

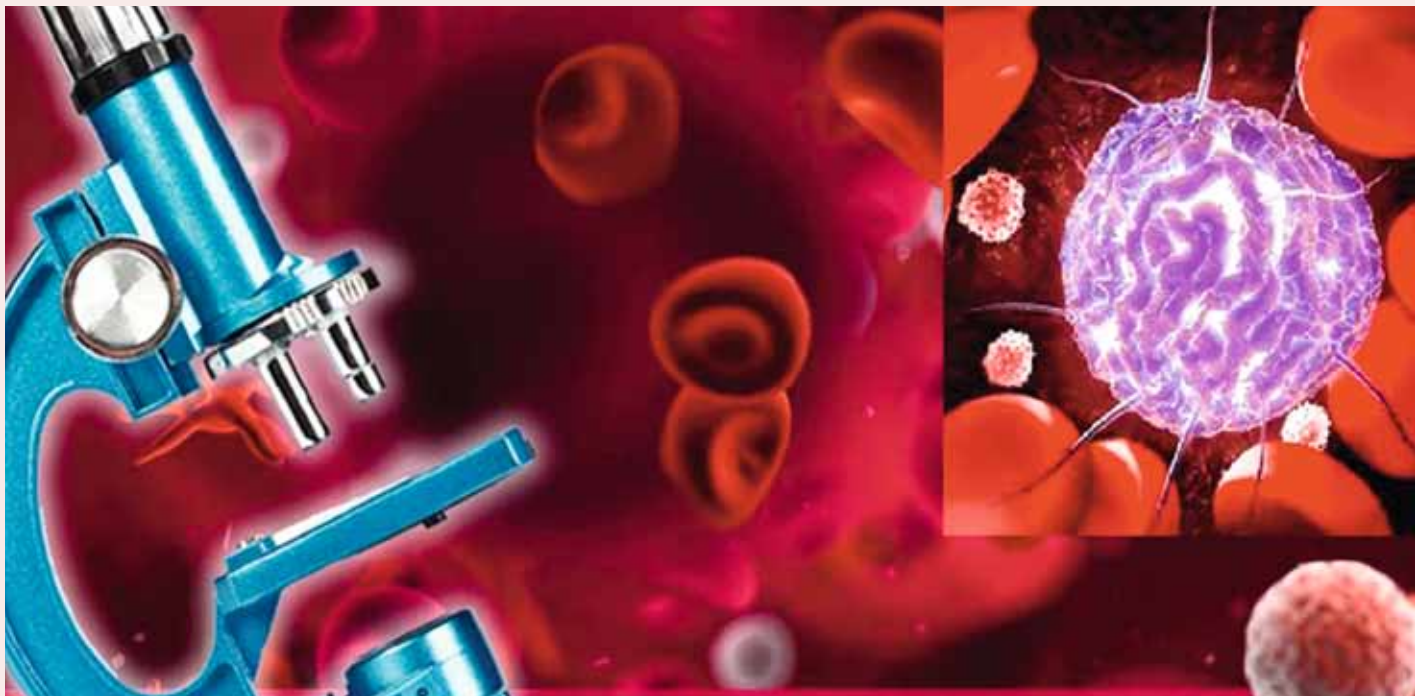


НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМ. Н. И. ПИРОГОВА

В.Я. Мельниченко

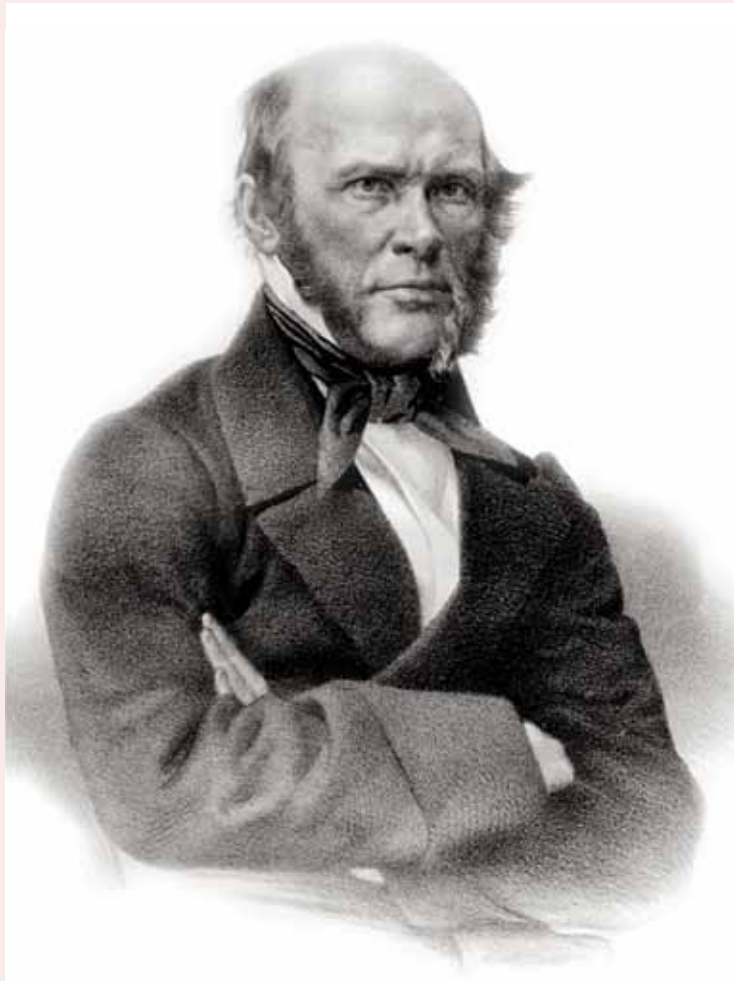
ГЕМАТОЛОГИЯ

от микроскопа Левенгука
до стволовой клетки



Актовая речь

Москва 2016



*Я бескорыстно посвятил всю свою жизнь
служению истине и Отечеству.*

Н.И. Пирогов

Гематология как раздел внутренних болезней занимается изучением крови, органов кроветворения, механизмов кроветворения и заболеваний, связанных с ними.

С незапамятных времен люди догадывались о роли, которую играет кровь в живом организме. С кровью было связано много древних мифов, легенд и обычаев. Уже в древней легенде о Геракле его смерть связывают с отравлением кровью кентавра Несса, которой был пропитан его плащ.

Самые первые упоминания о значении крови относятся к Ветхому Завету. Так, в книге Левита в главе 17 написано: «...потому, что душа тела в крови...», а известный философ и врач Моисей Маймонид (1135–1204), в русской литературе известный также как Моисей Еги-



**Франциско де Сурбаран.
Смерть Геракула, 1634**

петский, связывал длительное непрекращающееся кровотечение после оперативного вмешательства у ребенка с заболеванием крови у его матери, что, по существу, является первым описанием гемофилии.

Клавдий Гален (Claudius Galenus, 131–201) — древнеримский врач — в своем классическом трактате «О частях человеческого тела» дал первое анатомо-физиологическое описание целостного организма. Он считал, что селезенка



Клавдий Гален, 131–201

является вспомогательным органом, участвующим в переработке «нечистой» крови: «...негодные для организма излишки в виде черной желчи выделяются при участии селезенки и поступают в пищеварительный тракт, помогая своими вяжущими свойствами его сокращению и пищеварению...», что характеризует одну из ее функций — разрушение клеток крови. Гален обобщил представления античной медицины в виде единого учения, оказавшего большое влияние на развитие естествознания вплоть до XV–XVI веков. Гален признается автором более чем 125 трудов по медицине, из которых до наших дней сохранилось около 80.



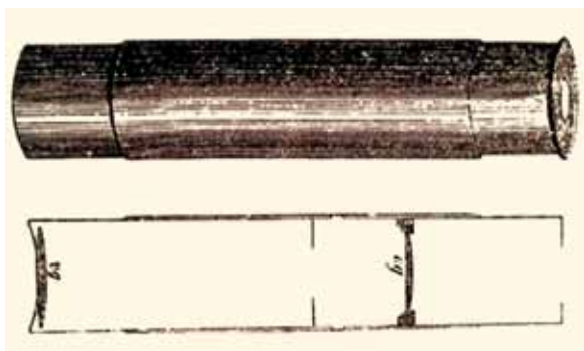
**Фронтиспис собрания трудов Галена
(издание Фробена, 1562), иллюстрация
вправления вывиха по Галену**

Возникновение науки о крови и ее прогресс тесно связаны с успехами естествознания, других разделов медицины и относятся к эпохе Возрождения. Развитие науки, и в частности оптики, позволило потомственным мастерам стекольного дела из Нидерландов Гансу Янсону (Hans Janssen) и его сыну Захарию (Zacharias Janssen) в 1590 году смонтировать прототип микроскопа — две выпуклые линзы внутри одной трубки.

Однако низкая разрешающая способность первого микроскопа (увеличение менее $\times 10$) не позволяла использовать его в научных целях, и до 1661 года он оставался модным и дорогим аксессуаром.

Только в 1661 году Роберт Гук (Robert Hooke), используя почти столетний опыт усовершенствования микроскопа семьи Янсенов, создал трехлинзовый микроскоп, который получил наибольшее распространение и стал базовой моделью для большинства микроскопов вплоть до середины XVIII века.

Именно Роберт Гук, изучая срез коры пробкового дерева, впервые описал его ячеистую структуру, насчитав 125 млн ячеек на 1 квадратный дюйм, и назвал их клетками, что стало началом изучения клеточного строения живых организмов и растений.



Первый прототип микроскопа
Ганса и Захария Янсенов



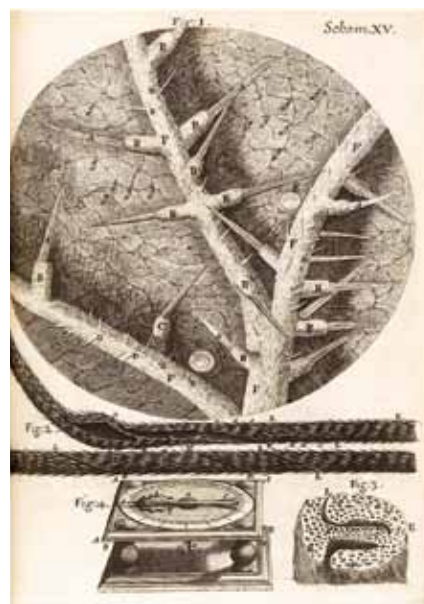
Роберт Гук,
1635–1703



Микроскоп Роберта
Гука



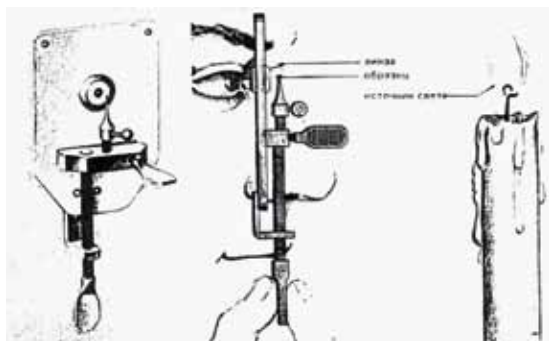
Захарий Янсен,
1585–1632



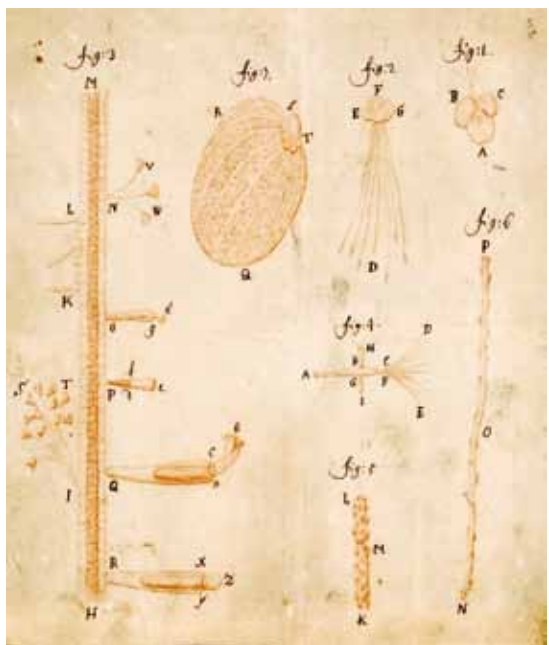
Первое изображение клеток коры
пробкового дерева (рисунок из книги
«Микрография». Р. Гук, 1665)



Антони ван Левенгук, 1632–1723



Микроскоп Левенгука



Изображение капли воды под микроскопом (рисунок А. Левенгука, 1704)

Дальнейшее усовершенствование оптики позволило жителю Нидерландов Антони ван Левенгуку (Antoni van Leuwenhoek), служившему привратником в ратуше города Делфта, в 1674 году изготовить линзы с увеличением до 300–400 раз, достаточным для проведения простых научных наблюдений.

Пользуясь своим изобретением, А. Левенгук в 1673 году впервые описал микроорганизмы в воде и красные кровяные тельца (*эритроциты*) в крови человека. Именно эта дата и считается днем начала гематологии и микробиологии, а предложенная модель микроскопа, по сути, до сегодняшнего дня остается основным инструментом гематологии, хотя впервые эритроциты были описаны итальянским анатомом Марчелло Мальпиги (Marcello Malpighi) в крови лягушки как «жировые тельца» в 1661 году.



С. Лодыгин.
Петр I в гостях у Левенгука

Не осталась в стороне от научного прогресса и Россия. В 1693 году во время пребывания Петра I в Делфте А. Левенгук продемонстрировал ему, как движется кровь в плавнике рыбы. Это произвело на Петра I такое впечатление, что он купил у Левенгука микроскоп,

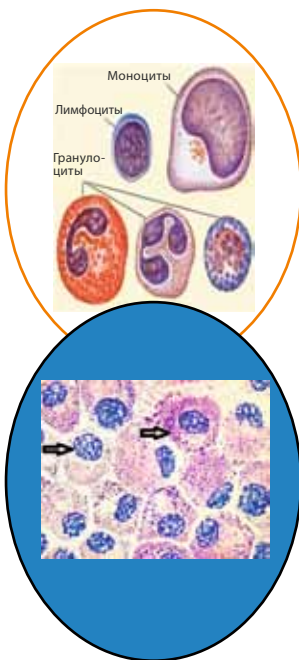
который привез из путешествия в Россию в 1698 году, и создал мастерскую оптических приборов при Петербургской Академии наук. Первые микроскопы были сконструированы Леонардом Эйлером и Францем Эпинусом, а изготовлены талантливыми русскими мастерами-самоучками Иваном Беляевым и Ильей Кулибиным в 1725 году.

В XVIII и начале XIX века гематология носила описательный характер. Использование микроскопии позволило увидеть основные составляющие элементов крови. В 1771 году английский хирург и анатом Вильям Гевсон (William Hewson), рассматривая каплю крови под микроскопом, наряду с эритроцитами, описанными еще Левенгуком, увидел округлой формы почти бесцветные клетки, назвал их белыми кровяными тельцами, а в 1842 году француз Альфред Донне (Alfred Donne) обнаружил еще один вид кровяных клеток, названных тромбоцитами.

После этих открытий наступила пауза. «В течение четверти века после этого, — пишет Стивен Хайд в статье «Изучение кровяных клеток», — в гематологии не было сделано ни одного фундаментального открытия, и этот застой был прерван лишь в 1879 году, когда 25-летний Пауль Эрлих (Paul Ehrlich) опубликовал результаты своих исследований по окраске кровяных пленок».



Пауль Эрлих,
1854–1915



Гранулоциты,
тучные клетки,
лимфоциты

Результатов исследования по окраске клеток, собственно, было два: во-первых, изучая различия в окраске разных кровяных клеток, Эрлих открыл еще одну их разновидность, *тучные клетки* (mast cells), в которых он правильно угадал видоизмененные лейкоциты, вышедшие из крови в соединительную ткань; во-вторых, сделал фундаментальное открытие, показав, что за словом «лейкоциты» скрываются на самом деле два принципиально разных класса клеток — с гранулами, или гранулоциты, и без гранул, или агранулоциты, названные лимфоцитами.

Он также показал, что гранулоциты — это по меньшей мере три разных вида кровяных клеток, со временем получивших названия нейтрофилов, эозинофилов и базофилов.

Развитие практической медицины, особенно инфекционных болезней и паразитологии, в то время требовало точной идентификации возбудителей и совпало с началом промышленного синтеза анилиновых красителей.

Решающий вклад в разработку окраски мазков крови внесли наши соотечественники — военные врачи, воспитанники Императорской медико-хирургической академии Чеслав Иванович Хенцинский и Дмитрий Леонидович Романовский. Предложенная в 1890 году полихромная окраска мазков крови с помощью смеси азура В, метиленового синего и эозина используется во всем мире уже более 120 лет.

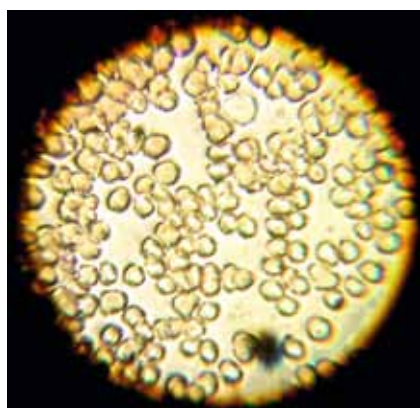


Чеслав
Иванович
Хенцинский,
1851–1916

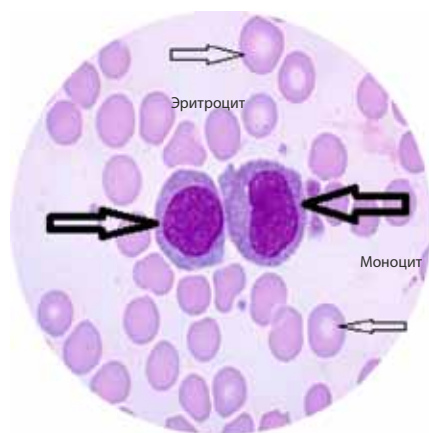


Дмитрий
Леонидович
Романовский,
1861–1921

В 1984 году Рабочая группа экспертов по красителям и методам окраски в гематологии (ICSH), состоящая из наиболее видных ученых, дала заключение: «Эффект окрашивания Романовского заключается в том, что синий катионный краситель азур В и красно-оранжевый анионный краситель эозин Y при взаимодействии с биологическими субстратами дают больше цветов, чем только синий и красно-оранжевый. Красно-фиолетовый (purple) — самый важный цвет, который характеризует эффект Романовского», что окончательно подтвердило приоритеты российского ученого и врача Дмитрия Леонидовича Романовского как создателя системы окраски клеток крови (Br J Haematol. 1984 Aug; 57 (4): 707-710).



Неокрашенный мазок
периферической крови



Мазок периферической крови,
окрашенный по Романовскому —
Гимзе

К началу XX века был завершен описательный период в гематологии и создан фундамент для развития ее физиологической составляющей.

Трудно назвать другого ученого, который внес столько нового в физиологию, цитологию, эмбриологию, паразитологию, иммунологию, общую патологию, сколько Илья Ильич Мечников.

Результаты более чем 25-летних исследований по воспалению стали основой для создания И.И. Мечниковым знаменитой целлюлярной теории иммунитета, основные положения которой были представлены медицинскому сообществу в 1900 году на XIII Междуна-



Илья Ильич Мечников,
1845–1916



Рисунки И.И. Мечникова по сравнительному фагоцитозу, 1883–1900

родном медицинском конгрессе в Париже. В 1908 году И.И. Мечников совместно с П. Эрлихом был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине «за труды по иммунитету». Как отметил в приветственной речи Карл Мернер, ректор Каролинского института: «...после открытий в области вакцинологии Эдварда Дженнера, Луи Пастера и Роберта Коха оставался невыясненным основной вопрос иммунологии: каким образом организму удается победить болезнетворных микробов, которые, атаковав его, смогли закрепиться и начали развиваться? Пытаясь найти ответ на этот вопрос, Мечников положил начало современным исследованиям по... иммунологии и оказал глубокое влияние на весь ход ее развития...».

Интересен тот факт, что стажировка И.И. Мечникова за границей была выхлопотана Н.И. Пироговым, а встреча с Луи Пастером в дальнейшем сыграла ключевую роль в его жизни.

В 1887 году Мечников переезжает во Францию, где вся дальнейшая научная деятельность была связана с Институтом Л. Пастера, в котором И.И. Мечников работал заместителем директора.

Совершенствование оперативной техники в хирургии, открытие и внедрение в практику наркоза позволили проводить все более сложные и длительные оперативные вмешательства, неизбежно сопровождавшиеся кровотечением — главной проблемой хирургии того времени. Поэтому изучению механизмов свертывания крови, возможности ее заместительных переливаний было посвящено огромное количество работ.

Еще за 100 лет до создания в 1964 году современной теории свертывания крови английским врачом Робертом Макфарлейном (Robert Gwyn Macfarlane), российским физиологом Александром Александровичем Шмидтом, профессором Тартуского университета, была предложена ферментная теория свертывания крови, сохранившая свое значение и до настоящего времени. Основные положения этой теории были изложены в его работе «К учению о крови» (1892). А.А. Шмидт считал, что в основе свертывания крови лежит последовательный процесс активации трех основных факторов свертывания — фибрина, тромбина и тромбопластина. Им же впервые был выделен и фактор свертывания — тромбин.

Дальнейшее развитие учения о системе свертывания крови нашло свое отражение в работах немецкого военного врача Пауля Оскара Моравица (Paul Oskar Morawitz).



Александр Александрович Шмидт,
1831–1894



Пауль Оскар Моравиц,
1879–1936

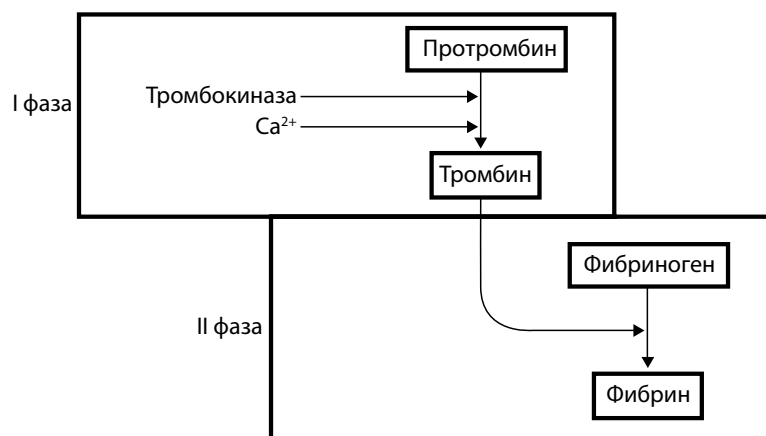
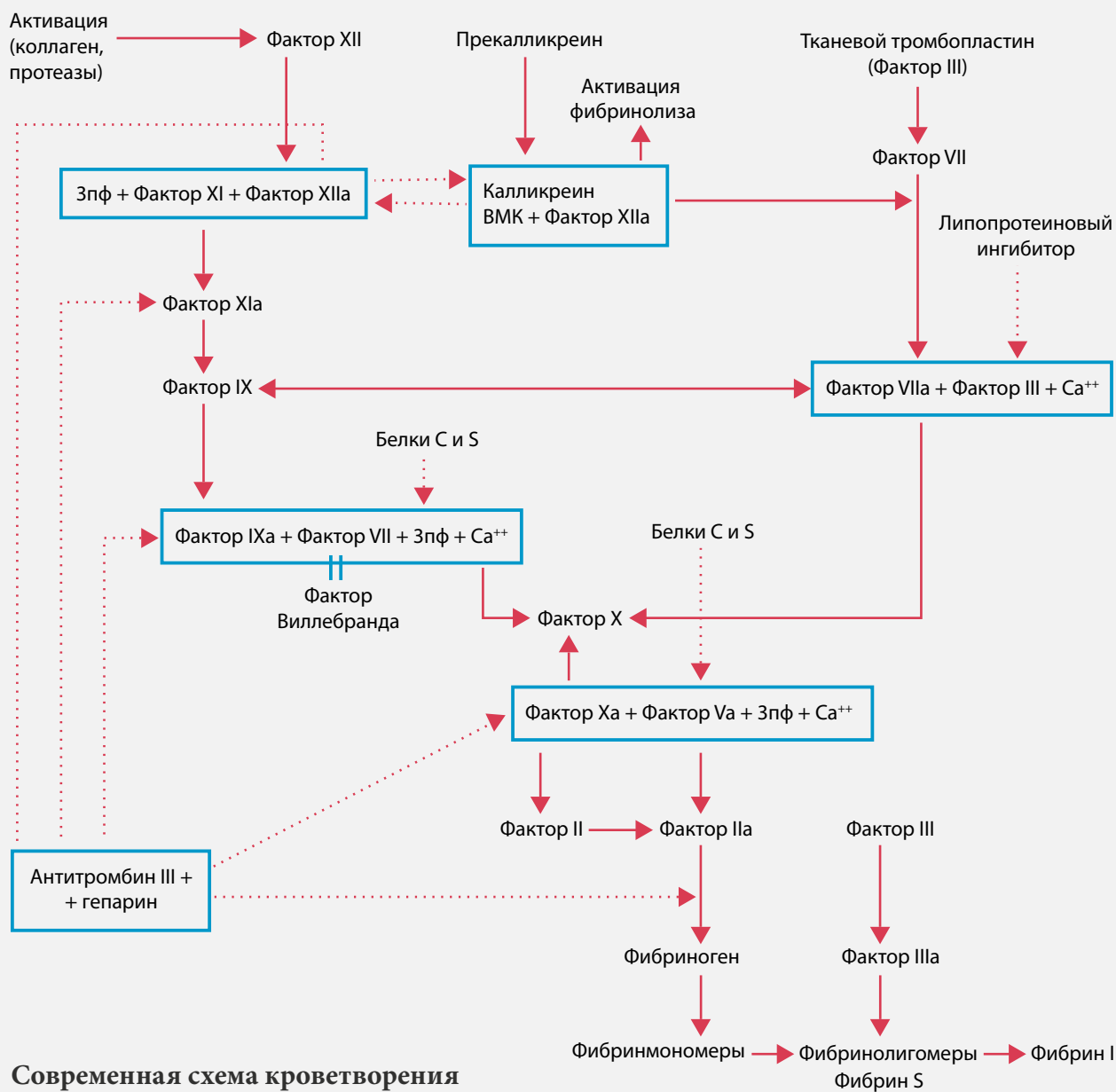


Схема свертывания крови
Шмидта — Моравица

Внутренний механизм

Внешний механизм



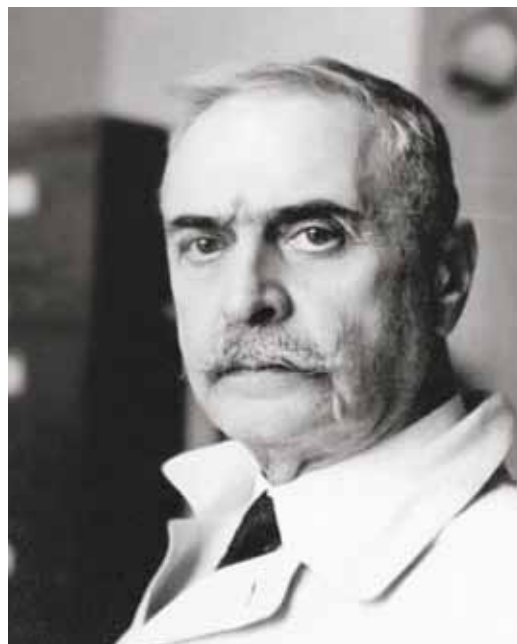
Современная схема кроветворения

Если основу теории Шмидта — Моравица составляли три фактора свертывания: фибриноген, тромбин и тромбопластин, то современная система свертывания крови насчитывает 13 плазменных факторов свертывания и 11 тромбоцитарных, однако и до настоящего времени ключевая роль в свертывании крови остается за фибриногеном и тромбином, составляющими основу системы свертывания Шмидта — Моравица.

Открытие в 1901 году групп крови австрийским бактериологом Карлом Ландштейнером (Karl Landsteiner) было самым крупным событием в медицине и хирургии после открытия наркоза в 1846 году и разработки методов антисептики и асептики в 1867 году. В своих исследованиях К. Ландштейнер определил наличие антигенов на эритроцитах и антител в сыворотке, что позволило разделить людей по группам крови (А, В, С). Открытие Ландштейнера указало путь от неуправляемого, а потому зачастую и неудачного, к целенаправленному, осмысленному переливанию крови. В 1914–1915 годах уже были созданы стандартные сыворотки для определения групп крови, впервые использованные во время Первой мировой войны.

В 1902 году ученики К. Ландштейнера Адриано Штурли (Adriano Sturli) и Альфред Декастелло (Alfred Decastello) представили научному сообществу четвертую группу крови. Интересен тот факт, что анализ следов крови на Туринской плащанице, в которую, как предполагается, было завернуто после снятия с креста тело распятого Иисуса Христа, установил, что кровь эта принадлежит к группе IV (AB). Позднее, в 1940 году, Карл Ландштейнер вместе с американским биологом Александром Винером (потомок эмигрантов из России) делает второе потрясающее открытие, известное всем как *резус-фактор*. За исследования групп крови в 1930 году Карлу Ландштейнеру была присвоена Нобелевская премия по медицине и физиологии.

В 1926 году в Москве был создан первый в мире научно-практический Институт переливания крови, в настоящее время это Гематологический научный центр Минздрава России, директором которого был назначен Александр Александрович Богданов. Личность А.А. Богданова очень неоднозначна — врач, экономист, революционер, математик,



Карл Ландштейнер,
1869–1943

он предвосхитил некоторые положения системного подхода в кибернетике, проводил на себе эксперименты по переливанию крови, послужившие причиной его смерти.



Александр Александрович Богданов,
1873–1928

Одновременно с исследованиями морфологии и физиологии крови проходило и системное описание гематологических заболеваний. Острые лейкозы изучали немецкий врач и ученый Рудольф Вирхов (1845) и Эрнст Кристиан Нейман (1870). Исследованиями пернициозной анемии занимались британский терапевт Томас Аддисон (1855) и немецкий врач Антон Бирмер (1872). Апластическая анемия впервые описана Паулем Эрлихом в 1888 году. Работу «О гемолитической анемии» опубликовал польский врач Оскар Минковский (1900), а в 1907 году дополнил француз Анатолий Шоффар. Первые данные о лимфогранулематозе (рак лимфатической системы) появились в 1832 году (английский врач Томас Ходжкин), с конца XIX века этот вид лимфом стали называть болезнью Ходжкина. В 1863 году немецкий ученый Рудольф Вирхов разделил все лейкомии на лейкемическую и алейкемическую формы, а в 1871 году Христиан Альберт Теодор Бильрот — выдающийся немецкий хирург, основоположник современной абдоминальной хирургии — ввел понятие «злокачественная лимфома».

В России изучению заболеваний крови большое внимание уделял Сергей Петрович Боткин. В своих лекциях он выдвинул идею центральной регуляции кроветворения и значения нарушения этой регуляции при многих болезнях системы крови.



Сергей Петрович Боткин,
1831–1889

Выдающийся клиницист Григорий Антонович Захарьин опубликовал труд «О редкой форме лейкомии» (1860).



Григорий Антонович Захарьин,
1829–1897

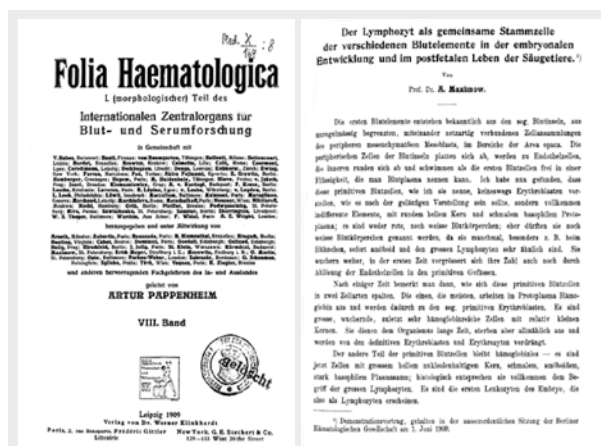
Большой вклад в изучение морфологии элементов костного мозга и их цитогенеза внес Василий Парменович Образцов (1880), заведующий терапевтической клиникой Киевского университета. Особого внимания заслуживает сделанный на основании исследования клеточных элементов костного мозга вывод, что «протолейкоциты (родоначальные клетки) суть исходные элементы для всех образований костного мозга». Это позволяет считать В.П. Образцова одним из первых представителей унитарной теории кроветворения.



Василий Парменович Образцов,
1849–1920

В конце XX и начале XXI века были получены новые научные данные, позволившие в основном понять биологию клетки и сформулировать концепцию клеточных популяций. Все это стало возможным благодаря фундаментальным научным работам выдающегося российского ученого, профессора Императорской медико-хирургической академии Александра Александровича Максимова, в которых он сформулировал *теорию гистогенеза* — последовательной дифференцировки клеточных элементов от родоначальной (стволовой) клетки к зрелым (дифференцированным) клеточным формам.

Цикл исследований, проведенных А. А. Максимовым в 1906–1910 годах, завершается работой «Der Lymphozytalsgemeinsame Stammzelleder verhidenden Blutelementeinderembryonalen Entwicklungundimpostfetalen Lebenden Säugetiere» — «Лимфоцит как общая стволовая клетка разнообразных элементов крови в эмбриональном развитии и постфетальной жизни млекопитающих». Непреходящее значение этой статьи состоит в том, что здесь впервые в отечественной и мировой медицинской литературе применен термин «стволовая клетка», предложенный Х. Шриде в 1907 году и, что самое главное, было обосновано существование, как в эмбриогенезе, так и во взрослом состоянии, родоначальной (стволовой) клетки всех форменных элементов крови. По сути, в ней был сформулирован фундамент унитарной теории кроветворения.



Титульный лист статьи «Лимфоцит как общая стволовая клетка разнообразных элементов крови в эмбриональном развитии и постфетальной жизни млекопитающих», опубликованной в журнале «Folia Haematologica», 1909



Александр Александрович Максимов, 1874–1928

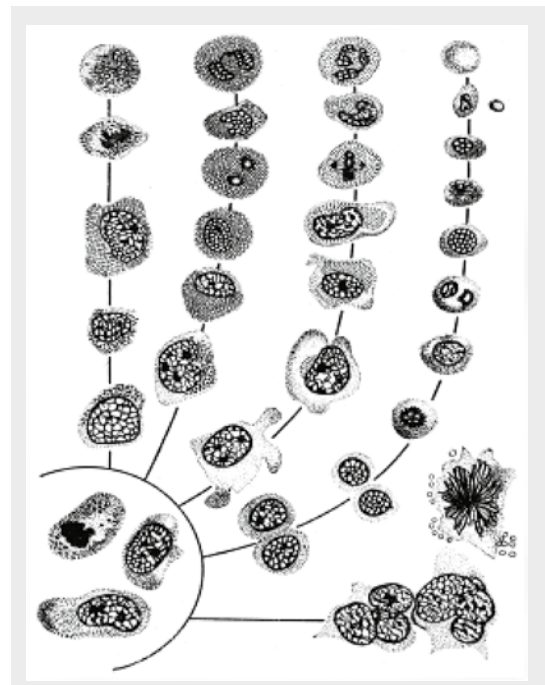


Схема кроветворения по А. А. Максиму (Maximow A. A., Bloom W. A textbook of histology. Philadelphia, London: W. B. Saunders company), 1938

Дальнейшее развитие теория А.А. Максимова находит в работах российских ученых — профессора-гистолога Петербургского университета Алексея Алексеевича Заварзина («Соединительная ткань и кроветворная ткань», 1927), академика, начальника кафедры гистологии Военно-медицинской академии Николая Григорьевича Хлопина («Культура тканей», 1940), профессора Гематологического научного центра РАМН Иосифа Львовича Черткова («Клеточные основы кроветворения», 1977), профессора Александра Яковлевича Фриденштейна («Клетки-предшественники для остеогенной и кроветворной тканей. Анализ гетеротопных трансплантатов костного мозга», 1968).

Отличительной чертой отечественной гематологической школы было ее функциональное направление, начало которому положили С.П. Боткин и И.И. Мечников. Это направление получило свое дальнейшее развитие в работах Н.Д. Стражеско и его школы, а также в исследованиях Г.Ф. Ланга.

В 1927 году в гематологии произошло еще одно яркое событие. Профессором Военно-медицинской академии Михаилом Иннокентьевичем Аринкиным предложена методика прижизненного исследования костного мозга путем *стеральной пункции*, огромное научное и практическое значение которой трудно переоценить. Метод оказался столь эффективным, что буквально за 1–2 года облетел весь земной шар и был принят на вооружение в гематологических лабораториях и клиниках всего мира. Используя эту методику, в 1938 году он предпринял первую в мире попытку лечения тяжелой анемии путем внутримышечного и подкожного введения костномозговой суспензии, что было, по сути, одной из первых эмпирических трансплантаций костного мозга.

Методика прижизненного исследования костного мозга профессора Аринкина была усовершенствована Иосифом Абрамовичем Кассирским, который предложил иглу собственной конструкции, вошедшую в официальную номенклатуру как игла И.А. Кассирского. Основатель советской гематологической школы Иосиф Абрамович Кассирский был интернистом в широком понимании этого слова. Круг его творческих интересов отличался многогранностью и широтой. Из-под его пера вышли труды по ревматологии, клинической фармаколо-



Михаил Иннокентьевич Аринкин,
1876–1948

гии, кардиологии, нефрологии, паразитологии и инфекционным болезням, деонтологии, методологии и истории медицины.



Иосиф Абрамович Кассирский,
1898–1972

Его классическое руководство по гематологии «Болезни крови и кроветворной системы», впервые изданное в 1948 году и вышедшее в переработанном виде вторым изданием под названием «Клиническая гематология» в 1955 году, оставалось настольной книгой гематологов вплоть до 1985 года, когда появилось руководство по гематологии Андрея Ивановича Воробьева.

XX век в гематологии связан с началом эры химиотерапии. Как ни странно, но именно химическое оружие, созданное и примененное во время Первой мировой войны, и трагедия во время Второй (взрыв судна «Джон Харви», перевозившего иприт в порту итальянского города Бари в 1943 году) стали началом применения химиопрепаратов для лечения злокачественных заболеваний, в том числе и лейкозов. Изучая последствия этой химической катастрофы, доктор Стюарт Александер (Alexander Stuart) обнаружил, что в крови, костном мозге и лимфатических узлах жертв отсутствуют лейкоциты. Этот факт был известен еще и раньше, но именно С. Александер в отчете подчеркнул, что горчиный газ нарушает способность к делению определенных клеток в организме.



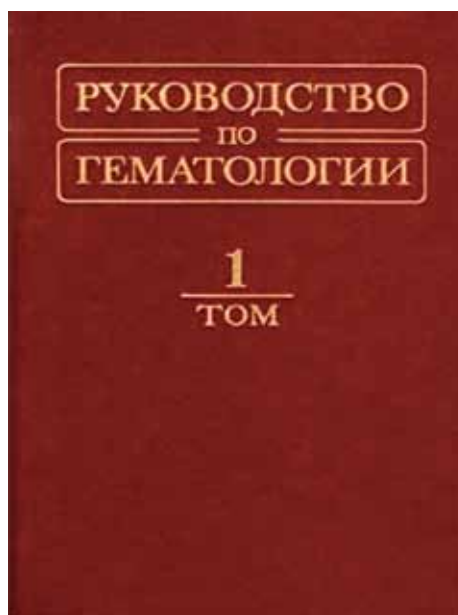
Игла Кассирского для стеральнойной пункции



Газовая атака, 1918



Клиническая гематология
(И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев,
2-е издание, 1955)



Руководство по гематологии (под ред.
А.И. Воробьева, 1-е издание, 1985)

Первое сообщение об использовании азот-иприта — эмбихина как лекарственного препарата, созданного на основе боевого отравляющего вещества, относится к 1946 году, когда Луис Гудман (Luis Goodman) и Альфред Гилман (Alfred Gilman) из Йельского университета США выявили уменьшение размеров опухоли в эксперименте на животных. Вскоре торакальный хирург Густав Линдског (Gustav Lindskog) в клиническом исследовании на добровольце показал значительное уменьшение опухолевой массы в средостении при лимфосаркоме после применения эмбихина. Публикации результатов исследований вызвали огромный интерес у врачей и фармацевтов, что стало началом разработки новой группы лекарственных препаратов под названием «цитостатики».

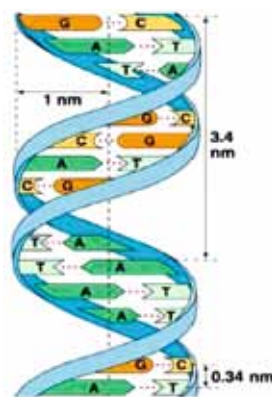
На сегодняшний день в мире синтезировано более 250 химиопрепаратов из группы цитостатиков. Применение цитостатических препаратов позволило не только увеличить продолжительность жизни больных со злокачественными заболеваниями, но и дать им шанс для полного выздоровления. До начала 80-х годов XX века химиотерапия была единственным методом фармакологического воздействия на опухоль.

Развитие молекулярной биологии, начавшееся с открытия в 1953 году нобелевскими лауреатами Джеймсом Дьюи Уотсоном (James Dewey Watson) и Фрэнсисом Криком (Francis Crick) пространственной структуры ДНК на основе рентгеноструктурного анализа белка, позволило в 70–80-е годы установить порядок расположения мутантных (патологических) генов на хромосоме и создать принципиально новые методы лечения гематологических и онкологических заболеваний.

В 1984 году ученые Базельского университета в Швейцарии Георг Кёлер (Georges Jean Franz Köhler), Нильс Эрне (Niels Kaj Jerne), Сезар Мильштейн (César Milstein) были удостоены Нобелевской премии в области медицины и физиологии за открытие и разработку принципов выработки моноклональных антител с помощью гибридомной технологии. Исследование положило начало принципиально новому подходу в диагностике гематологических и онкологических заболеваний — иммунофенотипированию, а также новой эре в лечении гематологических, наследственных и онкологических заболеваний — *таргетной терапии*.



Дж. Уотсон и Ф. Крик на фоне созданной ими модели молекулы ДНК



Рентгенограмма ДНК, полученная Р. Франклином и М. Уилкинсом, и модель ДНК Уотсона и Крика

Таргетная терапия (молекулярная терапия, терапия цели) — высокоспецифичная терапия препаратами на основе белковых или малых молекул (низкомолекулярные ингибиторы), направленная на подавление молекулярных механизмов деления опухолевых клеток. Это то лечение, о котором в начале XX века мечтал Пауль Эрлих, сформулировавший основной постулат для лекарственных препаратов: «...лекарства и клетки должны подходить друг к другу как гайка и винт, как ключ и замочная скважина». Специфичность, избирательность действия лекарственного препарата на клетки-мишени, минимальное влияние на организм — этим требованиям соответствуют современные таргетные препараты.

Первым таргетным препаратом из группы моноклональных антител была Мабтера (Ритуксимаб). Препарат был разработан IDEC Pharmaceuticals под названием IDEC-C2B8. Патент США был выдан в 1998 году и истек в 2015 году. На основе клинических испытаний по безопасности и эффективности препарата в 1997 году Ритуксимаб был одобрен FDA США для лечения В-клеточной неходжкинской лимфомы. А в дальнейшем стал применяться и при других формах лимфом, лейкозов, а также в ревматологии, неврологии, эндокринологии.

Применение препарата позволило повысить частоту ремиссий у больных В-клеточными злокачественными лимфомами более чем в 2 раза и говорить уже не о 1-летней и 3-летней выживаемости, а о 10-летней и более, а в некоторых случаях о полном излечении.

За последние 20 лет разработано около 30 таргетных препаратов, а в клинической апробации находится более 50.

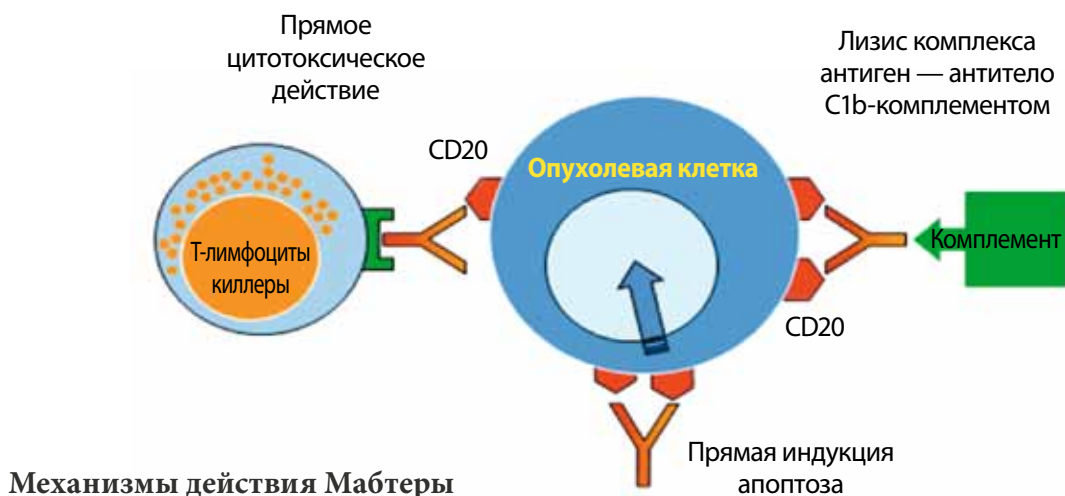
Применение таргетных препаратов уже не будущее, а сегодняшний день онкологии и гематологии.

Еще одним направлением в гематологии является *трансплантация костного мозга* и его клеточных элементов (кроветворных стволовых клеток), применяемая для лечения больных лейкозами, лимфомами, врожденными и приобретенными иммунодефицитами, отдельными формами анемий и злокачественными новообразованиями (нейробластомы, герминогенные раки, саркомы).

История возникновения трансплантации очень короткая и укладывается в пределы жизни одного человека. До 50-х годов XX века об этом методе лечения не было известно почти ничего, хотя первое сообщение о лечении анемии у человека путем внутримышечных инъекций аспирированного костного мозга было сделано Александром Шретзенмайром (A. Schertzenmayer) в 1937 году.

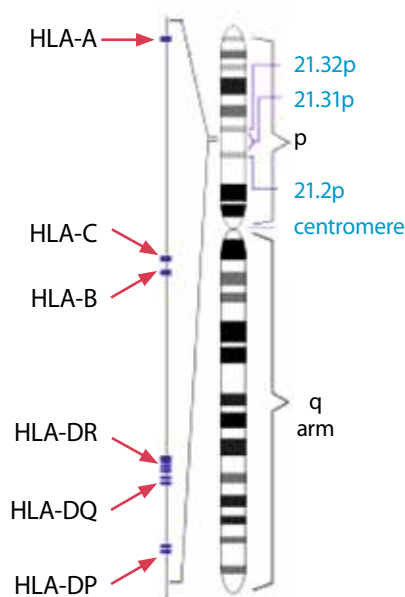
Методика использования костного мозга для лечения гематологических больных стала возможной благодаря нескольким фундаментальным открытиям:

- *унитарной теории кроветворения* А. А. Максимова, обосновавшей наличие единой полипотентной стволовой кроветворной клетки как источника всех ростков кроветворения;
- *системе генов тканевой совместимости человека* (HLA, Human Leukocyte Antigens), представленной более чем 150 антигенами. Гены системы HLA расположены на 6-й хромосоме, содержат большое количество генов, связанных с иммунной системой человека. Открывшие ее в 1952 году ученые Жан Доссе, Барух Бенасеррафом и Джорж Снеллом были удостоены Нобелевской премии в 1980 году. Открытие комплекса гистосовместимости позволило решить основную проблему донорских трансплантаций: предупредить развитие фатального осложнения — реакции «трансплантат против хозяина»;
- синтезу в середине 50-х годов XX века химиопрепаратов диметилмилерана и циклофосфана необходимых для проведения трансплантации.



HLA

КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ



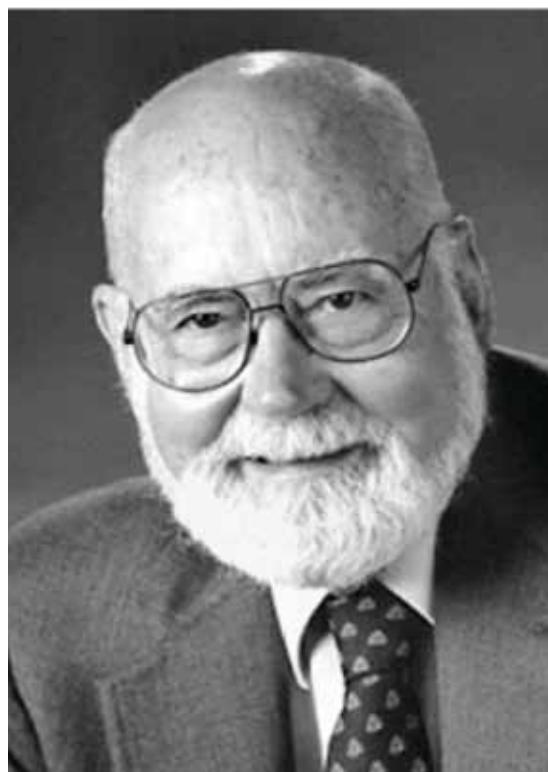
6-я хромосома

Комплекс тканевой гистосовместимости

Первая трансплантация костного мозга была проведена Эдвардом Доннелом Томасом (E. Donnall Thomas), профессором Вашингтонского университета, в 1957 году. По сути, им была создана технология проведения трансплантации, которая с небольшими доработками сохранилась и по сей день. В 1990 году профессор Э.Д. Томас и Джозеф Мюррей (Joseph Edward Murray), который занимался трансплантацией почки, получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытия, касающиеся органной и клеточной трансплантации при лечении заболеваний человека.

На сегодняшний день трансплантация костного мозга (стволовых кроветворных клеток) стала основным методом лечения лейкозов и других онкогематологических заболеваний. В мире ежегодно проводится более 200 тыс. трансплантаций костного мозга и кроветворных стволовых клеток.

В России первая пересадка костного мозга была проведена в Институте биофизики Минздрава СССР профессором Александром Евгеньевичем Барановым в 1975 году.



Эдвард Доннел Томас,
1920–2012



Александр Евгеньевич Баранов

К середине 80-х годов в России, трансплантации костного мозга проводились в Санкт-Петербурге в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (профессор Борис Владимирович Афанасьев), в Гематологическом научном центре РАМН, Москва (профессор Александр Григорьевич Савченко), в педиатрической клинике профессора Григория Александровича Румянцева. В начале 90-х годов трансплантации начали проводиться в клинике гематологии и клинической иммунологии Военно-медицинской академии (профессор Вадим Иванович Мазуров) и Главном военном клиническом госпитале им. Н. Н. Бурденко (Евгений Александрович Белоусов).

С 1977 года начали накапливаться наблюдения, свидетельствующие о том, что после трансплантаций костного мозга или стволовых кроветворных клеток, выполненных по поводу заболеваний крови, у больных с сопутствующей аутоиммунной патологией (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, рассеянный склероз и др.) отмечаются длительные ремиссии аутоиммунного заболевания (АИЗ). Результаты экспериментальных исследований, проведенных на животных в течение более чем 10 лет (1979–1992) итальянским ученым профессором Альберто Мармонтом (Alberto Marmont), подтвердили эти данные и показали, что аутоиммунные заболевания у животных, в частности экспериментальный энцефаломиелит, могут быть полностью излечены с помощью иммуносупрессивной терапии с трансплантацией кроветворных стволовых клеток.

Результаты были столь впечатляющие, что в уже 1995 году в Европе и США в рамках Европейской группы трансплантации костного мозга (EBMT) и Международного регистра трансплантации костного мозга (IRBMT) создаются рабочие группы по изучению эффективности трансплантации костного мозга (кроветворных стволовых клеток) при аутоиммунных заболеваниях. В это же время в России активно занимаются этой проблемой в Клинике гематологии и клинической иммунологии и Клинике нервных болезней Военно-медицинской академии (академик РАН Ю. Л. Шевченко, профессор А. А. Новик член-корреспондент РАН М. М. Одинак).

В 1997 году появляется первое сообщение об аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток у человека при рассе-



Юрий Леонидович Шевченко



Мирослав Михайлович Одинак



Андрей Аркадьевич Новик,
1952–2011

янном склерозе А. Фассас (А. Fassas) и об аналогичных операциях при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, миастении, системных васкулитах, болезни Крона и др.

В России первая трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе была проведена в Военно-медицинской академии в Клинике гематологии и клинической иммунологии в 1999 году, а первая трансплантация при системной красной волчанке — в Новосибирском Институте клинической иммунологии СО РАМН в 1998 году.

Что такое аутоиммунные заболевания и почему трансплантация кроветворных стволовых

клеток, основной метод лечения некоторых гематологических заболеваний, является эффективной и при негематологической патологии?

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) — разнородная по клиническим симптомам группа заболеваний с общим патогенезом и принципами лечения, основой которого является иммуносупрессивная терапия.

Ключевым событием в патогенезе АИЗ, независимо от анатомо-морфологической принадлежности ткани, является потеря клетками организма иммунологической толерантности, т.е. развитие иммунного воспаления в тканях на собственные антигены, приводящее к необратимым изменениям в органах-мишенях (рис. 1).

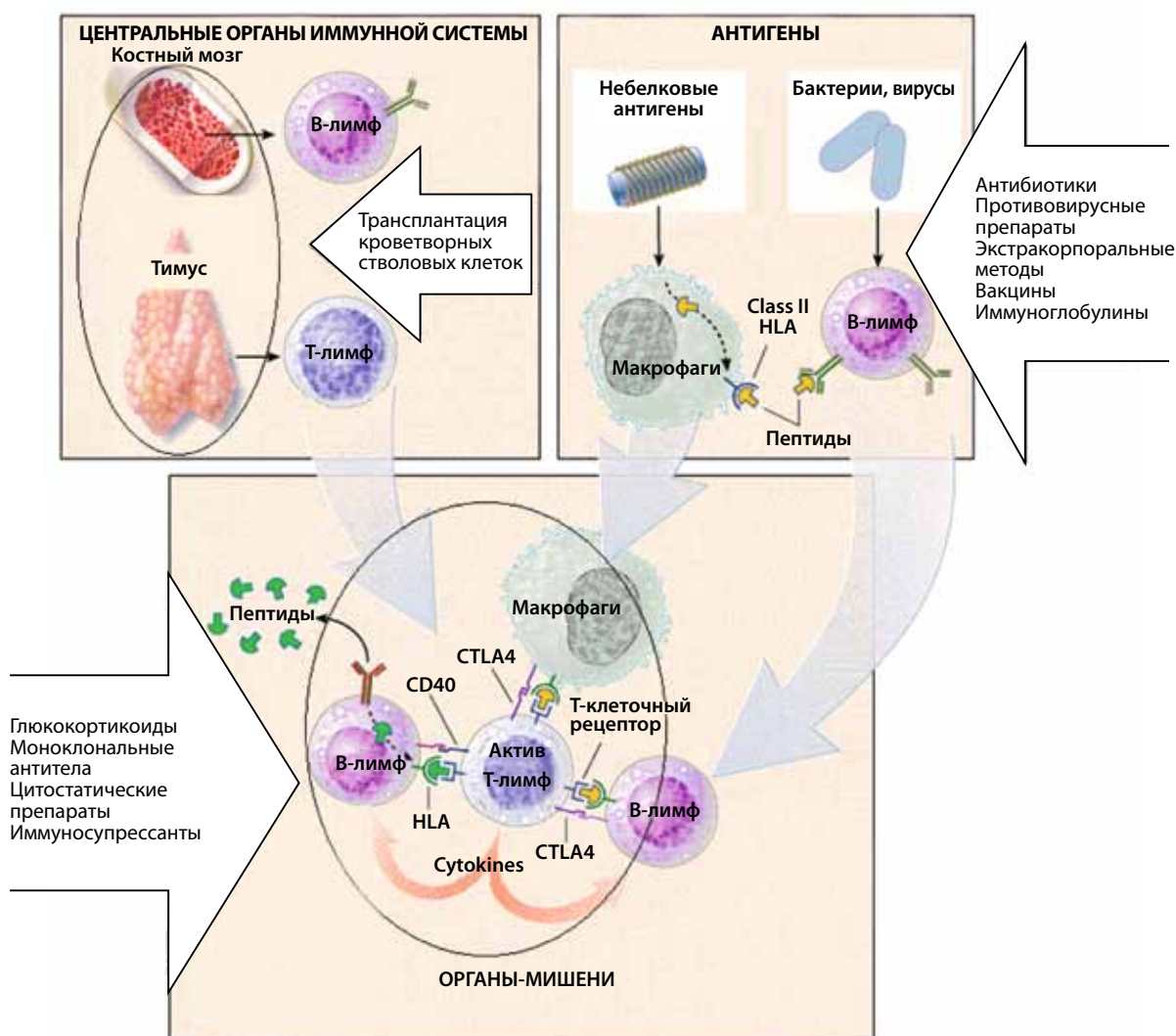


Рис. 1. Патогенез аутоиммунных заболеваний

Традиционная терапия АИЗ предполагает воздействие только на периферические органы иммунной системы и медиаторы воспаления, что не позволяет решить основной вопрос — ремоделирование иммунной системы из «больной» в «здоровую». Применение иммуносупрессивной терапии с трансплантацией кроветворных стволовых клеток, реконструируя иммунную систему, позволяет восстановить иммунологическую толерантность тканей и завершить полный цикл терапии АИЗ.

Методика аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток при АИЗ ничем не отличается от методики трансплантации при заболеваниях системы крови. Она включает этап забора стволовых кроветворных клеток из периферической крови и их криоконсервацию, иммуносупрессивную терапию высокими дозами химиотерапевтических препаратов, трансплантацию стволовых кроветворных клеток, восстановление кроветворения и иммунной системы (рис. 2).



Рис. 2. Этапы аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток

Ведущая роль в методике трансплантации принадлежит высокодозной иммуносупрессивной терапии, позволяющей получить непосредственный эффект (в течение нескольких суток) купирования острой фазы иммунного воспаления за счет удаления патологического клона Т-лимфоцитов и долгосрочный эффект — перепрограммирование иммунной системы, подавление остаточно-

го патологического клона Т-регуляторных лимфоцитов и, возможно, регенерацию поврежденных тканей за счет пластических свойств стволовых клеток крови, т.е. их дифференцировки в клетки других тканей, что приводит к полному регрессу патологического процесса (рис. 3, 4).



Рис. 1а. До лечения.
Бляшка демиелинизации
с перифокальным отеком
в области лучистого
венца справа

Рис. 1б. После
лечения. Размеры
бляшки существенно
уменьшились

Рис. 3. МРТ больного С.
Рассеянный склероз, уменьшение
очага демиелинизации после лечения
(непосредственный эффект от терапии,
14-й день)



Рис. 2а. Острая бляшка
демиелинизации
в лучистом венце слева

Рис. 2б. После
лечения. Острая
бляшка исчезла

Рис. 4. МРТ больной Ш.
Рассеянный склероз, исчезновения
очага демиелинизации после лечения
(отдаленный эффект терапии,
через 24 месяца)

Существенным фактом является то, что происходит уменьшение морфологического субстрата воспаления, определяемое методами инструментальной визуализации и лабора-

торными показателями, сопровождающееся улучшением функциональных показателей организма и, как следствие, улучшением качества жизни больных (рис. 5).

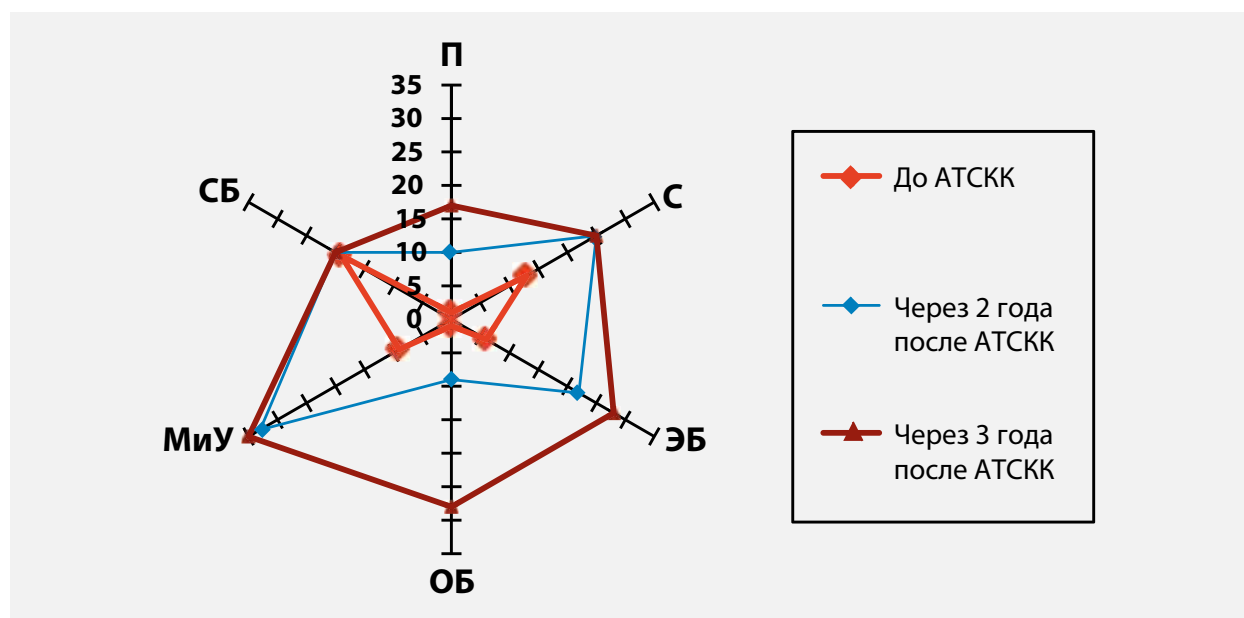


Рис. 5. Профиль качества жизни больной Ш. в динамике после лечения (опросник FAMS): ОБ — общее благополучие; СБ — социальное благополучие; ЭБ — эмоциональное благополучие; П — подвижность; С — симптомы; МиУ — мышление и утомляемость

С 2003 года исследования по трансплантации кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе были продолжены в Пироговском Центре при активном участии клиники неврологии, руководимой учеником М. М. Одинака, профессором Алексеем Николаевичем Кузнецовым. В этот период в стенах Пироговского Центра впервые в мире была разработана концепция и сформулирован основной принцип трансплантации кроветворных стволовых клеток при аутоиммунных заболеваниях — «...ранняя трансплантация, до развития необратимых изменений в органах с целью увеличения продолжительности жизни и максимального сохранения ее качества...», которые применяются большинством клиник мира, занимающихся этой проблемой.

Конечно, методики высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией кроветворных стволовых клеток являются составной частью комплексного лечения АИЗ, позволяющей воздействовать на все звенья патогенеза.

Окончательный ответ об эффективности методики высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при АИЗ будет дан после завершения многоцентровых рандомизированных исследований, но промежуточные результаты свидетельствуют о ее высокой эффективности, в первую очередь при агрессивных, приводящих к быстрой инвалидизации, а иногда и фатальному исходу формам заболевания (прогрессирующие демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы, склеродермия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит).

На сегодняшний день, по данным Европейской группы трансплантации костного мозга (ЕВМТ) и Международного регистра трансплантации костного мозга (IBMTR), с 1995 года в мире при АИЗ было проведено более чем 2000 трансплантаций стволовых кроветворных клеток, при этом в Пироговском Центре — 618 пациентам, из них 584 страдали рассеянным склерозом и другими демиелинизирующими заболеваниями, а 34 получили трансплантацию по поводу других АИЗ (системная склеродермия,

ревматоидный артрит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, болезнь Бехтерева, боковой амиотрофический склероз, системная красная волчанка).

Все это стало возможным благодаря постоянному вниманию и поддержке со стороны основателя и президента Центра академика РАН Юрия Леонидовича Шевченко, дирекции и всего коллектива Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова.

Результаты многолетней работы отражены в многочисленных публикациях в отечественной и зарубежной литературе, докладах на конференциях и съездах.

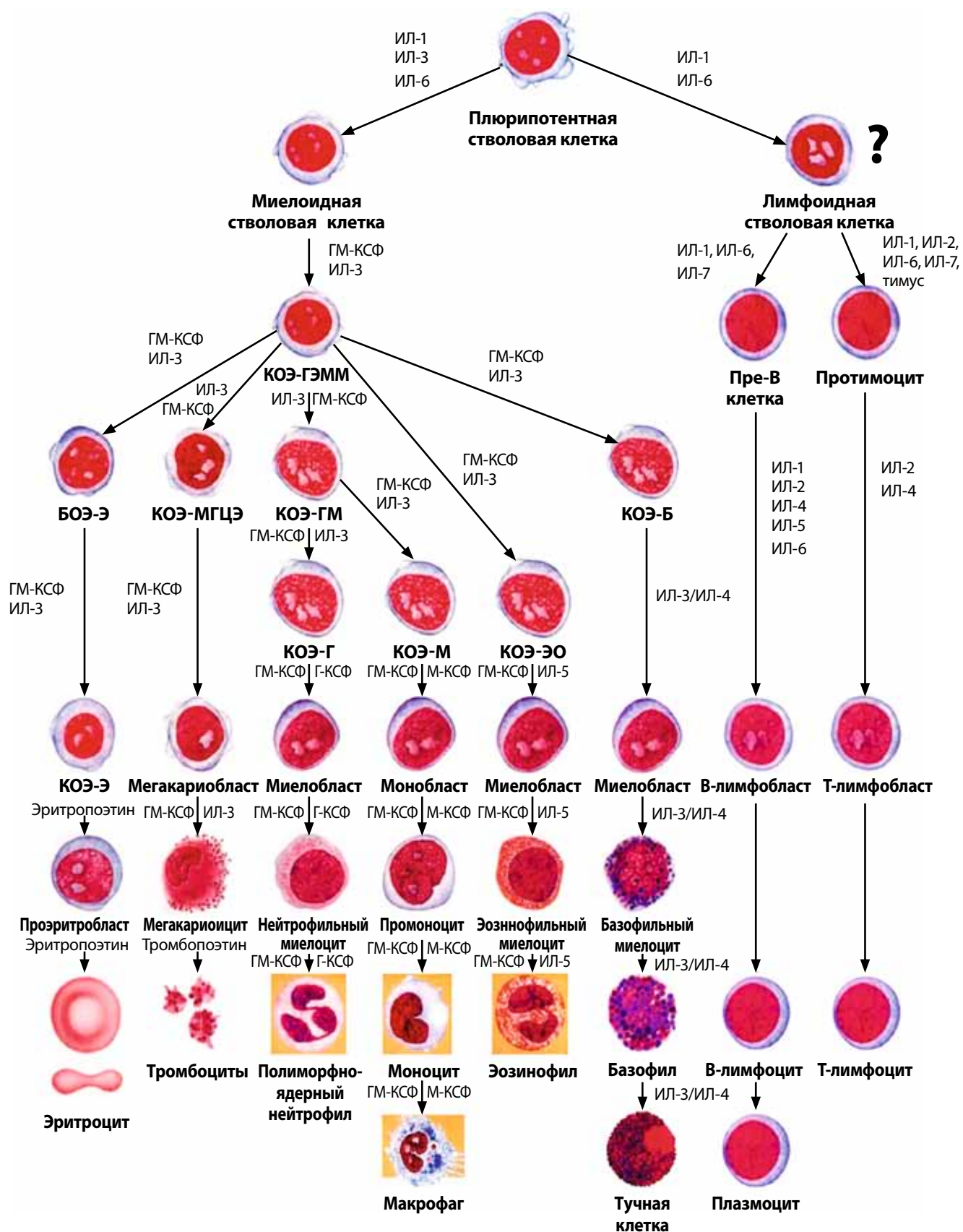
Научные приоритеты Пироговского Центра среди мирового научного сообщества видны по географии пациентов, которые сегодня лечатся в Клинике гематологии и клеточной терапии им. А. А. Максимова.

Это жители не только России и стран СНГ, но и Соединенных Штатов Америки, Австралии, Англии, Норвегии, Новой Зеландии, Канады, Франции, Испании, Индии, Чили, Йемена, Шотландии, Объединенных Арабских Эмиратов.

Таким образом, гематология, являясь давно сформировавшейся частью общей терапии, в последние десятилетия получила существенное развитие, в том числе и благодаря Национальному медико-хирургическому Центру им. Н. И. Пирогова.

Применение современных технологий, новых научных разработок позволяет проводить лечение на самом высоком уровне, что, несомненно, укрепит авторитет российской медицины в международном медицинском сообществе.

Разумное, эволюционно взвешенное использование современных медицинских технологий, основанное на принципах доказательной медицины, позволит сохранить и преумножить прекрасные традиции отечественной клинической школы, сформулированные Сергеем Петровичем Боткиным, — «...лечить не болезнь, а больного...».



Современная схема кроветворения
человека (по А.А. Максимуму)

