

*А.А. Фильченков
Л.М. Складенко*

*Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины, Киев, Украина*

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, лимфома из малых лимфоцитов, клинико-гематологические проявления, критерии лабораторной диагностики, прогностические факторы, таргетная терапия, ингибитор BCL-2, ингибиторы киназ.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)/лимфома из малых лимфоцитов является наиболее частой формой лимфопролиферативных заболеваний у взрослого населения стран Европы и Северной Америки. Применяемый в настоящее время комплексный анализ клинико-лабораторных признаков ХЛЛ позволяет своевременно устанавливать диагноз и определять стадию заболевания, что обуславливает дальнейшую тактику лечения. Выделен ряд критериев, которые дают возможность с высокой степенью достоверности индивидуально прогнозировать клиническое течение заболевания и результаты лечения больных ХЛЛ. Доклинические и клинические исследования показали чрезвычайную чувствительность субстратных клеток ХЛЛ к синтетическим ВНЗ-миметикам и ингибиторам тирозинкиназы Брутона или PI3K киназ, которые участвуют в передаче регуляторных сигналов, опосредуемых В-клеточным рецептором. В обзоре представлены обобщенные данные о принципах современной диагностики ХЛЛ. Обсуждается стратегия фармакотерапии больных ХЛЛ, в том числе связанная с использованием новых таргетных препаратов.

Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов (ХЛЛ/ЛМЛ) является наиболее частой формой лимфопролиферативных заболеваний у населения стран Западной Европы и Северной Америки. Согласно уточненным данным Национального канцер-регистра Украины заболеваемость ХЛЛ/ЛМЛ в нашей стране в 2011 г. составляла 3,19 на 100 000 населения, и на начало 2013 г. на онкологическом учете состояло 8109 больных с таким диагнозом [1]. В странах СНГ заболевание наиболее распространено среди представителей европеоидной расы, чрезвычайно редко развивается среди узбеков и практически не регистрируется у бурятов. Стабильно повышенная частота заболеваемости ХЛЛ/ЛМЛ отмечается среди евреев ашкенази. Важно отметить, что расовые и национальные различия в частоте заболеваемости сохраняются независимо от места рождения и проживания. В среднем мужчины заболевают в 1,7 раза чаще, чем женщины, хотя и в этом случае отмечаются расово-национальные различия (например, для жителей Швейцарии соотношение заболевших ХЛЛ/ЛМЛ мужчин и женщин составляет 1,4:1, тогда как в Китае — 3,2:1). Средний возраст больных варьирует между 70 и 72 годами, поэтому ХЛЛ/ЛМЛ часто рассматривается как «болезнь пожилых» с наличием характерной для этой возрастной группы сопутствующей патологии. Отмеченная в последнее время тенденция к относительному увеличению числа больных ХЛЛ моложе 55 лет (их доля не превышает 11% [1]), у которых заболевание диагностируют на ранних стадиях при наличии минимальных симптомов, вероятно, связана с повышением уровня гематологического обслуживания [2]. Длительное клинико-гематологическое наблюдение таких больных позволило подразделить их на две группы. У 40% пациентов отмечено про-

должительное стабильное течение заболевания без проведения лечения (вероятность прожить до 12 лет после установления диагноза составила 94%), тогда как у 60% больных заболевание прогрессировало (медиана выживаемости после проведения терапии не превышала 5 лет) [2].

Установлена предрасположенность к развитию заболевания у кровных родственников как по горизонтальной, так и по вертикальной линии. Так, риск развития ХЛЛ/ЛМЛ у ближайших родственников больных повышен в 8,5 раза [3]. Интересно, что средний возраст на момент установления диагноза у больных, родственники которых также болели ХЛЛ/ЛМЛ, составлял 58 лет, что на 14 лет меньше, чем у больных без наличия ХЛЛ/ЛМЛ в семейном анамнезе [4]. Помимо возрастных различий в момент диагноза, фактор наличия ХЛЛ/ЛМЛ в семейном анамнезе никак не влиял на течение заболевания. Представляется вероятным, что исследование семей с множественными случаями заболевания поможет определить генетическую составляющую в развитии ХЛЛ/ЛМЛ. На определенную роль генетических факторов в этиологии заболевания указывает и тот факт, что частота заболеваемости ХЛЛ/ЛМЛ среди потомков иммигрантов из стран Азии, которые постоянно проживают в США, примерно соответствует таковой среди жителей азиатских стран [5]. Одним из основных факторов окружающей среды, достоверно повышающих риск развития заболевания, считается воздействие инсектицидов (после их применения в сельском хозяйстве и в домашних условиях [6]). Радиогенную природу ХЛЛ/ЛМЛ долгое время отрицали, но сегодня идея о возможной роли ионизирующего излучения в возникновении заболевания находит все большее число сторонников [7–11]. Следует отметить, что в одном

из последних исследований когорты ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции из Украины наблюдалось достоверное повышение риска смерти от ХЛЛ/ЛМЛ при увеличении дозы (от 22 мГр) радиационного воздействия [12].

При анализе течения болезни у 13 580 больных ХЛЛ/ЛМЛ с 1983 по 2005 г. выявлено увеличение риска развития вторичных солидных опухолей более чем в 2 раза [13]. При этом повышенный риск развития колоректального рака, рака легкого, меланомы, рака предстательной железы и рака почки характерен для больных обоих полов и всех возрастных групп. Сообщалось также, что развитие вторичных опухолей у больных ХЛЛ/ЛМЛ может быть следствием проведенной химиотерапии с использованием аналогов пуриновых нуклеозидов [14]. У небольшой части (2–8%) больных ХЛЛ/ЛМЛ в результате трансформации развивается диффузная В-крупноклеточная лимфома (синдром Рихтера) [15]. У 1–2% пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, находящихся под наблюдением более 6 лет, могут диагностировать острый лимфобластный лейкоз (чаще L2 типа). В результате эволюции патологического клона В-лимфоцитов возможна также трансформация ХЛЛ/ЛМЛ в плазмноклеточный лейкоз и множественную миелому [16].

В классификации гемопоэтических новообразований ВОЗ 2008 г. и 2016 г. ХЛЛ объединен с ЛМЛ в одну нозологическую форму на основе идентичности цитоморфологических признаков, данных гистологического изучения биоптатов лимфатических узлов (ЛУ), иммунофенотипа и результатов молекулярно-генетического анализа [17, 18]. Поэтому в дальнейшем для краткости мы будем использовать термин «ХЛЛ». ХЛЛ характеризуется инфильтрацией костного мозга (КМ), ЛУ, других тканей и появлением в периферической крови (ПК) атипичных CD5-положительных В-клеток, что сопровождается лимфоцитозом, лимфаденопатией и спленомегалией [15, 19]. Цель нашей обзорной работы — проанализировать современное состояние диагностики и лечения у больных ХЛЛ.

ДИАГНОСТИКА ХЛЛ

Клинико-гематологические проявления заболевания. ХЛЛ характеризуется разнообразием клинических проявлений, обусловленных инфильтрацией КМ и других органов лейкоэмическими клетками. Увеличенные ЛУ выявляют в шейной, подмышечной и паховой областях. При исследовании органов брюшной полости в большинстве случаев определяются спленомегалия и гепатомегалия. Увеличение печени обычно встречается на фоне уже имеющегося увеличения селезенки и ЛУ. Нередко у больных отмечают поражения кожи, органов желудочно-кишечного тракта, легких, почек, других органов [20, 21]. Иногда диагноз ХЛЛ устанавливают у лиц, не предъявляющих каких-либо жалоб, при выполнении общего анализа крови в ходе

планового обследования по поводу других заболеваний или во время диспансеризации. При прогрессировании опухолевого процесса могут возникать жалобы на общую слабость и быструю утомляемость. При определении клинической стадии заболевания наиболее широкое применение приобрели система стадирования ХЛЛ по Rai, которая была предложена в 1975 г. американскими гематологами [22], и система стадирования ХЛЛ по Binet [23]. Позже первая была несколько модифицирована (табл. 1 по [24]) и в настоящее время используется в США. Система Binet (табл. 2 по [24]), разработанная в 1977 г. во Франции, шире применяется в странах Европы. Предложенные критерии выделяемых групп риска коррелируют со средней продолжительностью жизни больных ХЛЛ и используются при прогнозировании течения заболевания и оценке результатов лечения.

Таблица 1

Группы риска больных ХЛЛ по Rai [24]

Группа риска	Клинико-лабораторные признаки	Медиана выживаемости, лет*
Низкий риск (0–I стадии по Rai)	Лимфоцитоз без цитопении, лимфаденопатии или спленомегалии	13
Средний риск (II стадия по Rai)	Лимфоцитоз, лимфаденопатия и/или спленомегалия без цитопении	8
Высокий риск (III–IV стадии по Rai)	Лимфоцитоз и цитопения (уровень гемоглобина ≤ 110 г/л и/или содержание тромбоцитов $\leq 100 \cdot 10^9$ /л)	2

*Ожидаемая продолжительность жизни может увеличиться после применения новых методов лечения.

Таблица 2

Группы риска больных ХЛЛ по Binet [24]

Группа риска	Клинико-лабораторные признаки	Медиана выживаемости, лет**
Низкий риск (стадия А по Binet)	Менее 3 зон с клиническими признаками поражения* без цитопении	13
Средний риск (стадия В по Binet)	3 и более зон с клиническими признаками поражения* без цитопении	8
Высокий риск (стадия С по Binet)	Цитопения (уровень гемоглобина ≤ 110 г/л и/или содержание тромбоцитов $\leq 100 \cdot 10^9$ /л)	2

*Одно- и двухстороннее увеличение шейных, подмышечных, паховых ЛУ, селезенки, печени.

**Ожидаемая продолжительность жизни может вырасти после применения новых методов лечения.

Лабораторная диагностика. Критериями лабораторного диагноза ХЛЛ является наличие в ПК CD5-положительных В-лимфоцитов в количестве, превышающем $5 \cdot 10^9$ /л, и в КМ — не менее 30% подобных клеток [1]. Абсолютное количество лейкоцитов в ПК больных ХЛЛ обычно колеблется в широких пределах, иногда достигая $150\text{--}400 \cdot 10^9$ /л. На момент установления диагноза признаки анемии и тромбоцитопении отмечают у 30% пациентов.

В мазках ПК больных ХЛЛ при микроскопическом исследовании чаще всего определяют мономорфную популяцию клеток с цитоморфологическими признаками малых лимфоцитов и высоким

ядерно-цитоплазматическим соотношением (более 90% лейкоэмических клеток). Помимо основного мелкоклеточного варианта заболевания, различают также смешанноклеточный/атипичный ХЛЛ (с наличием атипичных клеток или же клеток с признаками пролимфоцитов при их содержании менее 55% от общего количества лимфоцитов [1]). Нередко в мазках ПК больных ХЛЛ регистрируют так называемые клетки лейколиза (тени Боткина — Гумпрехта). Их появление, вероятно, обусловлено хрупкостью мембран лейкоэмических клеток, что приводит к их разрушению при приготовлении мазков.

КМ при ХЛЛ, по данным цитологического исследования, обычно гиперклеточный. Заключение о характере патологического процесса при изучении мазков из пунктатов КМ следует давать с известной долей осторожности, так как при этом могут быть выявлены клетки из очаговых лимфоидных инфильтратов, отмечаемых в норме и при ряде заболеваний, которые по цитоморфологическим признакам не отличаются от клеток при ХЛЛ [25]. В связи с этим наряду с исследованием пунктатов КМ у больных ХЛЛ рекомендуется проводить гистологическое изучение трепанобиоптатов КМ. По результатам изучения гистологических срезов выделяют следующие типы инфильтрации КМ лимфоидными клетками при ХЛЛ: нодулярный (очаговый), интерстициальный, смешанный (нодулярный и интерстициальный) и диффузный. Последний тип ассоциирован с плохим прогнозом [26]. Характер поражения КМ коррелирует с клинической стадией заболевания и выживаемостью больных. В ЛУ нормальная цитоархитектоника сменяется диффузной инфильтрацией малыми лимфоцитами, идентичными таковым в КМ.

Диагноз ЛМЛ устанавливают при наличии лимфаденопатии, спленомегалии, цитопении и характерных для ХЛЛ гистоморфологических и иммунофенотипических признаков при условии, что субстратные (лейкоэмические) лимфоидные клетки отсутствуют в ПК и КМ. У больных ЛМЛ при цитологическом исследовании в мазках ПК и стернального пунктата КМ не выявляют очаговые или очагово-диффузные инфильтраты из лимфоидных клеток. Биопсия ЛУ является обязательной для установления диагноза ЛМЛ [27]. При отсутствии лимфаденопатии, спленомегалии, цитопении и при условии, что содержание В-лимфоцитов в ПК не превышает $5 \cdot 10^9/\text{л}$, процесс определяется как моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВЛ). Согласно результатам иммунофенотипирования, МВЛ представляет собой ХЛЛ-подобную патологию (в 75% случаев), атипичный ХЛЛ с CD5-отрицательными клетками [28]. МВЛ подразделяют на две группы в зависимости от абсолютного содержания В-лимфоцитов в ПК ($<$ или $\geq 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$). МВЛ с низким содержанием В-лимфоцитов связывают с возрастными изменениями кроветворения и/или хронической антигенной стимуляцией.

МВЛ с высоким содержанием В-лимфоцитов рассматривают как предопухоловое состояние, которое может предшествовать развитию В-клеточного ХЛЛ [1]. Сегодня в связи с применением новых терапевтических средств особое значение приобретает дифференциальная диагностика ХЛЛ и ряда других форм лимфолиферативных заболеваний (таких как В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз), неходжкинской лимфомы в фазе лейкоэмизации (фолликулярная лимфома, лимфома из клеток мантийной зоны, лимфома маргинальной зоны селезенки и т.д.).

При выявлении в ПК и КМ высокого содержания лимфоцитов в обязательном порядке проводят их иммунофенотипирование. Для этого используются высокочувствительные методы иммуноцитологии или проточной цитометрии с применением панели моноклональных антител (МкАт) к поверхностным дифференцировочным антигенам. На поверхностных мембранах клеток ПК и КМ при ХЛЛ отмечают экспрессию антигенов CD19, CD20, CD79a, специфических для В-лимфоцитов [17]. На поверхностных мембранах лейкоэмических клеток, как правило, выявляют IgM, реже — IgM и IgD и крайне редко — IgD. Реакции при выявлении поверхностных иммуноглобулинов при ХЛЛ выражены слабее, чем на нормальных В-лимфоцитах ПК. На мембранах клеток циркулирующей в ПК моноклональной популяции определяется только один тип легких цепей иммуноглобулинов — κ или λ . В части случаев ХЛЛ тяжелые и легкие цепи иммуноглобулинов того же класса (подтипа) могут выявляться и в цитоплазме клеток.

У подавляющего большинства больных ХЛЛ определяется антиген CD23 — маркер активированных В-клеток. Важнейшим иммунофенотипическим признаком В-клеток при ХЛЛ является наличие на поверхностных мембранах антигена CD5, обычно экспрессирующегося на Т-клетках и считающегося их специфическим маркером. Однако установлено, что и в норме небольшая часть В-лимфоцитов ПК экспрессирует этот антиген [15]. У 7–20% больных ХЛЛ на поверхностных мембранах клеток не выявляют экспрессию антигена CD5. У данной категории пациентов чаще отмечают более выраженную экспрессию тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов на поверхностных мембранах клеток и диагностируют изолированную спленомегалию. Клиническое течение и медиана выживаемости больных с данным подтипом заболевания практически не отличаются от таковых у обычных наблюдаемых.

На поверхностных мембранах субстратных клеток ХЛЛ определяют экспрессию антигена CD43 и у некоторых больных более высокую, чем в норме, экспрессию белка BCL-2 [29]. Более детально биологическое значение белков семейства BCL-2 рассматривается в разделе «Лечение ХЛЛ». Положительную реакцию при иммуноцитохимическом выявлении антигена CD38 у больных ХЛЛ отмечают при отсут-

ствии мутаций генов вариабельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов (*IGH*) [30]. Одновременное определение экспрессии антигена CD23 и циклина D1 используют в дифференциальной диагностике ХЛЛ и лимфомы из клеток мантийной зоны в фазе лейкемизации [15]. Однако клетки при ХЛЛ в некоторых случаях могут быть CD23-отрицательными, а при лимфомах из клеток мантийной зоны может проявляться экспрессия CD23. У больных ХЛЛ соответственно в 26,7 и 20% случаев отмечают экспрессию миеломоноцитарных антигенов CD11c и CD11b [25]. CD11c-положительные клетки чаще выявляют у больных ХЛЛ с коротким временем удвоения количества лимфоцитов в ПК (< 12 мес), а CD11b-положительные лимфоциты чаще регистрируют у больных с большим количеством вовлеченных в патологический процесс органов. Не исключено, что более агрессивное течение заболевания при наличии на поверхностных мембранах клеток CD11b обусловлено функциями молекулы адгезии, участвующей в рециркуляции лимфоцитов. Почти у 50% больных ХЛЛ на лимфоидных клетках отмечают экспрессию активационного антигена CD25, считающегося маркером клеток при волосатоклеточном лейкозе [25]. Наличие CD25-положительных клеток ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания. Лимфоидные клетки больных ХЛЛ также экспрессируют антиген CD200 (мембранный гликопротеин OX-2), имеющий значение при дифференциальной диагностике с лимфомой из клеток мантийной зоны [31]. Кроме того, у 95% больных ХЛЛ на лимфоидных клетках отмечают экспрессию онкоэмбрионального антигена ROR1 [32]. Авторы работы показали, что для больных с высоким уровнем экспрессии ROR1 характерны значительно меньшие значения медианы выживаемости по сравнению с больными, имеющими низкий уровень ROR1.

Считают, что гетерогенность клинических проявлений при ХЛЛ обусловлена также генетическими и эпигенетическими изменениями в субстратных клетках. Внедрение метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), позволяющего исследовать интерфазные ядра, дало возможность уточнить частоту наиболее распространенных хромосомных аномалий. Как оказалось, около 80% больных ХЛЛ имеют по крайней мере одну из четырех наиболее часто встречающихся перестроек хромосом, а именно делецию длинного плеча в хромосомах 13 и 11 — *del*(13q) и *del*(11q), короткого плеча в хромосоме 17 — *del*(17p), или трисомию 12 [33]. Наиболее распространенной хромосомной аберрацией, которая выявляется у > 50% больных, является *del*(13q); она обычно ассоциируется с благоприятным прогнозом. В участке 13q14 находится кластер *DLEU2-mir-15-16*, который регулирует экспрессию белков, ингибирующих апоптоз или обеспечивающих прохождение клеточного цикла [34]. Следующими по частоте являются трисомия 12 и *del*(11q) (18 и 16% соответственно). Трисомия 12 коррелиру-

ет с атипическими морфологическими вариантами ХЛЛ с повышенным содержанием пролимфоцитов и связана с промежуточным прогнозом. Делецию 11q, как правило, отмечают у больных более молодого возраста, она ассоциируется с изменениями гена *ATM* (его белковый продукт участвует в репарации повреждений ДНК), быстрым прогрессированием заболевания и плохим прогнозом. С неблагоприятным прогнозом также ассоциируется *del*(17p), которая встречается у 7% больных ХЛЛ. Эта делеция приводит к потере опухолевого гена-супрессора *TP53*. Как известно, активация белка p53 способствует остановке клеточного цикла или инициации апоптоза [35]. Интересно, что в лимфоидных клетках больных ХЛЛ, в отличие от больных неходжкинской злокачественной лимфомой мантийной зоны, никогда не отмечают транслокацию t(11;14) (q13; q32) или другие хромосомные аномалии, которые усиливают экспрессию гена циклина D1.

При ХЛЛ, помимо упомянутых хромосомных аберраций, выявляют также ряд соматических мутаций генов, определяемых на основе анализа полимеразной цепной реакции или с использованием современных геномных технологий. Наибольшее значение с точки зрения клинических проявлений заболевания имеют мутации вариабельных участков генов *IGH*, которые выявляют в лейкоэмических клетках 50–60% больных ХЛЛ. В этой группе пациентов, за исключением небольшой когорты с мутациями *IGH3-21*, прогноз значительно лучше, чем у больных, клетки которых экспрессируют немутированные гены *IGH* [36]. Отсутствие мутаций в генах *IGH* ассоциируется с экспрессией антигена CD38, белка ZAP-70 и такими неблагоприятными в прогностическом плане аномалиями, как *del*(17p) и *del*(11q23) [37]. Медиана выживаемости в этой группе больных составила 5 лет и 5 мес, а пациенты с мутациями *IGH* и отсутствием экспрессии на поверхностных мембранах CD38 и ZAP-70 были живы при наблюдении в течение 13 лет [37]. На основании результатов данного и подобных исследований [38, 39] предложено использовать иммуноцитохимическое определение антигена CD38 и белка ZAP-70 в качестве «суррогатных» прогностических маркеров. Используя геномную технологию и 538 образцов лейкоэмических клеток первичных больных ХЛЛ, D.A. Landau и соавторы [40] обнаружили так называемые драйверные мутации 44 генов, включая *SF3B1* (21% больных), *ATM* (15%), *TP53* (7%), *NOTCH1* (6%) и *BIRC3* (4%). Наличие мутаций *SF3B1* или *TP53* ассоциировано со снижением медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания.

Что касается эпигенетических изменений, то нарушения функционирования микроРНК при патологии были впервые показаны для В-клеточного ХЛЛ [41]. Так, примерно у 68% больных ХЛЛ отмечена делеция или снижение экспрессии *mir-15a* и *mir-16-1*, мишенями которых являются гены

BCL-2 и *MCL-1*, кодирующие белки семейства BCL-2 с антиапоптотическим действием [42]. Более агрессивное течение заболевания регистрируют у больных ХЛЛ с гиперэкспрессией *mir-155* [43].

Полезным в плане уточнения диагноза является определение в сыворотке крови больных ХЛЛ β_2 -микроглобулина (β_2 М) и тимидинкиназы (ТК). Повышенный уровень β_2 М ($> 3,5$ мг/л) или ТК (> 5 Ед/л), выявляемый радиоиммунными методами, отмечали у пациентов с большой массой неопластических клеток и выраженной инфильтрацией КМ лимфоцитами [44]. Высокое содержание сывороточных ТК и растворимого антигена CD23, регистрируемое на ранней стадии ХЛЛ, указывает на возможность быстрого прогрессирования заболевания [45].

В настоящее время сотрудниками Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого создана электронная база данных, включающая сведения примерно о 40 тыс. жителей Украины, которые с 1986 г. по настоящее время обследовались в Референтной лаборатории по подозрению на наличие тех или иных форм гемобластозов. Согласно информации, имеющейся в базе за 1996–2016 гг., в результате комплексных лабораторных исследований диагноз ХЛЛ был установлен у 4042 больных при соотношении заболевших мужчин и женщин 1,6: 1. Морфологические и иммунотипические особенности субстратных клеток ХЛЛ представлены на рис. 1 и 2.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХЛЛ

У многих пациентов на момент установления диагноза болезнь протекает бессимптомно. В то же время ХЛЛ является прогрессирующим заболеванием, которое в большинстве случаев требует терапевтического вмешательства. По отношению к больным ХЛЛ с ранней стадией заболевания целесообразно использовать тактику «наблюдения и ожидания». Общая выживаемость (ОВ) пациентов после проявления основных симптомов составляет от 18 мес до 6 лет с ожидаемой 10-летней выживаемостью 22,5% [46]. Целью лечения больных ХЛЛ является повышение ОВ и ВБП при минимальном уровне токсичности. Эффект лечения зависит от индивидуальной чувствительности лейкоцитарных клеток и токсичности терапии. Сопутствующие заболевания также имеют большое значение. Примерно у 80% больных с ХЛЛ во время и после курса лечения отмечается развитие бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, а летальность от инфекционных осложнений может достигать 50–60% [47]. Выбор терапии и время начала лечения зависят от клинической стадии заболевания, возраста больного, наличия факторов неблагоприятного прогноза, сопутствующей патологии. С учетом этих факторов принято выделять несколько категорий пациентов с ХЛЛ: больные с ранними стадиями без признаков прогрессирования заболевания; боль-

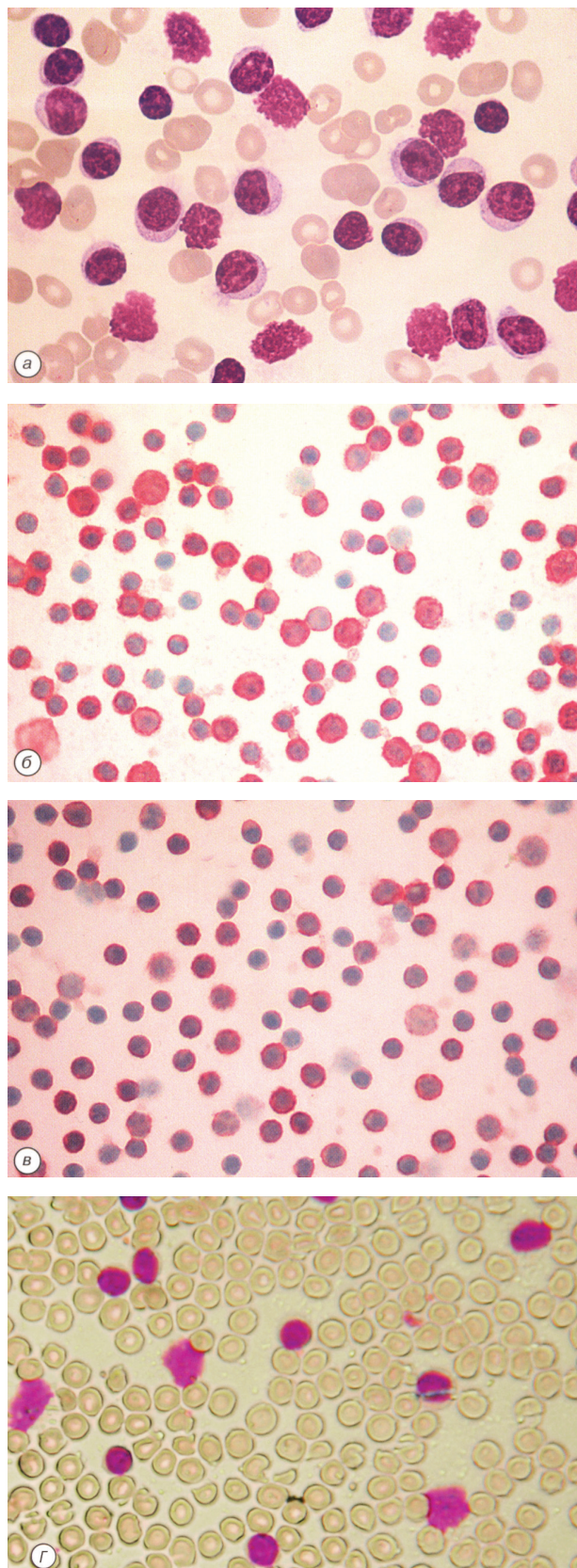


Рис. 1. Морфологические и иммунотипические особенности субстратных клеток ХЛЛ: *а* — мономорфная популяция малых лимфоцитов в мазках ПК, $\times 900$; *б* — выраженная экспрессия антигена CD19, $\times 900$; *в* — выраженная экспрессия антигена CD23, $\times 900$; *з* — лизированные клетки (тени Боткина — Гумпрехта), $\times 900$. Микрофото из архива профессора Д.Ф. Глузмана

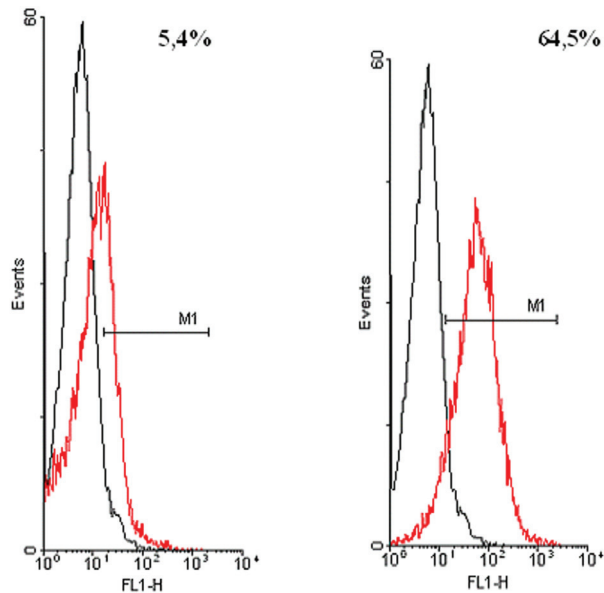


Рис. 2. Популяция CD38-положительных клеток ПК. Представлены цитограммы двух больных, полученные с помощью цитофлуориметрии с FITC-конъюгированными анти-CD38 МкАт (процент позитивных клеток указан за вычетом изотипического контроля)

ные молодого возраста с распространенными стадиями заболевания без наличия тяжелой сопутствующей патологии; больные пожилого или молодого возраста с распространенными стадиями заболевания и наличием тяжелой сопутствующей патологии; больные группы высокого риска [48]. К последней категории принято относить больных с делецией 17p или мутациями гена *TP53* при наличии показаний к началу терапии; больных, рефрактерных к флударабину (частичная ремиссия не достигается, рецидив в течение 6 мес от последнего введения препарата); случаи прогрессии на фоне лечения или рецидива, развившегося в течение 24 мес от начала терапии [49]. Особо следует отметить, что наличие у больного делеции 17p или мутаций *TP53*, как правило, ассоциировано с резистентностью к большинству применяемых при ХЛЛ препаратов, действие которых реализуется через индукцию p53-зависимого апоптоза [50].

Примерно треть больных ХЛЛ не требуют терапевтического вмешательства и умирают от причин, не связанных с заболеванием; еще у трети больных вялотекущий ХЛЛ впоследствии прогрессирует; и, наконец, у трети с самого начала заболевание характеризуется агрессивным течением и требует немедленной терапии [51]. Показанием к началу лечения является наличие у больного III–IV стадий по классификации Rai или B–C стадий по классификации Binet (см. табл. 1, 2). При назначении терапии необходимо учитывать следующие клинико-лабораторные критерии:

- признаки поражения КМ с развитием анемии и/или тромбоцитопении;
- наличие массивной (выступающей ниже 6 см из-под левой реберной дуги) спленомегалии;

- наличие массивного увеличения ЛУ (более 10 см в диаметре) и/или лимфаденопатии;
- прогрессирующий лимфоцитоз с повышением более чем на 50% в течение 2 мес или при времени удвоения количества лимфоцитов менее 6 мес;
- наличие аутоиммунной анемии и/или тромбоцитопении с недостаточным ответом на применение глюкокортикостероидов или другой терапии;
- наличие интоксикационного синдрома: немотивированное уменьшение массы тела до 10% или более в течение 6 мес; лихорадка выше 38,9 °C на протяжении 2 нед или более без наличия признаков инфекции; ночное повышенное потоотделение в течение более 1 мес без наличия признаков инфекции;
- абсолютный уровень лимфоцитов не является ключевым показателем для начала лечения [52].

Главные этапы становления принципов терапии ХЛЛ, которые начали активно разрабатываться, начиная с середины прошлого столетия, детально описаны в монографии [20]. Первым из новых подходов к лечению больных ХЛЛ стало использование стероидных гормонов. Синтез хлорамбуцила и других алкилирующих препаратов, включая циклофосфамид, и их отчетливый лечебный эффект в отношении ХЛЛ стали следующим важным шагом развития химиотерапии ХЛЛ. После разработки и введения в клиническую практику аналогов пуриновых нуклеозидов, в частности флударабина фосфата, подходы к химиотерапии ХЛЛ радикально изменились. С помощью флударабина и его комбинаций с другими препаратами удалось значительно увеличить число и продолжительность (более 3–4 лет) полных ремиссий. Развитие генно-инженерных технологий способствовало созданию принципиально новых классов противоопухолевых средств. Одними из наиболее успешных среди них оказались МкАт. Введение в клиническую практику препарата ритуксимаб (анти-CD20 МкАт) существенно изменило результаты лечения больных ХЛЛ. Клинические испытания новых МкАт против CD20 (офатумумаб, обинутузумаб, велтузумаб) или против CD52 (алемтузумаб) подтвердили, что наиболее оправданными в лечении ХЛЛ являются химиоиммунотерапевтические режимы [48, 49, 53]. Появление химиоиммунотерапии создало предпосылки для перехода от паллиативного лечения ХЛЛ к терапии, которая приводит к эрадикации минимальной остаточной болезни. Так, для пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших терапию, стандартом считается сочетание флударабина, циклофосфамида и ритуксимаба (FCR). Такое лечение позволяет получить общий ответ у 95% первичных больных ХЛЛ; полная ремиссия отмечена у 70% пациентов [54]. Схема FCR оказалась не менее эффективной у больных, рефрактерных к предыдущей комбинированной терапии.

Достигнутый в последние десятилетия прогресс в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза ХЛЛ, позволил выявить ряд кле-

точных белков, которые могут служить перспективными мишенями для таргетной терапии. Далее мы более детально остановимся на анализе результатов доклинических и клинических исследований ряда низкомолекулярных антилейкемических препаратов, которые получили рекомендации для использования в клинической практике.

Ингибиторы белков семейства BCL-2. Ген *BCL-2* (*B Cell Lymphoma/Leukemia 2*) был идентифицирован Y. Tsujimoto и сотрудниками [55], которые занимались исследованием хромосомной транслокации t(14;18), часто встречающейся у больных фолликулярной лимфомой или лейкозами. Как оказалось, в результате указанной транслокации происходит перемещение гена *BCL-2* с 18-й хромосомы под контроль энхансера гена тяжелой цепи иммуноглобулинов (IgH), который находится на 14-й хромосоме. Важно отметить, что уровень экспрессии мРНК *BCL-2* в лимфомных клетках с транслокацией t(14;18) значительно превышал таковой в нормальных В-лимфоцитах. В 1988 г., благодаря исследованиям группы австралийских ученых [56], удалось выяснить биологическую функцию белка *BCL-2* и его роль в онкогенезе. Оказалось, что инфицированные ретровирусным *BCL-2*-содержащим вектором клетки лимфоидной и миелоидной линий, рост которых зависел от присутствия интерлейкина-3, выживали в условиях дефицита этого цитокина, тогда как все неинфицированные клетки неизбежно погибали. Это позволило авторам предположить, что *BCL-2* обеспечивает сигнал для поддержания жизнеспособности клеток и тем самым может способствовать злокачественной трансформации, позволяя клону сохраняться до тех пор, пока не активируются другие онкогены. В последующих экспериментах показано, что *BCL-2* предотвращает гибель клеток *in vitro* не только в условиях дефицита рост-стимулирующих факторов, но и при воздействии цитотоксических агентов [57]. Данные открытия положили начало изучению нового класса клеточных регуляторов, которые в большей степени стимулируют выживание, чем пролиферацию. Позже выявлено еще несколько белков со структурой и функциями, схожими с *BCL-2* [58–60]. В результате установилось представление о существовании семейства *BCL-2*-подобных белков, которое на сегодняшний день насчитывает более 20 членов. Помимо прочих физиологических функций [61], все белки семейства *BCL-2* так или иначе участвуют в регуляции апоптоза. В настоящее время устойчивость к апоптозу, вызванная в том числе антиапоптотическими белками семейства *BCL-2*, рассматривается как один из ключевых отличительных признаков трансформированной клетки [62]. Поскольку повышенная экспрессия *BCL-2* и подобных ему белков характерна не только для онкогематологических заболеваний, но и ряда солидных новообразований [63], указанные белки (как, впрочем, и кодирующие их гены) представляют значи-

тельный интерес как потенциальные мишени для противоопухолевой таргетной терапии.

Как известно, участие *BCL-2*-подобных белков в апоптозе связано с их способностью регулировать целостность наружной митохондриальной мембраны (НММ). В частности, пермеабиллизация НММ приводит к высвобождению из митохондрий апоптогенных факторов, таких как цитохром *c*, Smac/DIABLO и др. После попадания в цитозоль эти факторы активируют каспазы, которые, в свою очередь, гидролизуют внутриклеточные субстраты, ответственные за поддержание жизнеспособности клетки, что в конечном итоге приводит к ее гибели [64]. Расшифровка механизмов анти- и проапоптотического действия белков семейства *BCL-2*, а также их участия в онкогенезе позволила начать разработку таргетных противоопухолевых препаратов, направленных против этого семейства биорегуляторов. Одним из перспективных направлений подобных исследований стало создание и тестирование так называемых ВНЗ-миметиков — нового класса малых молекул или модифицированных пептидов, имитирующих действие проапоптотических белков семейства *BCL-2*. Основной принцип действия ВНЗ-миметиков основан на встраивании их ВНЗ-мотивов в гидрофобный участок антиапоптотических *BCL-2*-подобных белков, что приводит к ингибированию функциональной активности последних и, как правило, индукции апоптоза. Первым из ВНЗ-миметиков был получен АВТ-737 [65]. Оказалось, что этот агент способен вызывать гибель клеток фолликулярной лимфомы (*ex vivo*) и мелко-клеточного рака легкого (*in vitro* и *in vivo*). Вследствие плохой растворимости препарата АВТ-737 разработан его аналог — АВТ-263 (также известный как навитоклак), пригодный для перорального приема [66]. Авторы показали, что навитоклак с высоким сродством связывается с белками *BCL-2* и *BCL-X_L* и с более низким сродством — с *BCL-W*. Указанный препарат показал высокую противоопухолевую активность в доклинических исследованиях, что послужило основанием для его последующего тестирования в клинике. Результаты I и II фазы клинических испытаний навитоклакса свидетельствовали о его эффективности как в монорежиме, так и в комбинации, особенно при его применении у больных ХЛЛ в качестве терапии первой линии в сочетании с ритуксимабом [67]. Вместе с тем лечение навитоклаком сопровождалось дозозависимой тромбоцитопенией, особенно в условиях монорежима, что послужило причиной для прекращения дальнейших испытаний препарата. Поскольку развитие выраженной тромбоцитопении у больных, получавших навитоклак, связывают со способностью препарата ингибировать *BCL-X_L* в циркулирующих тромбоцитах [68], стратегия создания ВНЗ-миметиков была изменена. Особенностью новых синтезируемых агентов стало их направленное действие в отношении только какого-либо одного

из антиапоптотических BCL-2-подобных белков. Получена серия препаратов, способных избирательно ингибировать функциональную активность BCL-2 (ABT-199, BCL201), BCL-X_L (WENI-539, A-1155463, A-1331852) или MCL1 (UMI-77, S63845, AMG176).

Первым ВНЗ-миметиком, который с высокой аффинностью ($K_i < 0,01$ нмоль/л) связывался с BCL-2, был ABT-199 (также известный как венетоклакс). Вызванное этим препаратом стойкое ингибирование BCL-2 приводило к индукции ВАХ/ВАК-зависимого апоптоза в перевиваемых линиях лимфомных и лейкоэмических клеток, причем наибольшая чувствительность к препарату была выявлена в клетках с амплификацией гена BCL-2 или транслокацией t(14;18) [69]. При этом у трех больных с рефрактерным ХЛЛ, однократно получивших ABT-199, отмечался быстрый лизис лейкоэмических клеток (за 24 ч). Примечательно, что прием большими венетоклакса, в отличие от навитоклакса, вызывал минимальное действие на содержание циркулирующих тромбоцитов [69].

Изучению показателей эффективности и токсичности применения венетоклакса как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами были посвящены многочисленные клинические исследования [70–72]. В результате показано, что основными дозозависимыми токсическими эффектами навитоклакса являются умеренная диарея (у 52% пациентов), инфекции верхних дыхательных путей (у 48%), тошнота (у 47%) и нейтропения III–IV степени тяжести (у 41%) [72]. Принимая во внимание отчетливый лечебный эффект и приемлемый профиль безопасности, в 2016 г. венетоклакс зарегистрирован Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для терапии пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ХЛЛ. Обнадёживающие результаты получены при клинических испытаниях венетоклакса и подобных ему ингибиторов BCL-2, продолжающихся до настоящего времени, у больных с другими формами онкогематологических заболеваний [73, 74].

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (Bcr tyrosine kinase — ВТК) и PI3K киназ. Ключевыми составляющими патогенеза ХЛЛ является инициация сигнальных путей, опосредуемых В-клеточным рецептором (BCR), а также взаимодействие лейкоэмических клеток с их микроокружением [75, 76]. При этом важную роль в регуляции пролиферации и поддержании жизнеспособности субстратных клеток ХЛЛ играет активация ВТК [77], которая может происходить с помощью зависимых или независимых от лиганда BCR механизмов. Как известно, BCR представляет собой мультибелковый комплекс, в котором молекула мембранного иммуноглобулина нековалентно связана с гетеродимерами CD79a/CD79b. После связывания BCR с антигеном происходит образование так называемой

BCR-сигналысомы, которая состоит из LYN, SYK и ВТК тирозинкиназ, фосфолипазы C γ 2 (PLC γ 2) и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Фосфорилирование BCR-сигналысомы приводит к активации ВТК- и PI3K/АКТ-зависимых сигнальных путей [75]. После активации ВТК фосфорилирует PLC γ 2, используя адапторный белок BLNK. Это приводит к дальнейшей передаче регуляторного сигнала через протеинкиназы MAPK и PKC β , а также активации фактора транскрипции NF- κ B, регулирующих пролиферацию клеток. В гематopoэтических клетках из 4 существующих изоформ PI3K I класса преобладает PI3K δ . Эта киназа представляет собой гетеродимер, состоящий из регуляторной (p85 δ) и каталитической (p110 δ) субъединиц; важно, что ферментативная активность p110 δ в клетках ХЛЛ выше, чем в В-лимфоцитах [78]. После активации PI3K компонентами сигналысомы происходит реакция катализа, и фосфатидилинозитол-бифосфат (PIP2) превращается в фосфатидилинозитол-трифосфат (PIP3), который, в свою очередь, активирует АКТ-зависимый сигнальный путь. Последующее фосфорилирование АКТ-киназой проапоптотических белков Bad и FOXO3a приводит к ингибированию апоптоза и тем самым способствует выживанию клеток. Помимо активации в ответ на связывание BCR с антигеном, ВТК- и PI3K-опосредуемые сигнальные каскады в клетках ХЛЛ могут включаться в результате взаимодействия последних с их микроокружением (через интегрины, рецепторы CD40 или CXCR4/5). Кроме того, межклеточные взаимодействия ХЛЛ с Т-лимфоцитами, стромальными клетками КМ, фолликулярными дендритными клетками и другими компонентами микроокружения обеспечивают адгезию и миграцию лейкоэмических клеток.

Доклинические и клинические исследования показали, что ингибирование ВТК или PI3K является эффективной терапевтической стратегией при лечении ХЛЛ. Эффективность ингибиторов ВТК или PI3K при этом заболевании обеспечивается блокированием передачи регуляторных сигналов как от BCR, так и от компонентов микроокружения лейкоэмических клеток. Первое сообщение о получении серии низкомолекулярных ингибиторов ВТК появилось в 2007 г. [79]. Авторы показали, что обработка В-клеточной линии Ramos одним из синтезированных ими соединений (названным позднее PCI-32765), которое необратимо связывается с ВТК, вызывает существенное ингибирование ее ферментативной активности *in vitro* ($IC_{50} = 0,014$ мкмоль/л). В последующих доклинических исследованиях было установлено, что PCI-32765 (также известный как ибрутиниб) ингибирует пролиферацию и индуцирует каспазозависимый апоптоз субстратных клеток ХЛЛ *ex vivo* [80]. После обработки клеток PCI-32765 отмечалось снижение экспрессии компонентов BCR-активируемых сигнальных путей (ERK, NF- κ B и АКТ), отвечающих

за пролиферацию и выживание клеток. При этом РС1-32765 оказывал значительно более выраженное цитотоксическое действие на клетки ХЛЛ по сравнению с В-лимфоцитами; Т-лимфоциты оказались нечувствительны к этому препарату [80]. В последние годы проведены клинические испытания ибрутиниба [81–84], результаты которых послужили основанием для одобрения препарата FDA для лечения больных ХЛЛ. К наиболее частым побочным эффектам терапии ибрутинибом следует отнести диарею, инфекции, артралгию (все I–II степени), а также нейтропению III–IV степени тяжести, которая развивалась у 15–20% больных. Интересна рекомендация авторов статьи [85], предлагающих рассматривать применение ибрутиниба в качестве «мостика» для молодых пациентов с ХЛЛ, у которых планируется выполнение трансплантации аллогенного КМ.

Среди ингибиторов PI3K наибольшее развитие получили низкомолекулярные соединения, специфически блокирующие активность p110 δ . Одно из таких соединений, CAL-101 (GS-1101; впоследствии названное иделалисибом), оказалось мощным индуктором апоптоза трансформированных лимфоидных клеток из ПК больных ХЛЛ, но не нормальных В- или Т-лимфоцитов *in vitro* и *ex vivo* [78]. Важно отметить, что цитотоксические эффекты зависели от дозы препарата и времени экспозиции, а также, в отличие от флударабина, не зависели от наличия у больных ХЛЛ делеции 17p или мутаций генов *IGVH*. Кроме того, CAL-101 вызвал гибель трансформированных лимфоидных клеток даже в условиях их совместного культивирования со стромальными клетками, которые, как известно, способствуют выживанию субстратных клеток ХЛЛ в КМ и ЛУ. В более позднем исследовании [86] показано, что CAL-101 способен ингибировать миграцию трансформированных лимфоидных клеток к стромальным клеткам через подавление продукции последними определенных хемокинов. Новым аспектом в механизмах антилейкемического действия препарата CAL-101 оказалась его способность повышать чувствительность трансформированных лимфоидных клеток (при совместном культивировании со стромальными клетками) к флударабину, бендамустину и дексаметазону [86]. В клинических исследованиях препарат вначале оценивали в режиме монотерапии у больных ХЛЛ, ранее получавших лечение [87]. Показано, что иделалисиб можно безопасно применять перорально на протяжении более чем 3 лет. Препарат оказывал антилейкемическое действие у пациентов с ХЛЛ: ответ был получен у 26% больных к 11-му месяцу терапии; у 81,5% пациентов отмечалось уменьшение ЛУ более чем на 50%. К частым токсическим эффектам III–IV степени относились пневмония (у 20% больных), фебрильная нейтропения (11%) и диарея (у 6%). У части больных отмечалось повышение активности сывороточных трансаминаз в отсутствие гепатотоксичности (трансаминит). Лимфо-

цитоз достигал максимума в первые 8 нед терапии, а затем снижался, но сохранялся выше исходного уровня на протяжении длительного периода [87]. Иделалисиб успешно прошел II фазу клинических испытаний, в которых исследовалось его сочетание с ритуксимабом [88]. Общая частота ответов у пациентов пожилого возраста составила 97%, включая 19% полных ответов; показатель ВБП через 36 мес после начала терапии достиг 83%. При этом трансаминит отмечался у 67% больных (из них 23% III–IV степени). Клиническая активность и приемлемая токсичность иделалисиба были подтверждены в рандомизированном исследовании III фазы [89]. Комбинацию иделалисиб + ритуксимаб сравнивали с ритуксимаб + плацебо. Общая частота ответа для комбинации иделалисиба и ритуксимаба составляла 81%, тогда как аналогичный показатель для ритуксимаба — 13% ($p < 0,001$). Пациенты, получавшие иделалисиб + ритуксимаб, показали значительно более длительный период ВБП (10,7 мес) по сравнению с больными, которые получали ритуксимаб + плацебо (5,5 мес; $p < 0,001$). ОВ была также выше для иделалисиба и ритуксимаба, чем для ритуксимаба в режиме монотерапии [89]. Следует отметить, комбинация иделалисиба с ритуксимабом значительно уменьшает развитие персистирующего лимфоцитоза. Последующее рандомизированное исследование III фазы продемонстрировало улучшение показателя ВБП у больных, получавших иделалисиб в сочетании с офатумумабом, по сравнению с терапией одним офатумумабом (16,3 *versus* 8,0 мес) [90]. Разработаны специальные рекомендации и алгоритмы медикаментозного лечения, позволяющие минимизировать побочные эффекты иделалисиба [91]. В 2014 г. иделалисиб зарегистрирован FDA для сочетанного использования с ритуксимабом у больных ХЛЛ с рефрактерным и рецидивным течением заболевания или у пациентов с делецией 17p/мутациями *TP53*. Позднее этот препарат получил лицензию Европейского агентства лекарственных средств [92].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применяемый в настоящее время комплексный анализ клинико-лабораторных признаков ХЛЛ, основанный на использовании цитоморфологических, цитохимических, молекулярно-генетических методов и иммунотипирования, позволяет своевременно устанавливать диагноз и определять стадию заболевания, что обуславливает дальнейшую тактику лечения. Выделен ряд критериев, которые дают возможность с высокой степенью достоверности индивидуально прогнозировать клиническое течение заболевания и результаты лечения больных ХЛЛ. В последнее время разработан новый тип лекарственных средств, специфически блокирующих передачу регуляторных сигналов, которые способствуют пролиферации и поддержанию жизнеспособности трансформированных лимфоидных кле-

ток, а также обеспечивают их адгезию и миграцию. Доклинические и клинические исследования показали чрезвычайную чувствительность субстратных клеток ХЛЛ к синтетическим ВНЗ-миметикам и ингибиторам ВТК или Р13К киназ, участвующим в передаче ВСР-опосредуемых регуляторных сигналов. В отличие от химиотерапевтических средств, традиционно применяемых в лечении ХЛЛ, новые препараты, такие как навитоклак, ибрутиниб и иделалисиб, действуют избирательно. Вместе с тем вышеперечисленные низкомолекулярные ингибиторы ВСЛ-2, ВТК и Р13К не требуют внутривенного введения, в отличие от таргетных препаратов на основе МкАт. Таким образом, включение навитоклакса, ибрутинина и иделалисиба в схемы лечения больных ХЛЛ, которое соответствует требованиям эффективности и безопасности, обозначит новую стратегию фармакотерапии этой формы лейкоза, включая пациентов группы высокого риска.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. Adapted clinical evidence-proved guidance (revised). State Expertise Center of the Ministry of Health of Ukraine. 2016. 84 p. Available from: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_439_HLL/2016_439_AKN_HLL.pdf (in Ukrainian).
2. Mauro FR, Foa R, Giannarelli D, et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood* 1999; **94** (2): 448–54.
3. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood* 2015; **126**: 2265–73.
4. Ishibe N, Sgambati MT, Fontaine L, et al. Clinical characteristics of familial B-CLL in the National Cancer Institute Familial Registry. *Leuk Lymphoma* 2001; **42** (1–2): 99–108.
5. Pang JW, Cook LS, Schwartz SM, Weiss NS. Incidence of leukemia in Asian migrants to the United States and their descendents. *Cancer Causes Control* 2002; **13** (9): 791–5.
6. Schinasi LH, De Roos AJ, Ray RM, et al. Insecticide exposure and farm history in relation to risk of lymphomas and leukemias in the Women's Health Initiative observational study cohort. *Ann Epidemiol* 2015; **25** (11): 803–10.
7. Gluzman DF, Abramenko IV, Machilo VM. Large granular lymphocyte leukemia in Chernobyl clean-up workers. *Exp Oncol* 2000; **22** (1–2): 84–5.
8. Richardson DB, Wing S, Schroeder J, et al. Ionizing radiation and chronic lymphocytic leukemia. *Environ Health Perspect* 2005; **113** (1): 1–5.
9. Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Fleming DA, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and radiation: findings among workers at five US nuclear facilities and a review of the recent literature. *Br J Haematol* 2007; **139** (5): 799–808.
10. Zablotska LB, Bazyka D, Lubin JH, et al. Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among Chernobyl cleanup workers. *Environ Health Perspect* 2013; **121** (1): 59–65.
11. Philchenkov AA. Molecular epidemiological markers of radiation-induced hematologic malignancies. *Radiats Biol Radioecol* 2016; **56** (6): 570–82 (in Russian).
12. Finch SC, Dyagil I, Reiss RF, et al. Clinical characteristics of chronic lymphocytic leukemia occurring in Chernobyl cleanup workers. *Hematol Oncol* 2017; **35** (2): 215–24.
13. Royle JA, Baade PD, Joske D, et al. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. *Br J Cancer* 2011; **105** (7): 1076–81.
14. Cheson BD, Vena DA, Barrett J, Freidlin B. Second malignancies as a consequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphoid leukemias. *J Clin Oncol* 1999; **17** (8): 2454–60.
15. Müller-Hermelink HK, Montserrat E, Catovsky D, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. In: WHO classification of tumour of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008: 179–82.
16. Hematology: Modern reference book. *Abdulkadyrov KM*, ed. Moscow: Eksmo; St Petersburg: Sova, 2004. 928 p. (in Russian).
17. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008; **112** (12): 4384–99.
18. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; **127** (20): 2375–90.
19. Hallek K, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; **111** (12): 5546–56.
20. Volkova MA. Chronic lymphocytic leukemia. In: *Clinical Oncohematology: Guide for Physicians*. Volkova MA, ed. Moscow: Medicine, 2001: 376–92 (in Russian).
21. Atlas. Neoplasms of the Lymphatic System. *Vorob'ev AI, Kremenetskaya AM*, eds. Moscow: Newdiamed, 2007. 294 p. (in Russian).
22. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; **46** (2): 219–34.
23. Binet JL, Leporrier M, Dighiero G, et al. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer* 1977; **40** (2): 855–64.
24. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2017; **3**: 16096.
25. Gluzman DF, Sklyarenko LM, Nadgornaya VA. Diagnosis in Oncohematology. Kyiv: Morion, 2011. 256 p. (in Russian).
26. Montserrat E, Rozman C. Bone marrow biopsy in chronic lymphocytic leukaemia: a study of 208 cases. *Haematologia (Budapest)* 1983; **16** (1–4): 73–9.
27. Nikitin EA, Hallek M, Baikov VV, et al. Russian clinical recommendations on diagnosis and management of chronic lymphocytic leukemia (version 2012). *Clin Oncohematol* 2013; **6** (1): 99–109 (in Russian).
28. Scarfò L, Ghia P. What does it mean I have a monoclonal B-cell lymphocytosis?: Recent insights and new challenges. *Semin Oncol* 2016; **43** (2): 201–8.
29. Bain BJ. *Leukemia Diagnosis*, 4th ed. London: Wiley-Blackwell, 2010. 377 p.
30. Schwarz J, Mikulenková D, Cermáková M, et al. Prognostic relevance of the FAB morphological criteria in chronic lymphocytic leukemia: correlations with IgVH gene mutational status and other prognostic markers. *Neoplasma* 2006; **53** (3): 219–25.
31. Alapat D, Coviello-Malle J, Owens R, et al. Diagnostic usefulness and prognostic impact of CD200 expression in lymphoid malignancies and plasma cell myeloma. *Am J Clin Pathol* 2012; **137** (1): 93–100.
32. Cui B, Ghia EM, Chen L, et al. High-level ROR1 associates with accelerated disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016; **128** (25): 2931–40.
33. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; **343** (26): 1910–6.
34. Klein U, Lia M, Crespo M, et al. The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell* 2010; **17** (1): 28–40.
35. Philchenkov AA. Apoptosis modulators. *Biomed Khim* 2003; **49** (4): 333–59 (in Russian).

36. **Tobin G, Rosenquist R.** Prognostic usage of V(H) gene mutation status and its surrogate markers and the role of antigen selection in chronic lymphocytic leukemia. *Med Oncol* 2005; **22** (3): 217–28.
37. **Morilla A, Gonzalez de Castro D, Del Giudice I, et al.** Combinations of ZAP-70, CD38 and IGHV mutational status as predictors of time to first treatment in CLL. *Leuk Lymphoma* 2008; **49** (11): 2108–15.
38. **Chen YH, Peterson LC, Dittmann D, et al.** Comparative analysis of flow cytometric techniques in assessment of ZAP-70 expression in relation to IgVH mutational status in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* 2007; **127** (2): 182–91.
39. **Siddon AJ, Rinder HM; Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists.** Pathology consultation on evaluating prognosis in incidental monoclonal lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* 2013; **139** (6): 708–12.
40. **Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, et al.** Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature* 2015; **526** (7574): 525–30.
41. **Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al.** Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; **99** (24): 15524–9.
42. **Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al.** miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; **102** (39): 13944–9.
43. **Cui B, Chen L, Zhang S, et al.** MicroRNA-155 influences B-cell receptor signaling and associates with aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014; **124** (4): 546–54.
44. **Hallek M, Wanders L, Ostwald M, et al.** Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk Lymphoma* 1996; **22** (5–6): 439–47.
45. **Sagatys EM, Zhang L.** Clinical and laboratory prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control* 2012; **19** (1): 18–25.
46. **Diehl LF, Karnell LH, Menck HR.** The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. The National Cancer Data Base report on age, gender, treatment, and outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1999; **86** (12): 2684–92.
47. **Wadhwa PD, Morrison VA.** Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006; **33** (2): 240–9.
48. **Kriachok IA.** Chronic lymphocytic leukemia: New in treatment. Approaches to the first-line treatment and their evolution. *Clin Oncol (Kyiv)* 2013; (3): 121–9 (in Russian).
49. **Nikitin EA, Sudarikov AB.** High-risk chronic lymphocytic leukemia: history, definition, diagnosis, and management. *Clin Oncohematol* 2013; **6** (1): 59–67 (in Russian).
50. **Zenz T, Benner A, Döhner H, Stilgenbauer S.** Chronic lymphocytic leukemia and treatment resistance in cancer: the role of the p53 pathway. *Cell Cycle* 2008; **7** (24): 3810–4.
51. **Dighiero G, Binet JL.** When and how to treat chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; **343** (24): 1799–801.
52. **Fiyas AT, Frenkel BI.** Chronic lymphocytic leukemia: Diagnosis and treatment. *J Grodno State Med Univer* 2011; (4): 93–7 (in Russian).
53. **Zagoskina TP.** Value of alemtuzumab in therapy of chronic lymphatic leukemia. *Bull Sib Branch Russ Acad Med Sci* 2011; **31** (2): 48–52 (in Russian).
54. **Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al.** Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; **23** (18): 4079–88.
55. **Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, et al.** Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. *Science* 1984; **226** (4678): 1097–9.
56. **Vaux DL, Cory S, Adams JM.** Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature* 1988; **335** (6189): 440–2.
57. **Strasser A, Harris AW, Cory S.** bcl-2 transgene inhibits T cell death and perturbs thymic self-censorship. *Cell* 1991; **67** (5): 889–99.
58. **Boise LH, González-García M, Postema CE, et al.** bcl-x, a bcl-2-related gene that functions as a dominant regulator of apoptotic cell death. *Cell* 1993; **74** (4): 597–608.
59. **Kozopas KM, Yang T, Buchan HL, et al.** MCL1, a gene expressed in programmed myeloid cell differentiation, has sequence similarity to BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; **90** (8): 3516–20.
60. **Gibson L, Holmgren SP, Huang DC, et al.** bcl-w, a novel member of the bcl-2 family, promotes cell survival. *Oncogene* 1996; **13** (4): 665–75.
61. **Gross A, Katz SG.** Non-apoptotic functions of BCL-2 family proteins. *Cell Death Differ* 2017; **24** (8): 1348–58.
62. **Hanahan D, Weinberg RA.** The hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011; **144** (5): 646–74.
63. **Abramenko IV, Philchenkov AA.** Prognostic value of apoptotic and proliferative indices in human solid tumors. *Oncology (Kyiv)* 2002; **4** (3): 165–70 (in Russian).
64. **Luna-Vargas MP, Chipuk JE.** The deadly landscape of proapoptotic BCL-2 proteins in the outer mitochondrial membrane. *FEBS J* 2016; **283** (14): 2676–89.
65. **Oltsersdorf T, Elmore SW, Shoemaker AR, et al.** An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours. *Nature* 2005; **435** (7042): 677–81.
66. **Tse C, Shoemaker AR, Adickes J, et al.** ABT-263: a potent and orally bioavailable Bcl-2 family inhibitor. *Cancer Res* 2008; **68** (9): 3421–8.
67. **Kipps TJ, Eradat H, Grosicki S, et al.** A phase 2 study of the BH3 mimetic BCL2 inhibitor navitoclax (ABT-263) with or without rituximab, in previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015; **56** (10): 2826–33.
68. **Mason KD, Carpinelli MR, Fletcher JI, et al.** Programmed nuclear cell death delimits platelet life span. *Cell* 2007; **128** (6): 1173–86.
69. **Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, et al.** ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med* 2013; **19** (2): 202–8.
70. **Jones JA, Mato AR, Coutre S, et al.** Preliminary results of a phase 2, open-label study of venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia relapsed after or refractory to ibrutinib or idelalisib therapy. *Blood* 2015; **126** (18): 715.
71. **Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al.** Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; **17** (6): 768–78.
72. **Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al.** Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016; **374** (4): 311–22.
73. **Philchenkov AA.** Apoptosis-reactivating agents for targeted anticancer therapy. *Biomed Khim* 2013; **59** (2): 119–43 (in Russian).
74. **Olin JL, Griffiths CL, Smith MB.** Venetoclax: A novel B-cell lymphoma-2 inhibitor for chronic lymphocytic leukemia and other hematologic malignancies. *J Oncol Pharm Pract* 2017 [Epub ahead of print].
75. **Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC.** The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood* 2012; **120** (6): 1175–84.
76. **Burger JA, Chiorazzi N.** B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Trends Immunol* 2013; **34** (12): 592–601.
77. **Woyach JA, Bojnik E, Ruppert AS, et al.** Bruton's tyrosine kinase (BTK) function is important to the development and expansion of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2014; **123** (8): 1207–13.
78. **Herman SE, Gordon AL, Wagner AJ, et al.** Phosphatidylinositol 3-kinase-delta inhibitor CAL-101 shows promising

preclinical activity in chronic lymphocytic leukemia by antagonizing intrinsic and extrinsic cellular survival signals. *Blood* 2010; **116** (12): 2078–88.

79. **Pan Z, Scheerens H, Li SJ, et al.** Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton's tyrosine kinase. *Chem Med Chem* 2007; **2** (1): 58–61.

80. **Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, et al.** Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood* 2011; **117** (23): 6287–96.

81. **Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al.** Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013; **31** (1): 88–94.

82. **Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al.** Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; **369** (1): 32–42.

83. **Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al.** Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015; **125** (16): 2497–50.

84. **O'Brien SM, Furman RR, Coutre SE, et al.** Five-year experience with single-agent ibrutinib in patients with previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. *Blood* 2016; **128** (16): 233.

85. **Sorokina TV, Goryacheva SR, Spirina VA, et al.** Experience with ibrutinib in patients with refractory and recurrent B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Med Council* 2017; (6): 132–8 (in Russian).

86. **Hoellenriegel J, Meadows SA, Sivina M, et al.** The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; **118** (13): 3603–12.

87. **Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, et al.** Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ , for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014; **123** (22): 3390–7.

88. **O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, et al.** A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015; **126** (25): 2686–94.

89. **Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al.** Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; **370** (11): 997–1007.

90. **Jones JA, Robak T, Brown JR, et al.** Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017; **4** (3): e114–26.

91. **Cheah CY, Fowler NH.** Idelalisib in the management of lymphoma. *Blood* 2016; **128** (3): 331–6.

92. European Medicines Agency. EMA reviews cancer medicine Zydelig. 11 March 2016 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/03/WC500203235.pdf).

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND THERAPY

A.A. Philchenkov, L.M. Sklyarenko

Summary. *Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most prevalent lymphoproliferative disorder in adults in Europe and North America. The up-to-date complex analysis of clinical and laboratory features of CLL allows for timely diagnosis and staging of the disease. Several criteria for individual prognosis of the clinical course and disease outcome have been recently delineated. Pre-clinical studies and clinical trials demonstrated the utmost sensitivity of the malignant lymphoid cells in CLL to a novel class of therapeutics known as BH3-mimetics and inhibitors of Bruton tyrosine kinase or PI3K kinases participating in B-cell receptor-mediated signal pathway. Herein, the current data on the basics of the modern diagnostic approaches of CLL are summarized. The strategies of the pharmacotherapy in CLL treatment including the use of the novel synthetic targeted drugs are discussed.*

Key Words: chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic leukemia, clinic-hematologic features, diagnostic criteria, prognostic factors, targeted therapy, BCL-2 inhibitor, kinase inhibitors.

Адрес для переписки:

Фильченков А.А.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии

им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

E-mail: a.philch@gmail.com

Получено: 24.10.2017