

Козак Таисия Григорьевна,
студент лечебно-профилактического факультета,
Кафедра патологической физиологии,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России
Kozak Taisiya Grigorevna,
Department of Pathological Physiology,
Ural State Medical University of the Ministry
of Health of the Russian Federation

Сырнев Валерий Авенирович,
кандидат медицинских наук, доцент,
Кафедра патологической физиологии,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России
Syrnev Valery Avenirovich,
Department of Pathological Physiology,
Ural State Medical University of the Ministry
of Health of the Russian Federation

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ
MODERN METHODS OF DIAGNOSIS
AND TREATMENT OF HEMOBLASTOSIS**

Аннотация. Гемобластозы – группа злокачественных заболеваний, затрагивающих процесс кроветворения. Терапия гемобластозов представляет собой сложную задачу ввиду способности опухолевых клеток к клональной эволюции и модификации клеточного микроокружения, уходу от иммунитета и формирования резистентности к лечению. Безопасность новых методов лечения и их применимость в отношении гемобластозов, а также проблемы клональной эволюции и приобретённой резистентности остаются актуальными направлениями исследований и требуют обсуждения.

Abstract. Hemoblastoses are a group of malignant diseases affecting hematopoiesis. Treatment of hemoblastoses is challenging due to the ability of tumor cells to undergo clonal evolution and modify the cellular microenvironment, evade the immune system, and form resistance to treatment. The safety of new treatments and their applicability to hemoblastosis, as well as issues of clonal evolution and acquired resistance, remain relevant field of research and require further investigation.

Ключевые слова: Гемобластозы, диагностика гемобластозов, цитотоксическая химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия малыми молекулами, терапия гемобластозов.

Keywords: Hemoblastoses, hemoblastoses diagnostics, cytotoxic chemotherapy, immunotherapy, small molecule targeted therapy, hemoblastoses therapy.

Введение

Гемобластозы представляют собой гетерогенную группу злокачественных заболеваний кроветворной и лимфатической систем, включающую лейкозы, лимфомы и миелодиспластические синдромы (МДС). Несмотря на то, что заболевания отличаются патогенезом, локализацией и другими факторами, во всех случаях заболевания поражают процесс образования клеток крови: так, в случае лейкозов злокачественные клетки



пролиферируют, вытесняют здоровые стволовые клетки костного мозга и нарушают кроветворение; при лимфомах наблюдается злокачественная пролиферация лимфоцитов в лимфатической системе, а при МДС у злокачественных клеток нарушается способность и к делению, и к созреванию, приводя к цитопении [1].

Патогенез гемобластозов связан с накоплением специфических генетических мутаций, наиболее распространенными из которых являются мутации в генах, ответственных за транскрипцию, супрессию опухолей, метилирование ДНК, сигналинг, модификацию хроматина. Генетические нарушения затрагивают такие процессы, как самообновление, дифференцировка, деление, инвазия и метастазирование клеток. Генетические и эпигенетические нарушения также склонны накапливаться с образованием разнообразных клонов опухолевых клеток [2]. Мутировавшие гемопоэтические стволовые клетки при этом претерпевают клональную эволюцию, в результате которой развиваются наиболее адаптированные клоны и накапливаются новые мутации [3, 4]. Особенностью злокачественных клонов при гемобластозах является также их способность взаимодействовать с микроокружением (стромальные и иммунные клетки в случае лимфом; мезенхимальные стволовые клетки, эндотелий, адипоциты и нервные клетки в случае лейкозов) и модифицировать ниши, существующие в лимфатической системе и костном мозге [1, 3].

Дальнейшее развитие заболевания сопряжено со сложным взаимодействием генетических, эпигенетических и физиологических факторов, способствующих появлению и размножению аномальных клеток. Гетерогенность заболевания приводит к трудностям в диагностике заболевания: для постановки диагноза требуется не только исследование мазка крови, но и исследование клеток костного мозга, определение накопившихся мутаций и анализ клональной гетерогенности. Диагностика и подбор терапии при злокачественных новообразованиях гематологического типа, включающие в себя широкий спектр раковых заболеваний, поражающих кровь, костный мозг и лимфатические узлы, представляют собой серьезную клиническую проблему из-за гетерогенности клонов [5]. Лечение гемобластозов сопряжено и с другими сложностями: приобретая новые мутации, опухолевые клетки способны ускользать от иммунной системы и приобретать резистентность к терапии; в результате терапия гемобластозов все больше концентрируется на применении комбинированных и персонализированных методов лечения [1]. В связи с этим актуальным является обобщение современных подходов к диагностике и терапии гемобластозов.

Цель данного обзора – обобщить методы диагностики и лечения основных форм гемобластозов на основе современных данных.

1. Современные подходы к диагностике гемобластозов

В качестве метода первичной диагностики, позволяющего выявить опухолевые клетки, используется проведение общего анализа крови и исследование лейкоцитов в образцах периферической крови. При этом на начальных стадиях заболевания гемобластозы могут не проявлять уникальных гематологических характеристик, вследствие чего требуются дополнительные исследования костного мозга и лимфатической ткани для уточнения диагноза [6]. Кроме этого, для окончательного диагноза и подбора терапии необходимо точно охарактеризовать фенотип заболевания, используя методы иммунофенотипирования, анализ молекулярных маркеров и цитогенетические исследования.

1.1 Миелограмма

Клеточный состав ткани костного мозга, его качественные и количественные характеристики возможно оценить с использованием биопсии красного костного мозга и получения его миелограммы. Сопоставляя миелограмму с характеристиками периферической крови, а также используя установленные костномозговые индексы, возможно уточнить диагноз. Так, например, для миелоидных лейкозов характерно повышение индекса созревания



нейтрофилов, для хронического лейкоза – увеличение лейкоэритробластического соотношения, для острых и хронических лейкозов – увеличение количества всех бластных клеток выше 5%, для лимфогенных лейкозов – увеличение числа клеток лимфоидного ростка выше 10%. В настоящее время развитие получает цифровая микроскопия с автоматизированным анализом морфологических особенностей клеток, основанным на машинном обучении [7].

1.2 Визуализация опухоли

Для эффективной визуализации опухолевой ткани, определения ее локализации, стадии заболевания и контроля рецидива опухоли после прохождения лечения используется ПЭТ-КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой. Ограничения чувствительности ПЭТ-КТ не позволяют обнаруживать злокачественные образования костного мозга на ранней стадии. Однако, в некоторых случаях ПЭТ-КТ значительно повышает эффективность диагностики – например, при формировании в костном мозге гранулем с опухолевыми клетками в составе, как при классической ходжкинской лимфоме [8].

1.3 Секвенирование нового поколения (NGS)

При обнаружении злокачественных клонов кроветворных клеток значительную роль в подборе терапии будут играть соматические мутации, накопившиеся в клонах. Определить генетические нарушения в злокачественных клетках возможно с использованием технологий секвенирования нового поколения. При первичной диагностике секвенирование кДНК, полученной из клеток периферической крови и костного мозга, позволяет определить специфические молекулярные маркеры злокачественных клеток и подобрать цели – мутации в отдельных генах – для таргетной терапии. После прохождения лечения секвенирование также позволяет определить остаточные злокачественные клетки с высокой чувствительностью [9, 10].

1.4 Мультипараметрическая проточная цитометрия

Для точной диагностики типов гемобластозов, а также для иммунофенотипирования злокачественных клеток используется проточная цитометрия. В исследовании используется клеточная суспензия, полученная из клеток костного мозга и периферической крови, помеченная с использованием флуоресцентных антител к CD-маркерам. Анализ флуоресценции позволяет с высокой точностью определять набор поверхностных антигенов у тысяч клеток и различать различные злокачественные клоны [6].

1.5 Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

ПЦР, направленная на выявление специфических мутаций и хромосомных перестроек, может быть использована как для уточнения типа гемобластоза, так и использоваться при мониторинге минимальной остаточной болезни и оценки резистентности клеток к терапии. Первичная диагностика предполагает использование панели праймеров к наиболее распространенным мутантным вариантам генов. В случае повторной диагностики могут быть использованы мутантные варианты, первично обнаруженные при проведении секвенирования, что позволяет выявлять даже единичные опухолевые клетки при рецидиве [6, 11].

2. Современные подходы к лечению гемобластозов

В настоящее время лечение гематологических злокачественных новообразований проводится с использованием химио- и иммунотерапии, лучевой терапии и трансплантации стволовых клеток, а также их комбинаций. Ниже представлены данные об основных подходах и их терапевтических мишенях, собранные на основе современных (опубликованных в период с 2021 по 2026 год) исследований.

2.1 Хирургическое лечение

Ранее считалось, что удаление лимфатических узлов, являющихся источником злокачественных клеток при лимфомах, способно уменьшать распространение опухоли.



Однако, высокочувствительные методы диагностики подтверждают, что даже удаление опухоли с частью здоровых тканей зачастую не позволяет избавиться от всей опухолевой массы, сохраняя риск рецидива. В настоящее время хирургическое лечение признается наиболее эффективным при его применении на ранних стадиях заболевания, до метастазирования. Для предотвращения рецидива и удаления всей опухолевой массы показано использование комбинированных подходов, включающих также химио- или радиотерапию [12].

2.2 Лучевая терапия

В основе лучевой терапии лежит способность радиационного луча необратимо повреждать клеточную ДНК, стимулируя апоптоз опухолевой клетки. Современные исследования определяют, что пределом токсичной безопасной дозы для злокачественных клеток является луч, вводимый в виде 2-5 фракций по 2-5 Гр; суммарно не более 10 Гр в день [13]. В то же время существуют данные, указывающие на потенциальный канцерогенный эффект лучевой терапии и риск вторичного развития опухоли после лечения [14].

Тем не менее, лучевая терапия продолжает использоваться не только как средство лечения, но и как необходимый этап перед трансплантацией пациенту костного мозга [1].

2.3 Цитотоксическая химиотерапия

В настоящее время в терапии гемобластозов используется широкий спектр цитотоксических препаратов, стимулирующих апоптоз злокачественных клеток и подавляющих их деление. Зачастую схемы лечения включают несколько соединений, в числе которых антибиотики, алкалоиды и алкилирующие агенты. Так, например, при лимфоме Ходжкина используется комбинация из доксорубина (антибиотик, ингибирует топоизомеразу II, вызывая разрывы ДНК при репликации), блеомицина (гликопептид, вызывает разрывы ДНК в постсинтетический этап интерфазы), винбластин (алкалоид, ингибирует полимеризацию тубулина и нарушает расхождение хромосом в ходе митоза), дакарбазин (алкилирующий агент, вызывает перекрестные сшивки ДНК) [1, 5].

2.4 Таргетная терапия малыми молекулами

Прогресс в определении генетических вариантов злокачественных клеток позволил подбирать таргетную терапию для каждого клона, сделав возможным ингибирование специфических мутаций.

Например, для острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) выявлены нарушения в генах IDH1 и IDH2, приводящие к образованию метаболита 2-гидроксиглутарата, блокирующего дифференцировку клеток. Для терапии в данном случае возможно использование высокоспецифичных к мутантным формам фермента препаратов: ивасидениба для IDH1 и энасидениба для IDH2 [15].

Ингибирование может быть направлено и на сигнальные белки, стимулирующие деление злокачественных клеток: для мутаций в гене FLT3 применимы ингибиторы гилтеритиниб и мидостаурин [15]. Регуляция роста и пролиферации может быть нарушена и вследствие мутаций в сигнальном пути PI3K/Akt/mTOR. К числу одобренных в настоящее время ингибиторов PI3K относятся иделалисиб, дувелисиб и умбралисиб, применяемых главным образом при лечении рецидивирующих опухолей. Механизмы действия препаратов разнообразны: иделалисиб подавляет активность сигнального пути и стимулирует апоптоз у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), а дувелисиб действует через подавление секреции цитокинов, способствующих выживанию злокачественных клеток. Умбралисиб считается наиболее селективным ингибитором, действующим на сигнальные пути PI3K и Wnt, предотвращающим трансляцию онкогена c-Myc и ингибирующим пролиферацию злокачественных клеток и их адгезию [16]. Сигнальные пути роста опухоли и способы их ингибирования достаточно разнообразны; так, в случае острого лимфобластного лейкоза аномальный рост и пролиферация клеток может быть ингибированы путем



воздействия ингибиторами на сигнальный JAK-STAT путь или воздействием иматинибом и дазатинибом на тирозинкиназы [17]. Ингибиторы тирозинкиназы – иматиниб, дазатиниб и нилотиниб – применимы и в случае хронического миелоидного лейкоза [18].

Еще одна особенность опухолевых клеток – способность избегать апоптоза, в том числе из-за мутаций в генах BCL-2 и Hedgehog-пути – также является терапевтической мишенью и ингибируется венетоклаксом в комбинации с гипометилирующими агентами и гласдегибом, соответственно. В случае других форм со сходными мутациями венетоклакс также применим – например, он демонстрирует высокую эффективность в терапии хронического лимфоцитарного лейкоза в комбинации с ритуксимабом [15, 19]. Ряд препаратов может быть нацелен на запуск апоптоза путем накопления проапоптотических факторов – например, бортезомиб ингибирует протеасомы и эффективно стимулирует апоптоз злокачественных клеток в случае множественной миеломы [16].

Другой терапевтической мишенью, связанной с репарацией ДНК и транспортом белков из ядра, может быть ингибирование ядерного экспорта с использованием селнексора, используемого в случае множественной миеломы [17].

2.5 Иммунотерапия

Один из механизмов, лежащий в основе патогенеза гемобластозов, связан со способностью злокачественных клеток избегать уничтожения иммунной системой. В настоящее время методы, позволяющие нацеливать собственный иммунитет пациента на новообразование, получили значительное развитие и повысили эффективность терапии; при этом значительным преимуществом иммунотерапии является меньшая цитотоксичность и большая выживаемость пациентов.

Первой мишенью для нацеливания иммунных клеток на новообразование являются ингибиторные рецепторы Т-лимфоцитов. Известно, что злокачественные клетки способны подавлять активацию Т-клеток, действуя через PD-1, PDL-1 и CTLA-4. В данном случае CTLA-4, выделяемый Т-клетками, снижает их активацию, а PD-1, экспрессируемый Т-лимфоцитами после активации, связывается с собственными клеточными рецепторами, запуская апоптоз [18]. Блокирование поверхностных и секреторных белков возможно с использованием специфических моноклональных антител: их связывание с субстратом эффективно предотвращает иммуносупрессию и усиливает противоопухолевый ответ. В настоящее время для классической лимфомы Ходжкина и В-клеточной лимфомы уже применяются ниволумаб и пембролизумаб, а также ведутся исследования других ингибиторов CTLA-4 - PD-1 оси и связанных с ними белков. Повышение эффективности терапии антителами стало возможным с внедрением в практику биспецифических антител. При этом конструируется антитело, нацеленное на 2 и более патологических звена – например, на рецепторные тирозинкиназы и CTLA-4 - PD-1 ось одновременно [18, 19].

Другая возможность для иммунотерапии связана с активацией макрофагов через CD47 на поверхности клеток-мишеней. В норме этот белок отвечает за модулирование врожденного иммунного ответа; устанавливая связь с SIRP α на поверхности макрофагов, белок тормозит их фагоцитарную активность. Опухолевые клетки способны гиперэкспрессировать CD47 и тем самым значительно подавлять активность макрофагов. Клинические исследования моноклональных антител против CD47 (например, Hu5F9-G4) показали эффективность в терапии острого миелоидного лейкоза и неходжкинской лимфомы [20, 21].

Активация макрофагов является многофакторным процессом и может контролироваться опухолью несколькими путями. Например, продуцируемые опухолевыми клетками CSF-1 и IL-10 способны альтернативно активировать макрофаги, стимулируя развитие противовоспалительного фенотипа и участие макрофагов в поддержании опухоли. Такие макрофаги получили название опухолеассоциированные макрофаги (TAM); показана



их способность к ангиогенезу и локальной иммуносупрессии. В случае гемобластозов такие макрофаги могут играть центральную роль. При этом в терапии могут быть использованы цитокины, способствующие восстановлению нормальной функции макрофагов [22].

Значительный прогресс в иммунотерапии лейкозов и лимфом был достигнут с внедрением CAR-T и CAR-M терапии, основанной на использовании генетически модифицированных Т-лимфоцитов и макрофагов пациента. Метод основан на персонализированном подборе CAR – химерных антигенных рецепторов, селективно связывающихся с антигенами на поверхности опухолевых клеток пациента. При этом CAR-T лимфоциты специфично уничтожают опухолевые клетки путем индукции апоптоза, а CAR-M терапия позволяет непосредственно фагоцитировать злокачественные клетки [16, 23]. Оба типа терапии уже показывают высокую (до 90%) эффективность в терапии гемобластозов; предполагается, что с использованием CAR-M терапии возможно достичь и большей эффективности лечения за счет способности макрофагов к обработке и представлению опухолевых антигенов Т-лимфоцитам. Примерами препаратов данной группы являются тизагенлеклейсел и брексантаксел-аутолейсел, направленные против острого лимфобластного лейкоза [23, 24].

Иммунный ответ в отношении опухоли, может быть, смодулирован и с использованием трансплантации стволовых клеток. В случае, если пациенту пересаживаются аутологичные стволовые клетки, иммунного эффекта нет и трансплантация позволяет только восстановить пул клеток после химиотерапии или лучевой терапии. Однако, пересадка Т-лимфоцитов от донора может помочь распознать остаточные опухолевые клетки и снизить риск рецидива. Например, значительный прогресс в терапии с использованием аллогенных стволовых клеток был достигнут для хронического миелоидного лейкоза [25].

2.6 Гипертермия

Вспомогательным методом при лучевой, химио- или иммунотерапии может выступать гипертермия – лечение, стимулирующее апоптоз раковых клеток при небольшом (до 44 °С) повышении температуры. Нагрев может осуществляться с использованием сфокусированного ультразвука, проводящего нагрева или гипертермической перфузии. Тепловой шок и повышенное производство активных форм кислорода позволяют добиться запуска апоптоза в злокачественных клетках, не влияя на здоровые ткани, из-за чего данный подход имеет значительно меньше побочных эффектов. Кроме этого, гипертермия имеет положительный эффект в отношении активации иммунитета пациента и способна стимулировать привлечение NK-клеток и макрофагов к нагретой области [26].

Заключение

Обзор литературы последних лет показывает, что современная диагностика гемобластозов требует применения морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических методов. Лечение, в свою очередь, движется по пути персонализированной медицины и все более нацелено на мутантные варианты опухолевых клеток, представленные у конкретного пациента. В терапии актуальной остается как цитотоксическая химиотерапия, так и иммунотерапия; значительный прогресс в лечении заболевания и предотвращении рецидивов достигается именно путем комбинирования различных схем лечения, направленных на борьбу с резистентностью новообразования. Тем не менее, проблемы клональной эволюции, приобретённой резистентности и возможных рецидивов окончательно не решены; актуальным остается и исследование механизмов, позволяющих снизить токсичность терапии.

Список литературы:

1. Ghaffari K. et al. Hematologic malignancies and an overview of emerging therapies for hematologic malignancies: a systematic review //Cancer Treatment and Research Communications. – 2026. – Т. 46. – С. 101074.



2. Kessler M. D. et al. Common and rare variant associations with clonal haematopoiesis phenotypes //Nature. – 2022. – Т. 612. – №. 7939. – С. 301-309.
3. Dunn W. G. et al. Clonal hematopoiesis and hematological malignancy //The Journal of Clinical Investigation. – 2024. – Т. 134. – №. 19.
4. Marzban S. et al. Modeling the evolutionary dynamics of clonal hematopoiesis //Nature genetics. – 2026. – С. 1-11.
5. Zhang N. et al. Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years //Blood Cancer Journal. – 2023. – Т. 13. – №. 1. – С. 82.
6. Nambiar R., Bhat R., Achar H B. Advancements in Hematologic Malignancy Detection: A Comprehensive Survey of Methodologies and Emerging Trends //The Scientific World Journal. – 2025. – Т. 2025. – №. 1. – С. 1671766.
7. Hamza A. et al. The Role of Myelogram in the Diagnosis of Myelodysplastic Neoplasms //European Journal of Clinical and Biomedical Sciences. – 2026. – Т. 12. – №. 2. – С. 17-26.
8. Субботин А. С. и др. ПЭТ-КТ при гематологических злокачественных опухолях: что достигнуто и к чему стремиться //Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024. – Т. 17. – №. 2. – С. 109-128.
9. Kwon R., Yeung C. C. S. Advances in next-generation sequencing and emerging technologies for hematologic malignancies //Haematologica. – 2024. – Т. 109. – №. 2. – С. 379.
10. Getawa S., Melku M. The application of next generation and whole genome sequencing in the diagnosis of haematological disorders and challenges to apply in routine diagnosis //Haematology and Transfusion International Journal. – 2022. – Т. 10. – №. 2. – С. 24-8.
11. Galimberti S. et al. Digital droplet PCR in hematologic malignancies: a new useful molecular tool //Diagnostics. – 2022. – Т. 12. – №. 6. – С. 1305.
12. Rosenquist R. et al. Novel precision medicine approaches and treatment strategies in hematological malignancies //Journal of Internal Medicine. – 2023. – Т. 294. – №. 4. – С. 413-436.
13. Wong F. C. L. (ed.). Locoregional radionuclide cancer therapy: clinical and scientific aspects. – Springer Nature, 2021.
14. Wang K., Tepper J. E. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention //CA: a cancer journal for clinicians. – 2021. – Т. 71. – №. 5. – С. 437-454.
15. Waksal J. A., Tallman M. S. Incorporation of novel therapies for the treatment of acute myeloid leukemia: a perspective //Leukemia & lymphoma. – 2021. – Т. 62. – №. 4. – С. 779-790.
16. Lica J. J. et al. Promising therapeutic strategies for hematologic malignancies: innovations and potential //Molecules. – 2024. – Т. 29. – №. 17. – С. 4280.
17. Martino E. A. et al. Selinexor in multiple myeloma //Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2024. – Т. 25. – №. 4. – С. 421-434.
18. Wojtukiewicz M. Z. et al. Inhibitors of immune checkpoints—PD-1, PD-L1, CTLA-4—new opportunities for cancer patients and a new challenge for internists and general practitioners //Cancer and Metastasis Reviews. – 2021. – Т. 40. – №. 3. – С. 949-982.
19. Lin A. Y., Schnitter J. M., Gordon L. I. Immune checkpoint blockade for the treatment of Hodgkin lymphoma //ImmunoTargets and Therapy. – 2022. – С. 1-10.
20. Sun J. et al. CD47-targeting antibodies as a novel therapeutic strategy in hematologic malignancies //Leukemia Research Reports. – 2021. – Т. 16. – С. 100268.
21. Yang H., Xun Y., You H. The landscape overview of CD47-based immunotherapy for hematological malignancies //Biomarker Research. – 2023. – Т. 11. – №. 1. – С. 15.
22. Xie Y. et al. Role and mechanisms of tumor-associated macrophages in hematological malignancies //Frontiers in oncology. – 2022. – Т. 12. – С. 933666.
23. Wang C. et al. CAR-T cell therapy for hematological malignancies: History, status and promise //Heliyon. – 2023. – Т. 9. – №. 11.



24. Pan K. et al. CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy //Journal of experimental & clinical cancer research. – 2022. – Т. 41. – №. 1. – С. 119.

25. Tang L. et al. Immunotherapy in hematologic malignancies: achievements, challenges and future prospects //Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2023. – Т. 8. – №. 1. – С. 306.

26. Kozalak G., Atçeken N. New era treatment modalities for hematologic cancers //Challenges in Solid Tumors and Other Cancers: An Interdisciplinary Approach. – Cham: Springer Nature Switzerland, 2024. – С. 507-527.

