



НАЦИОНАЛЬНОЕ
РУКОВОДСТВО

ГЕМАТОЛОГИЯ

Под редакцией
профессора О.А. Рукавицына

2-е издание,
переработанное и дополненное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания.....	5
Предисловие редактора.....	10
Фрагмент из предисловия к первому изданию.....	11
Список сокращений и условных обозначений.....	12

ЧАСТЬ 1

Раздел I. Организационные и теоретические основы гематологии.....	19
Глава 1. Организация специализированной гематологической помощи населению Российской Федерации. <i>Л.Ю. Жигулева</i>	19
Глава 2. Гематологическое образование в России. <i>Н.И. Стуклов, В.А. Бобылев</i>	28
Глава 3. Современные представления о кроветворении. <i>А.С. Поляков, В.В. Тыренко, А.В. Ковалев</i>	35
Глава 4. Иммунология клеток крови. <i>Н.Н. Тупицын</i>	50
Раздел II. Общие принципы диагностики и лечения заболеваний системы крови.....	62
Глава 5. Клиническая лабораторная диагностика в работе врача-гематолога. <i>С.П. Казаков</i>	62
Глава 6. Лучевая диагностика при заболеваниях системы крови. <i>В.Н. Троян, С.А. Алексеев</i>	69
Глава 7. Общие принципы гемотрансфузионной терапии. <i>М.Д. Огородникова, Е.В. Огородникова</i>	81
Глава 8. Общие принципы лечения злокачественных новообразований. <i>Е.В. Ледин, О.А. Рукавицын</i>	106
Глава 9. Проблема минимальной остаточной болезни в лечении гемобластозов. <i>С.В. Волошин</i>	115
Глава 10. Общие принципы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии. <i>В.П. Поп</i>	124
Глава 11. Профилактика и лечение инфекционных осложнений у больных гемобластозами <i>В.Г. Гусаров, О.А. Орлова, Д.А. Камышова, А.А. Самойлова</i>	156
Глава 12. Основные терапевтические подходы к ведению больных онкогематологического профиля с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). <i>Е.Н. Мисюрин, Е.А. Барях, Е.И. Желнова, О.Н. Котенко, Н.Ф. Фролова, С.С. Андреев, З.Ю. Мутвина</i>	174
Глава 13. Хроническая инфекция, вызванная вирусами гепатитов В и С: гематологические нарушения, повышение риска лимфопролиферации и современные возможности терапии. <i>Е.В. Крюков, В.П. Поп, О.А. Рукавицын</i>	193
Глава 14. Дифференциальная диагностика лейкоидных реакций, лимфаденопатий и спленомегалий. <i>В.П. Поп</i>	201
Глава 15. Патология позвоночника и суставов у пациентов с заболеваниями системы крови. <i>Д.В. Давыдов, Л.К. Брижань, А.В. Бузунов, Е.В. Губина, И.А. Кирилова, А.А. Корыткин, В.В. Рерих, А.Е. Иващенко, В.В. Павлов</i>	208
Глава 16. Особенности гематологии детского возраста. <i>В.Г. Демихов</i>	217

ЧАСТЬ 2

Раздел III. Общие представления о системе гемостаза. <i>Л.П. Папаян, С.И. Капустин, В.М. Шмелева, В.А. Кобилянская</i>.....	231
Глава 17. Нормальный гемостаз.....	231
Глава 18. Геморрагические диатезы.....	242
Глава 19. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.....	264
Глава 20. Тромбофилии.....	269
Раздел IV. Тромбоцитопении. <i>Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, Е.В. Рябикина</i>.....	277
Раздел V. Анемии.....	289
Глава 21. Общие положения. Классификация анемий. <i>Е.В. Крюков, О.А. Рукавицын, В.Т. Сахин, В.А. Чернецов</i>	289
Глава 22. «Дефицитные» анемии. <i>О.А. Рукавицын, М.Н. Зенина, В.Ю. Удальева, Н.О. Сараева</i>	298
Глава 23. Анемии хронических заболеваний. <i>В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, О.А. Рукавицын, С.П. Казаков</i>	316
Глава 24. Анемии у пациентов с заболеваниями системы крови («гематологические» анемии). <i>Е.Р. Шилова, Н.А. Романенко, А.В. Пивник, А.М. Вукович, Е.Р. Шилова, В.Г. Потапенко, В.Ю. Удальева</i>	324

ЧАСТЬ 3

Раздел VI. Острые лейкозы и миелодиспластический синдром.....	365
Глава 25. Острые лейкозы. <i>С.И. Моисеев</i>	365
Глава 26. Миелодиспластический синдром. <i>С.В. Грицаев</i>	418

Раздел VII. Миелопролиферативные неоплазии	454
Глава 27. Хронический миелоидный лейкоз. <i>Е.Н. Мисюрин, А.В. Мисюрин, В.Ю. Удальева</i>	454
Глава 28. Ph-негативные миелопролиферативные новообразования. <i>В.А. Шуваев</i>	470
Раздел VIII. Лимфопролиферативные заболевания	518
Глава 29. Современные представления об этиологии, патогенезе, классификации, прогнозе и стадировании лимфопролиферативных заболеваний. <i>В.П. Поп</i>	518
Глава 30. Классификация и принципы патологоанатомической диагностики лимфом. <i>М.С. Печерская, А.Н. Бобин</i>	536
Глава 31. Патоморфологическая диагностика нодальных Т-клеточных лимфом. <i>А.М. Ковригина</i>	555
Глава 32. Лимфома Ходжкина. <i>Е.А. Демина</i>	563
Глава 33. Хронический лимфолейкоз. <i>К.Д. Капланов</i>	583
Глава 34. Волосатоклеточный лейкоз. <i>Н.И. Стуклов</i>	603
Глава 35. Фолликулярная лимфома. <i>В.Я. Мельниченко</i>	612
Глава 36. Лимфома маргинальной зоны. <i>А.Б. Федоров</i>	617
Глава 37. Лимфома из клеток мантийной зоны. <i>К.Д. Капланов</i>	628
Глава 38. Диффузная В-крупноклеточная лимфома. <i>К.Д. Капланов</i>	638
Глава 39. Лимфома Беркитта. <i>К.Д. Капланов</i>	650
Глава 40. Первичная лимфома центральной нервной системы. <i>А.В. Губкин</i>	657
Глава 41. Первичная лимфома серозных полостей. <i>А.Б. Федоров</i>	662
Глава 42. Лимфомы кожи. <i>И.А. Ламоткин</i>	665
Глава 43. Нодальные Т-клеточные лимфомы. <i>Л.Г. Горенкова</i>	684
Глава 44. Плазмноклеточная (множественная) миелома. <i>А.А. Рукавицын</i>	691
Глава 45. Макроглобулинемия Вальденстрема. <i>Н.И. Стуклов</i>	715
Глава 46. ВИЧ-ассоциированные лимфомы. Особенности диагностики и лечения. <i>Г.А. Дудина, Ч.К-о. Мабудзаде, А.А. Оганнисян</i>	722
Раздел IX. Клональные гистиоцитозы и гемофагоцитарный синдром.	
<i>В.Г. Потапенко</i>	731
Глава 47. Клональные гистиоцитозы	731
Глава 48. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	741
Раздел X. Терапия поддержки, лечение осложнений и принципы реабилитации в гематологии	749
Глава 49. Цитостатическая болезнь. <i>Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, Л.И. Дятчина</i> ...	749
Глава 50. Неотложные состояния в гематологии. <i>А.Б. Федоров, О.А. Рукавицын</i>	768
Глава 51. Принципы коррекции осложнений гемобластозов и их лечения. <i>А.Б. Федоров</i>	787
Глава 52. Комплексный подход к реабилитации онкогематологических больных. <i>Т.И. Поспелова, Г.С. Солдатова, Т.А. Агеева, Н.П. Карева, М.С. Войтко, Н.В. Скворцова, А.С. Лямкина, И.Н. Нечунаева</i>	802
Глава 53. Сохранение фертильности у пациенток с онкогематологическим заболеванием. <i>Е.Н. Мисюрин</i>	813
Раздел XI. Лекарственная терапия в гематологии: программы лечения	815
1. Классификация лекарственных средств, применяемых в гематологии. <i>О.А. Рукавицын, П.Д. Шабанов, Ф.А. Орлов</i>	815
2. Режимы кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. <i>В.П. Поп</i>	816
3. Программы лечения острых лейкозов. <i>В.П. Поп</i>	818
4. Программы лечения миелодиспластического синдрома. <i>В.П. Поп</i>	829
5. Программы терапии лимфомы Ходжкина. <i>В.П. Поп</i>	832
6. Программы лечения больных с хроническим лимфолейкозом и волосатоклеточным лейкозом. <i>В.П. Поп</i>	837
7. Программы лечения В-клеточных неходжкинских лимфом. <i>В.П. Поп</i>	848
8. Программы лечения больных с лимфомой центральной нервной системы. <i>В.П. Поп</i>	878
9. Программы лечения неходжкинских лимфом у пациентов с ВИЧ-инфекцией. <i>В.П. Поп</i>	881
10. Программы терапии Т-клеточных неходжкинских лимфом. <i>В.П. Поп</i>	885
11. Программы лечения плазмноклеточной миеломы и макроглобулинемии Вальденстрема. <i>В.П. Поп</i>	892
Предметный указатель	906

Раздел I. Организационные и теоретические основы гематологии

Глава 1

Организация специализированной гематологической помощи населению Российской Федерации

Л.Ю. Жигулева

ОСОБЕННОСТИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ», ЕЕ ЦЕЛИ, СТРУКТУРА И НОРМАТИВНО-ПРАВОВАЯ БАЗА

Заболевания системы крови в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [1] относят к двум классам:

- класс II — новообразования;
- класс III — болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм.

Опухоли системы крови относятся к классу «Новообразования» и обозначаются буквами C и D. Буква C используется для обозначения злокачественных новообразований [злокачественные новообразования (ЗНО) лимфоидной, кроветворной и родственной им ткани занимают рубрики C81–C96], а буква D — для обозначения новообразований *in situ*, доброкачественных, и новообразований неопределенного и/или неизвестного характера (рубрики D45–D48). Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, включают в себя анемии, связанные с питанием (рубрики D50–D53), анемии вследствие ферментных нарушений (рубрики D55–D59), апластические и другие анемии (рубрики D60–D64), нарушения свертываемости крови, пурпуру и другие геморрагические состояния (рубрики D65–D69), другие болезни крови и кроветворных органов (рубрики D70–D77), отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (рубрики D80–D89).

Особое место среди всех болезней системы крови занимают онкогематологические заболевания. В Президентском Указе от 07.05.2018 № 204 [2], наметившем стратегические задачи развития РФ до 2024 г., особое внимание уделяется борьбе с онкологическими заболеваниями. Рост уровня заболеваемости, высокие показатели смертности от злокачественных новообразований (ЗНО)

системы крови, ранняя от начала заболевания утрата пациентами трудоспособности и инвалидизация обуславливают значительный социально-экономический ущерб, который наносится обществу этими тяжелыми заболеваниями. На основании Президентского Указа Правительством РФ разработаны национальные проекты по ряду направлений, в том числе национальный проект «Здравоохранение» [3], послуживший основой для разработки региональных программ борьбы с онкогематологическими заболеваниями и другими болезнями системы крови.

Специализированная медицинская помощь по профилю «гематология» относится к числу наиболее высокочрезвычайных и ресурсоемких отраслей здравоохранения, что обусловлено высокой стоимостью лечебно-диагностических технологий, потребностью в высококвалифицированном персонале, агрессивностью терапии и не всегда реальной возможностью достижения результата — выздоровления пациента.

С позиций системного подхода генеральными целями специализированной медицинской помощи по профилю «гематология» являются снижение заболеваемости; трудопотерь, обусловленных заболеваниями; инвалидности и смертности. Усилий одной специализированной медицинской помощи для достижения этих целей недостаточно. Являясь комплексными, указанные проблемы должны решаться силами всего общества. К непосредственной компетенции специализированной медицинской помощи по профилю «гематология» относятся ее базисные цели, являющиеся промежуточными по отношению к генеральным: увеличение частоты и длительности ремиссий, повышение выживаемости пациентов, а в перспективе — выздоровление от злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (далее — ЗНО системы крови), апластической анемии (АА), наследственных и других тяжелых болезней системы крови; профилактика заболеваний (выявление факторов риска, диспансерное наблюдение контингентов риска).

Для оказания медицинской помощи по профилю «гематология» в России развернута сеть медицинских организаций и структурных подразделений, входящих в систему медицинской помощи по профилю «гематология» и по профилю «онкология», включающих в себя научные, научно-практические и клинические медицинские организации и подразделения (в том числе федеральные научно-исследовательские центры и институты, кафедры и институты в составе образовательных учреждений высшего профессионального и последипломного образования, гематологические отделения и кабинеты в структуре республиканских, краевых, областных, городских, ведомственных больниц и/или поликлиник). В онкологических научно-клинических центрах и в онкологических стационарах, диспансерах и поликлиниках медицинская помощь оказывается преимущественно пациентам с солидными опухолями. Пациенты со ЗНО системы крови в основном получают медицинскую помощь в медицинских организациях гематологического профиля. В некоторых субъектах РФ пациенты с лимфомами получают медицинскую помощь в медицинских организациях онкологического профиля.

В соответствии с национальным проектом «Здравоохранение» деятельность медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь пациентам с заболеваниями системы крови, направлена на снижение смертности, раннюю диагностику, активное внедрение современных технологий, разработку системы профилактики, рациональной диспансеризации.

Основной нормативно-правовой базой медицинской помощи по профилю «гематология» являются следующие документы.

I. Законы Российской Федерации

- Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [4].
- Федеральный закон от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» [5].
- Федеральный закон от 04.05.2011 № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» [6].
- Закон РФ от 22.12.1992 № 4180-I «О трансплантации органов и/или тканей человека» [7].
- Федеральный закон от 20.07.2012 № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов» [8].
- Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [9].
- Федеральный закон от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» [10].
- Закон РФ от 07.02.1992 № 2300-1 «О защите прав потребителей» [11].
- Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» [12].
- Федеральный закон от 02.05.2006 № 59-ФЗ «О порядке рассмотрения обращений граждан Российской Федерации» [13].

В частности, в ФЗ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» дано определение специализированной (в том числе высокотехнологичной) медицинской помощи. В соответствии с Законом от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» с 01.01.2015 предусмотрено включение высокотехнологичной медицинской помощи в систему ОМС (частичное финансирование за счет средств ОМС).

II. Постановления Правительства РФ

- Постановление Правительства РФ от 01.06.2021 № 852 «О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково») и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации» [14].
- Постановление Правительства РФ от 26.11.2018 № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим

синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, AA неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта–Прауэра), лиц после трансплантации органов и/или тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации [15].

В рамках Территориальных программ государственных гарантий в соответствии с *Постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 № 890* «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» [16] устанавливается региональный перечень лекарственных препаратов для льготных категорий граждан. За счет бюджетов субъектов РФ в соответствии с региональными программами государственных гарантий осуществляется лекарственное обеспечение лиц, страдающих орфанными заболеваниями, включенными в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности (к которым относятся большинство гематологических неоплазий и некоторые другие заболевания системы крови). Указанный Перечень и Порядок ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, утвержден *Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 № 403* [17].

Приказы Министерства здравоохранения (МЗ) РФ

- Приказ МЗ РФ от 02.12.2014 № 796н «Об утверждении Положения об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи» [18].
- Приказ МЗ РФ от 02.10.2019 № 824н «Об утверждении Порядка организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения» [19].

Высокотехнологичная медицинская помощь оказывается медицинскими организациями в соответствии с перечнем видов высокотехнологичной медицинской помощи, утвержденным МЗ РФ. В медицинских организациях, оказывающих специализированную медицинскую помощь пациентам с заболеваниями системы крови, высокотехнологичная медицинская помощь оказывается по профилям «гематология», «онкология», «трансплантация костного мозга».

Приказом МЗ РФ от 13.02.2013 № 66 утверждена стратегия лекарственного обеспечения населения РФ на период до 2025 г. и план ее реализации, предусматривающий внедрение эффективных моделей лекарственного обеспечения, апробируемых в ходе реализации пилотных проектов [20].

При проведении медицинского вмешательства пациент имеет право на *информирование его о характере данного вмешательства* [21]. Это особенно актуально при оказании медицинской помощи по профилю «гематология», которая включает в себя агрессивные

методы диагностики и терапии, способные спровоцировать риск ухудшения состояния пациента или развития нового патологического процесса. Для защиты прав пациента на информирование при оказании медицинской помощи издан *приказ МЗ РФ от 12.11.2021 № 1051* «Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства, формы информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и формы отказа от медицинского вмешательства» [22].

Приказом МЗ РФ от 15.11.2012 № 930н «Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология» [23] определено, что данная помощь оказывается в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой, в том числе скорой специализированной медицинской помощи;
- специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи;
- паллиативной медицинской помощи.

Медицинская помощь по профилю «гематология» может оказываться в амбулаторных условиях, в дневном и круглосуточном стационарах. Порядок предусматривает стандарт оснащения медицинской организации и ее структурных подразделений (гематологических кабинетов, гематологических отделений, клинично-диагностического отделения, дневного стационара, Центра медицинского гематологического кабинета «Школа для больных с заболеваниями крови»); правила организации деятельности медицинской организации и ее структурных подразделений; рекомендует штатные нормативы.

Оказание паллиативной медицинской помощи проводится в соответствии с Порядком оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению, утвержденным *приказом МЗ РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ от 31.05.2019 № 345н/372н* «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья» [24].

Порядки оказания медицинской помощи по профилям представляют собой стандарты организации и структуры медицинской помощи. Контроль за исполнением порядков оказания медицинской помощи осуществляет Росздравнадзор [25, 26]. Правовая основа применения различного рода стандартов в отечественном здравоохранении имеет свою историю [27, 28, 29]. С середины 90-х гг. стали разрабатываться медико-экономические стандарты, содержащие усредненные данные о применении медицинских услуг (перечни и кратность применения), лекарственных средств (ЛС), среднем времени пребывания пациента в стационаре при различных нозологиях. Создавались эти документы часто без предварительной научной проработки, имели строго ограничительный характер: позволяли обосновать финансирование медицинской помощи и были необходимы организаторам здравоохранения. В дальнейшем их стали

использовать эксперты страховых медицинских организаций и органов управления здравоохранением для оценки качества медицинской помощи конкретным пациентам [30, 31], что изначально неверно в силу усредненности медико-экономических стандартов, а также в связи с тем, что они являются стандартами объема, а не качества медицинской помощи. Возникло понимание необходимости разработки и утверждения протоколов ведения пациентов, которые можно было бы положить в основу оценки качества лечебно-диагностического процесса в конкретных случаях оказания медицинской помощи [32]. До 2003 г. протоколы утверждались МЗ РФ, регистрировались в Минюсте России и считались обязательными для исполнения. Однако обязательность соблюдения этого рода стандартов не была финансово гарантирована и не была обоснована юридически. В 2003 г. Федеральный закон «О техническом регулировании» [33] вывел систему оказания МП из сферы действия. В настоящее время в большинстве субъектов РФ лечение пациентов по профилю «гематология» переходит на систему оплаты по законченному случаю лечения в рамках клинико-статистических групп и программы государственных гарантий [34, 35].

С 2013 г. начался новый этап стандартизации в Российском здравоохранении — разработка клинических рекомендаций. *Клинические рекомендации* (клиническое руководство, англ. clinical practice guidelines) — это документ, «содержащий сжатую и структурированную информацию о диагностике, лечении, профилактике конкретных заболеваний и синдромов, помогающий врачу принимать правильные клинические решения» [36]. Клинические рекомендации включают медицинские технологии с доказанной эффективностью и безопасностью, разрабатываются профессиональными медицинскими общественными организациями и должны служить научной основой для формирования критериев и индикаторов качества медицинской помощи. В России в настоящее время клинические рекомендации разрабатываются без учета обеспеченности финансовыми ресурсами. За последние годы Национальным гематологическим обществом России и Российским профессиональным обществом онкогематологов разработан целый ряд национальных отечественных клинических рекомендаций по лечению гематологических неоплазий и болезней системы крови [37–44], что свидетельствует об интенсивности усилий по обеспечению качества медицинской помощи данной категории пациентов.

ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» И ИХ РОЛЬ В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Определить факторы, способствующие или затрудняющие достижение целей специализированной медицинской помощи по отношению к заболеваниям

системы крови, прогнозировать тенденции ее дальнейшего развития как подсистемы здравоохранения помогает периодизация. В этой связи важно выделить этапы возникновения, формирования (становления), развития медицинской помощи по профилю «гематология» в соответствии с уровнем науки, клиники, управления (в том числе с нормативными документами), результатами лечения и установить их роль в совершенствовании медицинской помощи по профилю «гематология».

Начальный период развития специализированной медицинской помощи по профилю «гематология» (**период предпосылок**) начался с попытки И. Шенляйна в 1829 г. объединить болезни системы крови в одну группу («Гематозы») [45]. Именно в это время описано большинство нозологических форм опухолевых заболеваний системы крови: множественной миеломы (ММ) (Bence-Yones, 1848; Mac Intijre, 1850; Рустичкий, 1873; Kahler, 1889; Райт, 1900), лимфомы Ходжкина (ЛХ) (Березовский, 1890; Пальтауф, 1897; Штернберг, 1898; Рид, 1903), злокачественных лимфом (Billroth, 1871), фолликулярной лимфомы (ФЛ) (Brill, 1925; Symmers, 1927); лейкозов (Вельпо, 1827; Craige, 1845; Bennett, 1845; Вирхов, 1856; Эпстайн, 1900), истинной полицитемии (ИП) (Vagues, 1892), хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) (Bennett, 1845; Вирхов, 1856) [46, 47]. В период предпосылок происходит накопление знаний и опыта в области клиники, диагностики заболеваний системы крови и природы этих болезней.

Медицинская помощь пациентам оказывалась по месту выявления заболевания, в терапевтическом или в хирургическом стационаре [48, 49]. Диагностировались заболевания, как правило, на поздних стадиях. Лечение сводилось к малоэффективным симптоматическим мероприятиям. В конце периода предпосылок делаются малоуспешные попытки лечения ЗНО системы крови мышьяком и рентгеновским облучением [50]. Медиана выживаемости составляла при ММ 3,5–7 мес [51]; при хроническом миелолейкозе средняя продолжительность жизни пациентов, леченных рентгенотерапией, составляла 42 мес, а пациентов, получавших лишь симптоматическое лечение, — 36,5 мес [52].

Наиболее важным итогом периода предпосылок является создание теоретического фундамента гематологической науки, обоснование необходимости организации специализированных медицинских организаций для изучения заболеваний системы крови и оказания медицинской помощи пациентам.

Дальнейшее развитие специализированной медицинской помощи пациентам с заболеваниями крови (**период возникновения специализированной медицинской помощи по профилю «гематология»**) связано с открытием в 1926 г. первого в мире Государственного института переливания крови в Москве [53, 54]. В предвоенные годы открываются первые кабинеты и станции переливания крови. Во время Великой Отечественной войны страна уже имела развитую сеть отделений переливания крови. В 40-е гг. в клиническую практику внедряются гемотрансфузии, антибактериальные препараты, что способствует повышению эффективности симптоматиче-

ской терапии (лечение инфекционных осложнений, анемии). На базе станций переливания крови, НИИ и крупных больниц организуются первые гематологические отделения и клиники. Впервые внимание организаторов здравоохранения к проблеме лейкозов было привлечено приказом МЗ СССР от 29.04.1958 № 215 «Об углубленной и всесторонней экспериментально-клинической разработке проблемы лейкозов и организации широкой лечебно-профилактической помощи населению» [55]. Начинается подготовка кадров врачей-гематологов и лаборантов, открывается клиническая ординатура и аспирантура по специальности «гематология».

Подробный исторический очерк изучения заболеваний системы крови в этот период представлен в работах И.А. Кассирского и Г.А. Алексева, А.И. Воробьева [56], А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант [57, 58], М.А. Волковой, Е.А. Деминой и других ученых. Происходит углубление представлений о сущности заболеваний. Первые, хотя и незначительные успехи достигнуты в лечении острых лейкозов антагонистами фолиевой кислоты (метотрексат), применением пуриновых оснований (меркаптопурин). Идет активный поиск методов лучевой терапии (ЛТ) (рентгеновское облучение, радиоактивные изотопы) [59, 60], химиотерапии (ХТ) (от противолейшманиозных препаратов до цитостатических соединений, азотистых аналогов иприта), гормональных средств [61, 62].

В 60-е гг. разрабатывается методика радикальной ЛТ при ЛХ [63]. Создается концепция комплексного лечения ЗНО системы крови [64]. Разрабатываются методы хирургического лечения при ММ [65]. С конца 60-х гг. в клинику внедряются: электрофорез, иммуноэлектрофорез, цитохимические, электронно-микроскопические, кариологические и другие методы исследования. Медицинская помощь пациентам оказывается в основном в стационарных условиях (гематологические отделения, онкологические диспансеры, фиксированные гематологические койки в терапевтических отделениях). В то же время в некоторых научно-исследовательских институтах и крупных медицинских организациях делаются попытки амбулаторного ведения и поддерживающего лечения [66, 67, 68]. Это обусловлено определенными успехами в лечении ЗНО системы крови, позволившими в ряде случаев увеличить продолжительность жизни пациентов. Так, при ЛХ 5-летняя выживаемость пациентов со II стадией, получивших радикальную ЛТ, составила 80%, существенно улучшилась выживаемость в III–IV стадиях. Медиана выживаемости пациентов с ММ составляла 2–3 года. Применение бусульфана существенно улучшило качество жизни пациентов с хроническим миелолейкозом, что имело принципиальное значение, так как пациенты сохраняли трудоспособность, подавляющее большинство продолжало выполнять работу по профессии и вести активный образ жизни.

Штатного обеспечения специализированной медицинской помощи в амбулаторных условиях еще не было. Большая часть врачей-гематологов была сосредоточена в крупных центрах, где активнее внедрялись в клиническую практику передовые методы диагностики и лечения.

Дальнейшее развитие медицинской помощи (*период становления или формирования специализированной медицинской помощи по профилю «гематология»*) связано с изданием приказа МЗ СССР от 20.06.67 № 490 «О мерах по улучшению медицинской помощи больным с заболеваниями системы крови», определившего развитие сети гематологических отделений и кабинетов и штатные нормативы для стационарных и амбулаторных подразделений, оказывающих медицинскую помощь гематологического профиля [69]. Приказ МЗ СССР от 25.01.68 № 63 «О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию лабораторной клинко-диагностической службы в СССР» явился основой развития лабораторной базы специализированной медицинской помощи пациентам с заболеваниями системы крови. Приказ предусматривал разработку инструктивно-методических указаний по цитохимической диагностике лейкозов, цитологической диагностике ЗНО, лабораторной диагностике гемоглобинопатий [70].

Важное значение для развития амбулаторной системы наблюдения за пациентами с заболеваниями системы крови имел приказ МЗ СССР от 02.11.1979 № 1129 «О введении в действие инструкции по дальнейшему совершенствованию диспансеризации больных в амбулаторно-поликлинических учреждениях для взрослых» [71]. В амбулаторную практику внедряются трансфузионная [72], ЛТ, а в некоторых клиниках — плазмаферез [73, 74]. Предлагается новая модель функционирования гематологического стационара — по принципу отделения интенсивной терапии с проведением лечебных мероприятий гематологической реанимации, мер по борьбе с развивающимися осложнениями [75]. Весь комплекс диагностических исследований, диспансеризацию, лечение, реабилитацию, наблюдение контингентов риска, эпидемиологический учет предлагалось осуществлять поликлиническому отделению с лабораторным комплексом [76]. При этом было предусмотрено единое руководство объединением (поликлиника–стационар), обеспечивающее преемственность, возможность контроля качества медицинской помощи на каждом этапе ее оказания. К концу периода формирования медицинской помощи по профилю «гематология» на базе некоторых гематологических отделений создаются дневные стационары, стационары одного дня [77]. Перенос «центра тяжести» со стационарного обслуживания в амбулаторные условия способствовал профилактике инфекционных осложнений, позволял более эффективно использовать коечный фонд [78]. Разработка реабилитационных мероприятий с использованием в комплексной системе реабилитации лечебной гимнастики, массажа, психотерапии, возможностей местных санаториев способствовали сохранению соматической, психологической и социальной компенсации пациента. Впервые появилась возможность говорить о сохранении трудоспособности пациентов со ЗНО системы крови, повышении качества их жизни [79].

Концентрация пациентов в специализированных медицинских организациях, обеспечение централизованного научно-практического руководства подразделениями специализированной медицинской помощи

позволили более энергично и результативно вести исследования проблем диагностики и лечения заболеваний системы крови. Завершается период становления специализированной гематологической помощи изданием приказа МЗ СССР от 16.11.88 № 824 «О мерах по дальнейшему совершенствованию качества медицинской помощи больным с заболеваниями системы крови» [80]. Деятельность медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь пациентам с заболеваниями системы крови, регулировалась этим приказом до 2012 г., когда на смену ему уже в иных социально-экономических условиях пришел новый документ — Порядок оказания медицинской помощи по профилю «гематология» [81].

Таким образом, к началу 90-х гг. в России была создана специализированная система для оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями системы крови. Строгая централизация управления способствовала более экономному расходованию ресурсов, но в то же время замедляла внедрение новых медицинских технологий, тормозила оперативность исполнения управленческих решений, что приводило к снижению эффективности затрат. Это требовало перехода на интенсивный путь развития, то есть реформирования системы здравоохранения с целью выработки адекватных механизмов управления качеством медицинской помощи. Реформирование происходило в условиях политической и экономической нестабильности в стране, низкого уровня финансирования здравоохранения, что негативно отразилось на деятельности медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь, в том числе и по профилю «гематология». Актуальной стала задача сохранения кадрового и материально-технического потенциала, поиска внутренних источников развития. Несмотря на перечисленные трудности, именно в период 1990–2010 гг. были разработаны основные принципы лечения ЗНО системы крови [82], высокодозной ХТ, сопроводительного лечения, в том числе антибактериальной терапии (АБТ), парентерального питания, гемокомпонентной и гемостатической терапии; мониторингования минимальной остаточной болезни (МОБ) [83], преодоления плейотропной резистентности к лечению [84]. Разрабатываются сверхтоксичные режимы терапии для преодоления рефрактерности с последующими интенсивными программами реабилитации, включающими миелотрансплантацию. В клинической практике уже используются иммуноферментные исследования. Создается нормативная основа функционирования отделений трансплантации костного мозга (ТКМ) [85, 86], открываются первые отделения, разрабатываются различные режимы кондиционирования при ТКМ [87]. Уточняются клинические классификации ЗНО системы крови (2001, 2008), что дает возможность более точной диагностики, открывает перспективы выбора терапии на основе факторов прогноза.

Одним из важнейших итогов периода 1990–2000 гг. является разработка дизайна и проведение российских многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических исследований по лечению острых лейкозов [88]. В 2000–2010 гг. впервые

в России разработаны и изданы протоколы лечения пациентов со ЗНО системы крови [89], что является важным фактором обеспечения надлежащего уровня качества гематологической помощи. В 2008–2012 гг. в клиническую практику внедряются бисфосфонаты [90], хелаторы железа [91], липосомальные формы лекарственных препаратов, позволяющие увеличить время действия лекарственного вещества и снизить его токсичность [92], иммуномодуляторы широкого спектра действия [93], расширяется спектр препаратов на основе цитокинов, в том числе продленного действия. В конце указанного периода появилась реальная научно-клиническая перспектива направленной иммунотерапии заболеваний системы крови.

Современный этап развития специализированной медицинской помощи пациентам с заболеваниями системы крови, начало которого можно условно датировать периодом после издания приказа МЗ РФ от 15.11.2012 № 930н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «гематология», характеризуется стремительным внедрением в практику инновационных технологий диагностики и лечения. Развиваются цитогенетические и молекулярно-генетические исследования [94–97], молекулярно-биологические [ПЦР-диагностика (ПЦР — полимеразная цепная реакция) и биологические микрочипы] [98, 99], иммуногистохимические (ИГХ) методы исследования [100–103], ядерно-магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [104] и др.

Быстрое развитие и внедрение в клиническую практику инновационных диагностических технологий привело к открытию новых генетических аномалий, способствовало накоплению знаний об их корреляции с течением, прогнозом заболеваний, в связи с чем в классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г. вносились изменения, которые привели к созданию новых классификаций (2016) [105, 106]. Основная тенденция в совершенствовании и уточнении классификаций ЗНО системы крови — следование от морфологических признаков к факторам, лежащим в основе молекулярных механизмов патогенеза опухолей, что дает возможность более точной диагностики, выбора терапии на основе молекулярного профиля ЗНО системы крови, позволяет осуществлять мониторинг терапии и детекцию МОБ, применяя персонализированный подход. Успехи генетики и молекулярной биологии открыли перспективы создания противоопухолевых препаратов молекулярно-направленного действия, получивших название таргетных (от англ. *target* — мишень), а также препаратов и технологий для иммунотерпии ЗНО системы крови [107–109]. Внедрение этих препаратов в клиническую практику принципиально изменило возможности терапии ЗНО системы крови, некоторых солидных опухолей, наследственных болезней системы крови. Отличие таргетных препаратов от классических препаратов цитотоксического действия состоит в том, что классические препараты воздействуют на общебиологические процессы [синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), митоз], а таргетные препараты прицельно действуют на молекулы, участвующие в патогенезе заболевания [110–112].