

## ОТ РЕДАКЦИИ



Мы начинаем новый проект «Избранные лекции», где будем публиковать лекции как лидеров детской гематологии-онкологии в целом, так и специалистов в ее отдельных разделах и в смежных областях знаний.

Лекция, в отличие от статьи, передает не только информацию, но и эмоциональную окраску, характер выступления. Лекции всегда носят очень личный характер, отражают точку зрения автора на проблему в конкретное время и в конкретной ситуации.

## Роль гематологии-онкологии и иммунологии в развитии педиатрии\*

**А.Г. Румянцев**

*ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1*

*Контакты: Александр Григорьевич Румянцев info@fnkc.ru*

**The role of hematology, oncology, and immunology in the development of pediatrics**

**A.G. Rumyantsev**

*Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Samory Mashela st., Moscow, Russia, 117198*

В сегодняшней лекции я хотел бы поделиться некоторыми новациями в области детской гематологии-онкологии, потому что наша специальность является бурно развивающейся частью педиатрии. Педиатры, особенно в последние 20 лет, стали во всем мире проявлять «агрессию», или, также, активность, и оказывать влияние на «взрослую» медицину и, следовательно, на врачей других специальностей. Это связано с тем, что «взрослая» медицина изучает человека старше 21 года, потому что, по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), развитие ребенка заканчивается как раз в возрасте между 18–25-ю годами. По рекомендациям ВОЗ, детьми считаются подростки в возрасте до 20 лет 11 месяцев 29 дней. Исполнился 21 год — ты уже взрослый.

Это очень важно потому, что основная популяция врачей предметом своей деятельности избрала взрослых. У «взрослых» врачей по сравнению с педиатрами клиническая ситуация иная — часть пациентов, которые страдают нарушениями клеточного гомеостаза, врожденными пороками развития, различными видами аномалий обмена веществ, иммунодефицитными со-

стояниями и прочими генетическими заболеваниями, не доживает до взрослого возраста, и взрослые не знакомы с этими патологиями и с клиническими «масками», которые приобретают те или иные расстройства у детей в процессе эволюции заболевания. Кроме того, главное отличие детей заключается в процессе их развития, и дифференциальный диагноз между клиническими маркерами развития, функциональными расстройствами и начальными проявлениями болезни крайне труден. Это стало абсолютно ясно при исследованиях в области биологии развития, в которых было показано, что ведущим в развитии ребенка является не психомоторное, как раньше нас учили в вузе, а моторно-психическое развитие. Главной движущей силой развития ребенка является моторика, и все, кто работает в области педиатрии, знают, что мы мыслим с помощью мышечных сокращений. Вот представьте себе крысу, которая бежит в трубе, где есть развилка, — и она не наталкивается на препятствие, а выбирает один из путей. Как это происходит? Оказывается, в мозжечке млекопитающих, в том числе и человека, в котором содержится больше нервных окончаний, чем во всем

\* Лекция академика РАН, д.м.н., проф. А.Г. Румянцева во Владикавказе 29 сентября 2014 г.

головном мозге, спрятан GPS, и именно он заведует координацией в области движения. Поэтому если представить взрослого человека, который одной рукой может гладить одну часть, скажем, тела собаки, другой рукой — ласкать другую часть тела ребенка, одной ногой — выбивать музыкальную дробь и другой ногой — принимать горячую ножную ванну, а сам думать о чем-то пятом, то встает вопрос, каким образом происходит это обучение координированным движениям. Это связано с тем, что сегодня мы движемся благодаря своим приобретенным рефлексам, которые начинают формироваться с того момента, когда ребенок поднял голову и начал ползти. Потом он сядет, встанет, начнет ходить...

Для взрослых врачей эта ситуация непонятна, они не знают о том, что принятие решений в жизни тесно связано с ориентацией тела в пространстве. И ориентация тела в пространстве формируется к 7 годам жизни ребенка. У некоторых чуть раньше, у некоторых чуть позже. Но если у ребенка не закрепились эти онтогенетические рефлексы, не отработан внутренний GPS, то он будет принимать в дальнейшей, взрослой жизни неправильные решения. Он обязательно, переползая с балкона на балкон к любимой женщине, сорвется. Обязательно оступится, не попав на ступеньку вагона поезда, обязательно провалится в болото, не рассчитав свои возможности, перепрыгивая с кочки на кочку, и тому подобное. Он не ориентирован, у него нет дистантного зрения и зрительно-моторных функций для того, чтобы сориентироваться, дотянется он до этого балкона или не дотянется, т.е. у него нет критической оценки позиций, которые закладываются в детстве. Интересно, что именно эти исследования были удостоены в 2014 г. Нобелевской премии в области биологии и медицины.

С 2000 г. появились и получили развитие абсолютно новые знания в области клеточного гомеостаза и его развития. Раньше бытовало мнение, что человек внутриутробно получает всевозможные клетки, они рассеиваются и потом уже *in situ*, т.е. «на местах», в органах и тканях, пролиферируют, дифференцируются и восстанавливают органы и ткани, поэтому человек живет так долго. Оказалось, что это не так. Было показано, что стволовые клетки, которые образуются у человека, не расселяются в течение эмбриональной жизни, они централизованно поставляются с территории костного мозга (я все ближе подхожу к предмету нашей лекции), используют кровотоки как «Бродвей», по которому они бегут и распределяются по органам и тканям (homing-эффект), и обладают возможностью централизованно восстанавливать самые разнообразные органы и системы. Математики подсчитали, что в течение жизни человека он «нарабатывает» 7,5 т клеток крови. Вдумайтесь в эту цифру, зачем такое количество клеток, почему такое количество клеток образуется, куда они деваются?

Совершенно ясно, что, если эти клетки образуются, они должны прожить жизнь, выполнить те или иные функции и умереть при исполнении или без выполнения этих функций. В конечном итоге клеточный цикл должен закончиться смертью. Это очень важно для всех клеток организма, т.е. клетка родилась-выросла-отработала-умерла. Оказалось, что весь этот кругооборот подчиняется специальным условиям, так называемому клеточному гомеостазу, которого раньше мы себе и не представляли, потому что казалось, что мы, гематологи, работаем с клетками крови. Оказалось, что кровоток крови не существует, оказалось, что все это клетки иммунокомпетентной системы, которые выполняют свои специализированные функции в тканях, потому что в турбулентном токе крови невозможно кооперироваться и функционировать. Раньше мы думали, что клетки могут в кровотоке между собой «общаться», а сейчас абсолютно ясно, что это невозможно. Представьте себе, 70–80 раз в минуту кровь «прокачивается» через организм человека, а в минуты спортивных достижений и до 200 раз. Может ли в таком турбулентном потоке происходить коммуникация между клетками? Нет! Значит, все клетки работают в тканях. И стало понятно, что многие из этих клеток имеют свои специализированные функции.

Эти знания показали, что теперь, читая анализ крови, мы можем о многом рассказать в клиническом аспекте. Кровь является той средой, в которой находятся самые разнообразные клетки, выполняющие специализированные функции в тканях. Мы можем фиксировать их снижение или повышение в определенные сроки, а изменение их качества может сказать нам о многих расстройствах. Сегодня гематология де-факто слилась с иммунологией. Однако иммунологи в нашей стране — это чаще всего аллергологи, которые занимаются конкретными реакциями иммунной системы, т.е. тем, что называется «конечными этапами иммунного ответа». Они и не представляли, что стволовые клетки иммунной и кроветворной системы едины. Они не представляли, что клеток крови не существует, что все клетки крови выполняют определенные иммунные функции.

Например, нейтрофильные лейкоциты, которых очень много в организме человека. Они вырабатываются в гигантских количествах, их число в крови составляет миллиарды. Это клетки, которые на бытовом сленге гематологов называют клетками-«дворниками». Они выполняют свое главное предназначение — убирают с территории тканей, кожи и слизистых умершие и другие «лишние» клетки — это одна функция. И вторая функция — эти клетки являются главным барьером, который защищает человека от так называемой микробиоты, ведь мы сожительствуем с массой микроорганизмов — на коже, слизистых оболочках, в кишечнике находится около 3,5 кг бактерий, грибов, вирусов,

простейших, которые сожительствуют с нами в симбиотическом положении. Это очень важная особенность, это генетически детерминированная ситуация, при которой мы все отличаемся своей собственной микрофлорой. Даже когда мы вступаем в близкие отношения, в брак, например, то один из брачующихся в течение года «хиреет», а второй «разбухает» — говорят, от любви. Не от любви, а от обмена микробиотой. Это очень серьезный вопрос. Так вот, оказывается, ткани организма от микрофлоры защищают те же клетки — нейтрофилы. Они находятся на коже, на слизистых оболочках. Мы даже пахнем похожим запахом, если не моемся долго, потому что это продукт гидролиза нейтрофильных лейкоцитов, которые выходят за пределы ткани на поверхность кожи и слизистых и «пожирают» микроорганизмы, контаминирующие поверхность нашего тела.

Раньше наблюдались недооценка этих клеток и непонимание их высокой роли в гомеостазе человека. Часто говорят, если в городе грязно — это не потому что сорят, а потому что не убирают. И здесь такая же ситуация. Например, если количество нейтрофилов в анализе крови большое, то мы всегда говорим, что это прекрасно — потому что «дворников» много, они перемещаются, работают, выполняют свою функцию. Но если их мало, возникает дефект защиты, диагностируемый как нейтропения, который может приводить к тяжелым инфекциям, граничащим с сепсисом. Однако сепсис у пациентов с нейтропенией (снижение числа нейтрофилов  $< 500$  в  $1 \text{ мл}^3$ ) — это сепсис, вызванный теми же микроорганизмами, с которыми эти больные и живут.

В нашей стране наблюдается устойчивое увлечение самыми разнообразными пробиотиками, а это вредно. Описаны случаи, когда после приема пробиотиков у людей с нарушениями функции нейтрофилов развивался сепсис, вызванный лактобактериями. В данном случае неважно, какая бактерия, — любая из них может вызвать сепсис. Я хочу сказать о том, что сегодня стало абсолютно понятно: изменить приобретенную в период развития ребенка микрофлору просто невозможно. Если кто-то рассказывает, что можно принимать лактобактерии и улучшить состояние, — это абсолютно неадекватно, потому что мы не можем изменить генетический код хозяина, потому что мы поймали первые наши микроорганизмы, когда с открытым ртом проходили родовые пути матери во время родов и слизывали нижней губой уникальную микрофлору мамы, знакомую с момента зачатия. С этого момента началась колонизация теми микроорганизмами, которыми нас снабдили мама, папа, кошка, собака, таракан (который живет в квартире), и это остается на всю оставшуюся жизнь.

Вторая группа клеток, которая тоже очень интересна, теперь уже с точки зрения понимания иммунных и неиммунных функций, — это эозинофилы. Раньше

у нас было представление, что эозинофилы являются участниками самых разнообразных иммунных реакций и маркером атопии, которая возникает у детей. Оказывается, это не так. Эозинофилы — это специализированные клетки по борьбе с простейшими, глистами, личинками и некоторыми видами грибов. Повышение их уровня в 90 % случаев указывает на то, что ребенок или взрослый человек заражен паразитами. Сегодня известно, что в крови эозинофилов очень мало, а их количество в тканях в сотни раз больше, потому что кровь является просто транспортной системой, по которой эти клетки бегут, а «работать» они будут в тканях. Местами их основной тканевой локализации являются кожа, слизистые, кишечник и легкие, и это не случайно. Именно эти органы имеют контакт с внешней средой. И поэтому пульмонологи/аллергологи, обнаруживая продукты распада эозинофилов, определили роль этих клеток как участников атопии, но это не так. Они — свидетели процесса, так как их индукторами являются медиаторы, выбрасываемые тучными клетками в ответ на контакт со специфическими иммуноглобулинами E (IgE). Например, при бронхиальной астме развивается ситуация с их гибелью. Раньше предполагали, что эозинофилы — родственники нейтрофильных лейкоцитов, а оказалось, что они не только не родственники, но даже и не «однофамильцы» — т.е. у них своя стволовая клетка-предшественник. Эозинофил — это высокоспециализированная клетка, киллер, убийца паразитов, который участвует в очень многих реакциях, до конца еще не изученных.

Базофильные лейкоциты — клетки, которых мы почти никогда не увидим в анализе крови. Но если мы и видим их, мы должны представлять себе, что это циркулирующие предшественники тучных клеток, — у них один и тот же генетический код. Тучные клетки имеют связывающий IgE рецептор  $F_{\epsilon}R1$ , контакт с которым вызывает дегрануляцию гранул, содержащих вазоактивные амины (гистамин, серотонин), нейтральные протеазы (триптазу, химазу и карбоксипептидазу), протеогликаны (гепарин), провоспалительные липидные медиаторы, такие как простагландины и лейкотриены. Эти клетки интенсивно изучаются биологами и физиологами. Последние данные об этих клетках нас интригуют. Во-первых, оказалось, что не только IgE, а огромный список стимуляторов, включающий физические агенты, продукты различных патогенов, эндогенные пептиды и компоненты ядов, ряд хемокинов, цитокинов и даже продукты активации комплемента, способны активировать тучные клетки. Во-вторых, они экспрессируют высокие уровни рецептора тирозинкиназы Kit (CD117). Лигандом для тирозинкиназы Kit является фактор стволовых клеток, и возможно, именно он играет основную роль в развитии, миграции и функционировании тучных клеток. В-третьих, найдены различия в фенотипе тучных клеток из разных тканей,

что свидетельствует об их пластичности и зависимости от микросреды.

Следующий тип клеток – тканевые макрофаги, которые являются очень важными клетками и в крови представлены моноцитами. Описаны макрофаги 12 типов, но не исключено, что их значительно больше. В каждом органе и ткани находится собственный «именной» макрофаг. Например, макрофаг костного мозга, макрофаг лимфатического узла, макрофаг селезенки. Макрофаг нейроглии головного мозга – основной продуцент белков, которые обеспечивают миелинизацию нервов и другие подобные процессы. В печени – собственные макрофаги, так называемые купферовские клетки. Это все высокоспециализированные клетки, они выполняют целый ряд специализированных функций, о которых мы до конца еще не знаем. Но оказалось, что макрофаги, как и моноциты, являются клетками-«интеллигентами», они близкие родственники «дворников» – нейтрофильных лейкоцитов. При отсутствии нейтрофильных лейкоцитов макрофаг, поднатужившись, тоже способен выполнять функцию «дворника», т.е. обеспечивать уборку и защиту. Но на самом деле это долго живущая клетка, у которой есть сверхзадача, а именно – организовывать иммунный ответ. Это клетки, которые обладают специальной системой рецепторов на своей поверхности и способны инициировать иммунный ответ при контакте с любым антигеном – будь то бактерии, вирусы либо другие агенты, в том числе химические. Таким образом, это инициатор иммунного ответа и очень важная клетка, которая является исключительно тканевой. В норме почти нельзя увидеть изменения моноцитов в крови, кроме нескольких редких заболеваний, к которым относятся нейтропении (снижение количества нейтрофилов, сопровождающееся моноцитозом) и очень редко некоторые хронические инфекции (часто встречается при туберкулезе). Почему? Оказывается, многие микроорганизмы, включая палочку Коха, живут внутри макрофага, и, когда мы начинаем бороться с туберкулезом, мы задаемся вопросом, где находится туберкулезная палочка, а оказывается, она практически «инвазирует» макрофаг. В данном контексте туберкулезная гранулема есть продукт неправильно работающих макрофагов. Среди распространенных заболеваний – инфекции макрофагов, например вызванные группой *Enterobacteriaceae*.

К болезням макрофагов можно отнести такие заболевания, как гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лимфогранулематоз, саркоидоз, т.е. заболевания, сопровождаемые развитием гранулем.

Лимфоциты тоже являются клетками крови. Оказалось, что количество лимфоцитов в крови колеблется в большом диапазоне, от  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  до  $9,5 \times 10^9/\text{л}$ , но их функции плохо определяются в общем анализе крови, для них существует специальный иммунный

контроль, который способен разделить эти клетки на субпопуляции, каждая из которых выполняет определенные функции. Важно, что до 10 % лимфоцитов, циркулирующих в крови, представлены стволовыми клетками. Эти клетки малоспецифичны, некоторые детерминированы в своем развитии, они двигаются в определенные органы и ткани для их репарации. Этот факт нашел свое подтверждение в концепции неангиогенеза. Например, представьте себе, что произошло зачатие. Яйцеклетка, в которую проник сперматозоид, начала делиться в правильном варианте: 2–4–8–16–32 и т.д. Как начинает питаться клубок делящихся клеток? Нужно кровоснабжение, нужен сосуд, нужны какие-то клетки, которые будут обеспечивать тканевое дыхание. И такая клетка – гемангиобласт, дающий начало эндотелию сосудов, эритроидным и макрофагальным предшественникам, – появляется первой, до сих пор неизвестно, откуда. Обсуждается вопрос, что эта клетка появляется из хориона, который является продуктом ребенка в теле матери, и из этой клеточки-родоначальницы образуется 2 вида клеток: одни – клетки эндотелия, которые начинают организовывать сосуд, а вторые – так называемые примитивные эритробласты, которые переносят кислород к тканям. Без неангиогенеза не происходит развития человека. И очень важно, что обе эти клетки имеют общего предшественника и относятся к той системе, которой мы занимаемся, а именно к клеткам крови и иммунной системы.

Недавно открылись еще более интересные вещи. Мама с ребенком во время беременности обмениваются клетками. Это было известно. Описаны случаи, когда мама болела лимфогранулематозом, а у ребенка (после родов) и в плаценте были обнаружены злокачественные клетки, т.е. предполагалось, что опухоль матери могла «метастазировать» в ребенка. Это было давно, примерно 40 лет назад. Однако недавно (всего 15 лет назад) появились методы определения нуклеиновых кислот ребенка в крови матери. Один из китайских ученых, работающих в Гонконге, доктор Дэнис Лоу, первым опубликовал такую работу, в которой он устанавливал пол ребенка с помощью генетического кода. У мамы забиралась кровь, и оказалось, что в ней циркулируют нуклеиновые молекулы плода – клетки плода тоже разрушаются. А куда исчезает этот материал? Он «сбрасывается» в кровоток матери, в котором можно выделить ДНК и РНК ребенка и узнать его половую принадлежность. С этого момента началось очень серьезное движение, и 2 года назад доктор Лоу опубликовал в “Nature” гениальную работу о том, что получены нуклеиновые кислоты плода и проведено полное геномное секвенирование ДНК плода из крови матери. О чем это говорит? О том, что сегодня – эра пренатальной диагностики, когда мы можем диагностировать любой генетический дефект плода во время беременности. Причем это происходит настолько рано, что еще

можно сделать аборт, если мама откажется рожать ребенка, который болен генетическим заболеванием. Сегодня уже разработаны тесты для болезни Дауна и 14 других наиболее тяжелых генетических заболеваний. Любая женщина, которая узнала, что она беременна, может смело идти сдавать кровь и получить достоверный результат о геноме своего ребенка.

Это с практической точки зрения. А теперь представьте себе часть теоретическую... Каждая женщина является носителем клеток ребенка, и клетки ребенка проникают в кровотоки женщины. И фактически беременная женщина является химерой, она одновременно носит свои клетки и клетки плода и только благодаря этому вынашивает плод. Если бы она не была такой химерой, она должна была бы «чужеродный» плод отторгнуть — раньше мы себе не представляли, что и в этом взаимоотношения матери и плода обусловлены клеточными механизмами. Оказывается, что во II триместре беременности у женщин количество клеток плода составляет до 1,5 тыс. в 1 мл<sup>3</sup>. Было показано, что если имеется нарушение этого химеризма, то возникает целый ряд расстройств, которые приводят к патологическому течению беременности. Это очень серьезно. Сегодня стал изучаться вопрос: а сколько же «хранятся» эти клетки в организме матери? Оказывается, всю оставшуюся жизнь. Уже описаны случаи, когда женщина родила ребенка 40–45 лет назад и до сих пор является носителем его клеток. Самым интересным является то, что она носит клетки всех беременностей, которые она имела, независимо от того, был аборт или нет. Именно поэтому женщины страдают аутоиммунными заболеваниями значительно чаще, чем мужчины. Раньше это связывали с гормональным профилем, а сегодня — с тем, что практически все женщины имеют эквивалент болезни «трансплантат против хозяина» или «хозяин против трансплантата», который выражается в целом ряде аутоиммунных и других расстройств, характерных для детей.

Ребенок тоже оказывается носителем материнских клеток, и материнские клетки у ребенка сохраняются также в течение всей жизни. Фактически, сегодня мы имеем информацию о том, что существует 2 типа наследования. Один — типичное генетическое наследование (папа-мама), а второй — это гены матери, которые работают на уровне эпигеномики, т. е. есть генетический материал, который находится вне ядра, и он сказывается на детях, потому что дети наследуют материнский обмен веществ и многие материнские черты. Более того, стало понятно, что все мы имеем исключительно материнское или женское наследование. С 2000 г. в мире описано уже 7 Ев, и обсуждается этот вопрос очень серьезно, потому что роль женщины в передаче эпигенетической информации ребенку влечет за собой новые знания и объяснения феноменологии развития и ребенка, и человечества в целом.

А теперь представьте, что вся гематология (так же как и биология развития) благодаря этим исследованиям перевернулась с ног на голову. Организм человека компенсирует генетический дефект с помощью самых разнообразных компенсаторных реакций, которые мы видим как клинику заболеваний. Мы не видим дефект, который должны установить. И когда мы генетически устанавливаем дефект и исправляем его, оказывается, вся эта клиника уходит. Таким образом, многие наши клинические представления о логике лечения пациентов ложны, лечат не пациента, не выявленный дефект, а симптоматически обслуживают компенсаторные реакции, возникшие в результате того или иного дефекта. Приведу пример. Есть такое заболевание, которое называется «хронический миелолейкоз», — абсолютно смертельное. Оно классическое, потому что при этом заболевании американцами много лет назад была обнаружена филадельфийская хромосома. И всем это известно. Хронический миелолейкоз интересен тем, что течет он в 2 фазы. Первая фаза характерна для всех видов рака — это нарушение пролиферации, т. е. механизма деления клеток, — этих клеток становится очень много, они беспорядочно делятся, но доживают до смерти и погибают. Однако их настолько много, что они заполняют многие органы и системы, а также кровотоки. У таких пациентов в анализе крови можно обнаружить 200 и даже 300 тыс. нейтрофильных лейкоцитов, причем они выполняют свои функции. В свое время врачи забирали кровь у этих пациентов, чтобы с помощью их нейтрофилов лечить больных с сепсисом и другими расстройствами, нейтрофильной недостаточностью. А 2-я фаза протекает с нарушениями дифференцировки, т. е. на каком-то этапе нарушается дифференцировка клеток, и эти клетки накапливаются в большом количестве, не погибая, они становятся по существу вечными, у них нарушен апоптоз (запрограммированная клеточная смерть). Это уже напоминает по типу течения острый лейкоз, и такие пациенты в 100 % случаев погибают. Раньше больной хроническим миелолейкозом жил от 3 до 5 лет, через 5 лет он обязательно погибал, никакого лечения не было. И вот с помощью генетических исследований у этой популяции пациентов был обнаружен дефект, связанный с генетической аномалией, которая называется «филадельфийская хромосома» (это дефект определенных белков — Bcr-Abl), и оказалось, что существует ключ к этому нарушению, который может разрушить эту белковую «связочку». И такой препарат стал использоваться, сначала в эксперименте, а потом в клинике. Он носит название Гливек, многие гематологи уже знают о нем. Гливек произвел революцию в области онкологии, сегодня эти пациенты не ложатся в стационар, они лечатся на дому, живут и выздоравливают. Препарат блокирует появление соединения белков, которое вызывает нарушение пролиферации и дифференци-

ровки. То есть не надо было заниматься цитаферезом, убирать клетки, лечить цитостатиками и т. д. Оказывается, существует лекарство, которое потом дало толчок к названию всей группы лекарств — препаратов таргетной, или точечной, терапии. И сейчас таргетная терапия является основным принципом так называемого персонифицированного лечения. Для любого рака можно найти причину, установить ее и вылечить пациента. Причем это излечение необычное — генетический дефект никуда не исчезает. Просто заболевание из смертельного переводят в прогредиентное, хроническое, которое отвечает на препарат. Так же, как лечится, например, сахарный диабет с использованием инсулина.

Сегодня любой детский или взрослый гематолог вынужден следить за развитием иммунологии, а «точкой роста» иммунологии является педиатрия. Потому что каждый день в мире описывается тот или иной случай иммунного дефекта у пациентов. Сегодня классификатор иммунных заболеваний человека, так называемых иммунодефицитов, насчитывает 2,5 тыс. недугов. И мы никогда даже не подозревали, что какой-нибудь мелкий дефект рецептора, сигнального пути, нарушения клеточной коммуникации может вызвать целый ряд расстройств или заболеваний, которые мы лечим, что называется, не понимая того, что мы лечим, — т. е. применяем симптоматические средства.

В детской практике болезни иммунной и кровяной системы представлены лейкозами, лимфомами, лимфогранулематозом и гистиоцитозами. Это очень большая группа пациентов. Оказалось, что в детской практике каждый 2-й ребенок, заболевший раком, страдает как раз болезнями этой системы. Именно поэтому детская гематология с онкологией около 40 лет назад в развитых странах слились в одну специальность — детская гематология-онкология. Эта специальность, прежде всего, была реализована в педиатрии, потому что бессмысленно готовить раздельно детских онкологов и детских гематологов, когда можно подготовить одного специалиста. В нашей же стране, когда говорят «онколог», подразумевается хирург. А в мире произошло серьезное изменение — сегодня, когда говорят «онколог», имеют в виду терапевта-онколога, или клинического онколога, или химиотерапевта, или гематолога-онколога, который имеет общую терапевтическую подготовку. Американцы перешли на эту специальность в педиатрии более 40 лет назад. Европейское сообщество с 2004 г. медленно готовит таких врачей, потому что это специалисты особого класса. И вот почему.

Существует примерно 150 молекул лекарств, которыми мы лечим онкологических и гематологических пациентов. Это сложные препараты, многие программы лечения комбинированные, нужно знать все о комбинациях этих препаратов. Кроме того, необходима комплексная сопроводительная терапия, которая способствует выживанию до 1/5 онкологических больных.

А это не менее 200 препаратов, трансфузии клеток крови, специализированная реанимация. Это тоже вначале делали педиатры. Оказалось, что лечение солидных новообразований также ограничивается гематологическими позициями. Поэтому и специальность общая. Мы 10 лет бьемся за то, чтобы пойти по пути европейского сообщества, но пока этого не получается. Мы надеемся, что при нашей жизни сможем отобрать у хирургов то, чем они не должны заниматься, — а именно лекарственную терапию онкологических больных. Они должны заниматься хирургией. Кто такой детский онколог-хирург? Обычно — это хороший абдоминальный хирург. А кто оперирует опухоли головного мозга? Опухоли глаз? Опухоли шеи? Опухоли ЛОР-органов? Опухоли костей? И кто оперирует опухоли гениталий? Может ли такой хирург все оперировать? Не может. Поэтому в мире существует дифференцированная специализация в области хирургии. А врач гематолог-онколог терапевтического профиля, получивший подготовку в области педиатрии или терапии, а потом — специализацию в области гематологии и онкологии, занимается ведением пациентов. Сейчас существуют специальные программы и протоколы лечения, благодаря которым удалось достичь уникальных успехов в области терапии. Сегодня выздоравливают до 90 % пациентов с острым лимфобластным лейкозом, хотя 20 лет назад практически все погибали.

FDA, крупнейшая организация, которая работает регулятором на рынке лекарств, испытывает сейчас 2,5 тыс. различных молекул. Скажите, пожалуйста, нужен ли врачу-гематологу клинический фармаколог? Не нужен. Как врач-фармаколог сможет без подготовки в гематологии и онкологии давать консультации по лечению? Лечение настолько сложное, настолько серьезное, потому что мы не зовем инфекционистов для консультации, потому что наши инфекции протекают у скомпрометированных больных, это инфекции внутренние, связанные с восстановлением микрофлоры, а также теми вирусами, которые активируются во время периодов иммунодефицита. Ни один инфекционист, который работает в условиях эпидемических инфекций, этого не знает, и более того — не понимает. Подходы к лечению абсолютно неадекватные. Это же касается интенсивной терапии, различных видов так называемых побочных проявлений химиотерапии и т. д. Это все предмет специальности, которая появляется сегодня.

Обмен знаниями очень важен. Больше всего Нобелевских премий в области гематологии-онкологии даны не за хирургию и не за терапию, а за иммунологию, т. е. за клеточную регуляцию.

Сегодня все происходит очень динамично — раз в 2,5 года полностью обновляется поток знаний. Мы получаем новые сведения, которые помогают нам не вмешиваться фельдшерскими подходами в организмы людей, не лечить видимые расстройства симптомати-

чески, а искать тонкую причину этих заболеваний. И эти причины лежат в области молекулярной генетики и молекулярной биологии. И диагностические системы, с помощью которых мы можем диагностировать те

или иные дефекты, нас научат правильному поведению с пациентами — наступает период, когда надо посмотреть на все другими глазами, отказаться от старых догм и перейти к новым условиям существования.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В., Чернов В.М. Детская гематология в России: достижения и перспективы развития. Педиатрия 2009;(4):9–14. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Samochatova E.V., Chernov V.M. Pediatric hematology in Russia: achievements and prospects of development. *Pediatriya = Pediatrics* 2009;(4):9–14. (In Russ.)].
2. Жуков Н.В., Румянцев А.Г. Развитие онкологии. От отчаяния к надежде. Онкогематология 2013;(3):6–15. [Zhukov N.V., Rumyantsev A.G. Development of oncology. From despair to hope. *Onkogematologiya = Oncogematology* 2013;(3):6–15. (In Russ.)].
3. Румянцев А.Г., Тимакова М.В. Состояние педиатрии в изменяющемся мире и перспектива развития специальности. Вопросы практической педиатрии 2013;(4):60–7. [Rumyantsev A.G., Timakova M.V. Status of pediatrics in the changing world and perspective of development of the specialization. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Problems in Practical Pediatrics* 2013;(4):60–7. (In Russ.)].
4. Румянцев С.А., Румянцев А.Г. Пуповинная кровь как источник информации о состоянии плода. Педиатрия 2012;(3):43–52. [Rumyantsev S.A., Rumyantsev A.G. Umbilical cord blood as a source of information about the status of the fetus. *Pediatriya = Pediatrics* 2012;(3):43–52. (In Russ.)].
5. Румянцев А.Г., Мареева Ю.М. Материнский микрохимеризм и его клиническое значение. Педиатрия 2011;(4):6–11. [Rumyantsev A.G., Mareyeva Yu.M. Maternal microchimerism and its clinical significance. *Pediatriya = Pediatrics* 2011;(4):6–11. (In Russ.)].
6. Румянцев А.Г., Курцер М.А., Мареева Ю.М. Клиническое значение материнского микрохимеризма у детей. Клеточная трансплантация и тканевая инженерия 2011;(2):10–4. [Rumyantsev A.G., Kurtser M.A., Mareyeva Yu.M. Clinical significance of maternal microchimerism in children. *Kletochnaya transplantatsiya i tkanevaya inzheneriya = Cell Transplantation and Tissue Engineering* 2011;(2):10–4. (In Russ.)].
7. Кузьмичев С.А., Мисюрин А.В., Румянцев А.Г. Перспектива использования явления фетального микрохимеризма для разработки методов неинвазивной пренатальной диагностики генетических заболеваний. Вопросы практической педиатрии 2012;(1):40–6. [Кузьмичев С.А., Мисюрин А.В., Румянцев А.Г. Перспектива использования явления фетального микрохимеризма для разработки методов неинвазивной пренатальной диагностики генетических заболеваний. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Problems in Practical Pediatrics* 2012;(1):40–6. (In Russ.)].
8. Румянцев А.Г., Курцер М.А., Мареева Ю.М. Клиническое значение фетального микрохимеризма у матери. Клеточная трансплантация и тканевая инженерия 2012;(2):103–10. [Rumyantsev A.G., Kurtser M.A., Mareyeva Yu.M. Clinical significance of fetal microchimerism in mother. *Kletochnaya transplantatsiya i tkanevaya inzheneriya = Cell Transplantation and Tissue Engineering* 2012;(2):103–10. (In Russ.)].