

Научная деятельность и круг интересов А.И. Воробьева многогранны и разнообразны. Не только в нашей стране, но и за рубежом известны его многочисленные работы по кинетике эритроцитов, доказавшие существование в организме человека резервной популяции эритроцитов, появляющейся при повышенной потребности в кислороде; оригинальная теория смены клеточных пластов (1958—1960); работы, посвященные изучению структуры эритроцитов при гемолитических анемиях, ставшие основой кандидатской диссертации А.И. Воробьева (1963), а также исследования по разработке клоновой теории происхождения опухолевых заболеваний крови, которые привели к созданию современной теории опухолевой прогрессии и были обобщены А.И. Воробьевым в докторской диссертации «Опухолевая прогрессия и некоторые вопросы патогенеза лейкозов» (1968); работы по культивированию клеток костного мозга, позволившие А.И. Воробьеву и И.Л. Черткову предложить принципиально новую схему кроветворения (1973); многочисленные исследования, послужившие основой для модификации новой схемы кроветворения (1981, 1995); работы по фундаментальным и прикладным направлениям в области трансфузиологии; разработка и внедрение в практику новых технологий получения компонентов и препаратов крови (начиная с 1987 г.).

Одним из важных научных и практических направлений, всегда вызывавших интерес А.И. Воробьева, являлась радиационная медицина. Вклад А.И. Воробьева в ее развитие невозможно переоценить. Выяснив, что в основе патогенеза острой лучевой болезни лежит поражение кроветворения, А.И. Воробьев успешно развивает принципиально новые для того времени положения: формулируется понятие «доза—эффект», разрабатывается метод биологической дозиметрии, определяется тактика лечения проявлений и осложнений этой болезни. Этот бесценный опыт был использован при оказании помощи пострадавшим в результате аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г.

Научную и практическую работу А.И. Воробьев успешно сочетал с общественной и государственной деятельностью: в 1987—1992 гг. он был избран народным депутатом, а в 1991—1992 гг. назначен министром здравоохранения РФ.

А.И. Воробьев провел большую организационную работу по созданию Гематологического научного центра РАМН, возглавленного им в 1987 г. и являющегося сегодня ведущей клиникой страны по проблемам не только гематологии, но и интенсивной терапии критических состояний.

Научная и врачебная деятельность А.И. Воробьева высоко оценена: в 1986 г. он избран действительным членом Академии медицинских наук СССР, а в 2000 г. — действительным членом Российской академии наук, в 1987 г. ему присвоено звание лауреата Государственной премии СССР за цикл работ «Новые методы диагностики и интенсивной терапии заболеваний системы крови». За вклад в ликвидацию последствий аварии на Чернобыльской АЭС А.И. Воробьев был награжден орденом Ленина.

А.И. Воробьев — автор более 320 научных работ, статей, монографий. Вышедшее под его редакцией «Руководство по гематологии» выдержало три издания (1979, 1985, 2003) и служит настольной книгой гематологов России.

А.И. Воробьев является директором Гематологического научного центра РАМН, заведующим кафедрой интенсивной терапии РМАПО, председателем Межведомственного научного совета по гематологии и трансфузиологии, главным гематологом Минздрава РФ, главным терапевтом Медицинского центра Управления делами Президента РФ, председателем Московского городского научного общества терапевтов, главным редактором журнала «Гематология и трансфузиология», членом редакционных коллегий журналов «Терапевтический архив», «Проблемы гематологии и переливания крови», а также нескольких зарубежных журналов.

Сотрудники, редакционная коллегия и редакционный совет журнала «Онкогематология» сердечно поздравляют Андрея Ивановича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.

# ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ: НОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНЫЕ РЕШЕНИЯ

Редакционный комментарий

История лечения острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) является одной из самых ярких и поучительных страниц в гематологии за последние 20 лет. На примере ОПЛ можно с удивлением проследить, как одна из самых тяжелых форм лейкемии, грозящая летальным исходом буквально в течение первых суток после начала терапии, стала одной из самых (если не самой) излечимых злокачественных опухолей. В этом превращении есть заслуга и усовершенствования прикладных медицинских технологий, в частности, качественной трансфузионной поддержки, и «чистой» науки, благодаря которой была показана способность лейкемических клеток при ОПЛ подвергаться терминальной дифференцировке под воздействием многих агентов, особенно ретиноидов, и простого счастливого стечения обстоятельств, когда пионеры метода с успехом применили у пациентов с ОПЛ полностью трансретиноевую кислоту (all-trans retinoic acid — ATRA) — ретиноид, просто имевшийся в наличии, а не тот, который показал эффективность в эксперименте.

Собственно, именно применение ATRA и является тем главным революционным событием, не только в корне изменившим прогноз пациентов с ОПЛ, но и позволившим сделать прорыв как в фундаментальной биологии ОПЛ, так и в области диагностики и мониторинга ответа заболевания на терапию.

В эпоху ATRA одним из ключевых вопросов в лечении ОПЛ, вокруг которого ведется множество споров, является необходимый объем и интенсивность химиотерапии, в частности, оптимальная кумулятивная доза антрациклинов. До внедрения ATRA в протоколы лечения ОПЛ считалось, что высокие дозы антрациклинов абсолютно необходимы для излечения, и больные зачастую получали дозы антрациклинов, существенно превышавшие пороговые кардиотоксичные дозы. Парадоксально, что *idée fixe* о критическом значении высоких доз антрациклинов при ОПЛ основана на одном единственном ретроспективном анализе результатов протоколов 25-летней давности, показавшем преимущество в выживаемости больных, получивших в индукционном курсе «7+3» дозу даунорубицина выше или равную 180 мг/м<sup>2</sup> по сравнению с пациентами, получившими дозу 135 мг/м<sup>2</sup>. Понятно, что, по современным представлениям, такие доказательства всерьез принимать невозможно. Тем не менее многие группы (итальянский протокол AIDA, испанский РЕТНЕМА и группа госпиталя MD Anderson) весьма усердно занимались эскалацией доз антрациклинов вплоть до суммарной дозы 650—815 мг/м<sup>2</sup>. Более того, появились апологеты лечения ОПЛ только комбинацией ATRA и антрациклинов, без цитозин-арабинозида и поддерживающей терапии. Между тем современные инструменты диагностики, мониторинга и лечения ОПЛ позволяют двигаться по направлению гармонизации терапии и снижения ее токсичности. По всей вероятности, именно ОПЛ является первой формой лейкемии, которую можно полностью вылечить вовсе без применения препаратов с цитотоксическим действием.

В этом отношении работа, представленная Е.В. Самочатовой и соавт., представляет несомненный интерес. На основании хороших результатов предыдущих протоколов, которые практически повторяли европейский протокол

APL-93, и при наличии инструмента молекулярного мониторинга авторы предложили протокол лечения ОПЛ у детей с использованием сниженных кумулятивных доз антрациклинов и разовых доз ATRA, применение которого не привело к различиям в вероятности развития рецидивов независимо от того, к группе высокого или низкого риска относились пациенты на момент установления диагноза. Кроме того, авторы подтвердили положение о том, что вне зависимости от дозы антрациклинов выявление транскрипта *PML/RARα* после проведения интенсивной части протокола является высокоточным фактором прогноза в отношении рецидива.

Пациентам очень высокого риска необходимо своевременно определить тактику усиления терапии. Авторы предлагают использовать в этой ситуации триоксид мышьяка — препарат с высокой эффективностью при рецидиве ОПЛ, однако, к сожалению, фармакологические препараты этого простейшего соединения, имеющиеся во многих странах, включая Китай и Индию, в России недоступны — не производятся и не закупаются. Учитывая сложности с использованием соединения мышьяка, решение о тактике лечения пациентов с молекулярной резистентностью должно приниматься участниками многоцентрового протокола коллегиально: можно рассматривать продолжение стандартной «поддержки» (что спорно) с частым контролем «поведения» транскрипта *PML/RARα*, сочетание ATRA и/или полихимиотерапии, использование гемтузумаба озогамицина, различные варианты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Оценка эффективности всех лечебных мероприятий должна строиться на основании достижения или недостижения молекулярной ремиссии.

Значимость молекулярно-генетического анализа выявления транскрипта *PML/RARα* для диагностики и тактики терапии ОПЛ делает его необходимым для всех клиник, где лечат больных лейкозами. Эта методика проводится в детских клиник России в лабораториях ИМБ им. В.А. Энгельгардта в Москве, в Центре детской онкологии ОДБ в Екатеринбурге, в Санкт-Петербурге, в НПЦ детской онкологии/гематологии в Минске. При этом в разных лабораториях используют различные методики определения транскрипта с чувствительностью от 10<sup>-4</sup> до 10<sup>-6</sup>, что не имеет значения для подтверждения диагноза, однако критически важно при определении молекулярной резистентности и мониторинге в состоянии ремиссии. Это не только затрудняет корректный анализ результатов, но и может приводить к ошибочным терапевтическим решениям. Возможно, слишком высокая чувствительность метода в некоторых лабораториях является причиной неожиданного выявления транскрипта у 13 больных в состоянии ремиссии, не повлекшего за собой рецидива на протяжении более 5 лет без какой-либо дополнительной терапии. Вопрос о стандартизации молекулярно-генетических методов, которые используются для решения вопросов диагностики, должен стать предметом делового обсуждения специалистов в этой области.

Еще одной проблемой, которую нужно решать как можно быстрее, является необходимость улучшения помощи больным ОПЛ с высоким лейкоцитозом и купирование геморрагических осложнений.