3. Показники діяльності гематологічної служби України в 2013 році / В.Л. Новак [та співавт.]. – Львів: 2014 – 42 с.

UDC 616-006.446.2-053.2:616-018.1

VARIANT TRANSLOCATIONS t(9;22)(q34;q11) OR ADDITIONAL CHROMOSOMAL ABNORMALITIES AT DIAGNOSIS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

S.V. Andreieva[1], K.V. Korets[2], E.E. Ruzhinskaya[2]

[1] – SI «Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine», Kyiv
[2] – SI «The Scientific-practical Children's Cardiac Center» MHC of Ukraine, Kyiv

Summary. Aim: *investigation of the variant t(9;22) formation ways and additional chromosomal abnormalities in t(9;22) clones.*

Materials and methods. *The cytogenetic investigation of bone marrow cells of 86 patients at diagnosis of chronic myeloid leukemia (CML) and 3 with blast crisis of CML (aging 16–77 years) are presented.*

Results: *All patients were divided in three groups according to chromosomal abnormalities: group 1 with classical t(9;22) (68 patients), group 2 with variant t(9;22) (7 patients) and group 3 with additional chromosome abnormalities in clones with t(9;22) (11 patients). Clinical and haematological indices (age, leukocytes, hemoglobin, platelet counts and blast cells in bone marrow) haven't shown differences (P < 0,5). In one karyotype with variant t(9;22), six karyotypes with additional abnormalities in clone t (9;22) and 20 karyotypes with twinning translocation t(9;22) in near tetraploid clones were presented classic t(9;22).*

Conclusions. *Simultaneous existence in mosaic karyotypes variants t(9;22 clones), clones with additional quantity, structural chromosomal abnormalities and twinning t(9;22) in near tetraploid clones together the clone with t(9;22) witness for multi steps models of the clone evolution in CML.*

Key words: *chronic myeloid leukemia, variant translocations t(9;22), additional chromosomal abnormalities.*