Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования. КрасГМУ им. Проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

[Кафедра терапии](https://krasgmu.ru/index.php?page%5bcommon%5d=dept&id=304) ИПО

РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:

Новые методы в лечении хронического лимфолейкоза

Заведующий кафедрой: ДМН, профессор Гринштейн Юрий Исаевич

 Выполнила: Ординатор 1 года обучения Красноярского государственного медицинского университета

Молодцова Анна Вадимовна

Оглавление

[Определение. эпидемиология 1](#_Toc84240635)

[Патофизиология 2](#_Toc84240636)

[Клинические проявления 3](#_Toc84240637)

[Прогноз 5](#_Toc84240638)

[Лечение 5](#_Toc84240639)

[Начальная терапия 7](#_Toc84240640)

[Рецидивирующий или рефрактерный ХЛЛ 8](#_Toc84240641)

[Лучевая терапия 8](#_Toc84240642)

[Новые методы лечения хронического лимфолейкоза 9](#_Toc84240643)

[Список литературы: 18](#_Toc84240644)

##

## Определение. эпидемиология

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) характеризуется прогрессирующим накоплением фенотипически зрелых злокачественных В-лимфоцитов. Первичные места заболевания включают периферическую кровь, костный мозг, селезенку и лимфоузлы. Симптоматика заболевания может отсутствовать или проявляться лимфаденопатией, спленомегалией, гепатомегалией, утомляемостью, лихорадкой, ночными приливами, непреднамеренной потерей веса и чувством быстрого насыщения. Диагноз ставится на основании результатов проточной цитометрии и иммунофенотипирования периферической крови. Лечение откладывается до появления симптомов и, как правило, включает проведение химиотерапии и иммунотерапии. Тем не менее методы лечения прогрессируют, и схемы терапии первой линии могут включать в себя целевые агенты, такие как ингибиторы тирозинкиназы Брутона (Btk) и регуляторы апоптоза Bcl-2, с химиотерапией или без нее.

Хронический лимфолейкоз является наиболее распространенным типом лейкоза на территориях Америки. По оценкам Американской ассоциации рака ( [American Cancer Society](https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf)) в Соединенных Штатах в 2020 году будет зарегистрировано около 21 040 новых случаев ХЛЛ и около 4060 смертельных случаев; большинство случаев и почти все смертельные случаи будут наблюдаться у взрослых. Средний возраст пациентов с ХЛЛ составляет 70 лет. ХЛЛ крайне редко встречается у детей. Средний показатель пожизненного риска развития ХЛЛ для обоих полов составляет около 0,57% (1 случай из 175 американцев).

Хотя причина ХЛЛ неизвестна, в некоторых случаях отмечается семейный анамнез. ХЛЛ редко встречается в Японии и Китае и, судя по данным, частота заболеваемости не увеличивается у этнических японцев, живущих в Соединенных Штатах Америки, что также подтверждает важность генетических факторов. Наиболее распространен ХЛЛ у евреев из Восточной Европы.

## Патофизиология

Во время хронического лимфолейкоза CD5-положительные B-клетки подвергаются злокачественной трансформации. В-клетки непрерывно активируются путем приобретения мутаций, что приводит к моноклональному В-клеточному лимфоцитозу (MBL). Дальнейшее накопление генетических аномалий и последующая онкогенная трансформация моноклональных В-клеток приводит к развитию ХЛЛ. Лимфоциты сначала накапливаются в костном мозге, а затем распространяются в лимфатические узлы и другие лимфоидные ткани, в конечном итоге вызывая спленомегалию, гепатомегалию, а также системные проявления, такие как утомляемость, лихорадка, ночная потливость, чувство быстрого насыщения и необъяснимое снижение массы тела.

По мере прогрессирования ХЛЛ аномальный гемопоэз приводит к анемии, нейтропении, тромбоцитопении и снижению выработки иммуноглобулина. Гипогаммаглобулинемия может развиться у двух третей пациентов, повышая риск развития инфекционных осложнений. Пациенты имеют повышенную восприимчивость к аутоиммунным гемолитическим анемиям (с прямой положительной антиглобулиновой реакцией) и аутоиммунной тромбоцитопении.

ХЛЛ может прогрессировать в В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, а также может трансформироваться в высоко дифференцированную [неходжкинскую лимфому](https://www.msdmanuals.com/ru/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9/%D0%B3%D0%B5%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F-%D0%B8-%D0%BE%D0%BD%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F/%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D1%84%D0%BE%D0%BC%D1%8B/%D0%BD%D0%B5%D1%85%D0%BE%D0%B4%D0%B6%D0%BA%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5-%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D1%84%D0%BE%D0%BC%D1%8B) . Приблизительно от 2 до 10% случаев ХЛЛ развиваются в диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому (называемую трансформацией Рихтера).

Таблица 1. Стадии ХЛЛ



## Клинические проявления

На ранних стадиях часто протекает бессимптомно с незаметным появлением неспецифических симптомов (например, усталости, слабости, анорексии, потери веса, лихорадки и/или ночной потливости), которые могут побуждать к проведению диагностики. У более половины пациентов наблюдается лимфаденопатия. Она может быть локализованной (чаще всего поражены шейные и надключичные узлы) или генерализованной. Спленомегалия и гепатомегалия встречаются реже, чем лимфаденопатия. Поражение кожи (лейкоз кожи) встречается редко.

Диагностика

* Общий анализ крови (ОАК) и мазок периферической крови
* Флуоцитометрия периферической крови
* Иммунофенотипирование

Хронический лимфолейкоз впервые можно заподозрить при абсолютном лимфоцитозе в периферической крови >5000/мкл (> 5 × 109/л). С помощью цитометрии периферического кровотока можно подтвердить клональность в циркулирующими В-клетках. Циркулирующие лимфоциты должны экспрессировать CD5, CD19, CD20, CD23 и легкие цепи каппа или лямбда. Пациентам с абсолютным количеством лимфоцитов < 5000/мкл (< 5 × 109/л), но с признаками клональности, диагностируют моноклональный В-клеточный лимфоцитоз. В течение года приблизительно от 1 до 2% случаев моноклонального В-клеточного лимфоцитоза прогрессируют до ХЛЛ ([1](https://www.msdmanuals.com/ru/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9/%D0%B3%D0%B5%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F-%D0%B8-%D0%BE%D0%BD%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F/%D0%BB%D0%B5%D0%B9%D0%BA%D0%BE%D0%B7%D1%8B/%D1%85%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9-%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D1%84%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B9%D0%BA%D0%BE%D0%B7-%D1%85%D0%BB%D0%BB#v41357486_ru) ). Необходимости в проведении аспирации костного мозга и взятии биопсии для диагностики ХЛЛ нет. Однако, если они были выполнены, в костном мозге часто обнаруживается содержание лимфоцитов в количестве > 30%.

При обследовании могут отмечаться гипогаммаглобулинемия (< 15% случаев), повышение содержания лактат дегидрогеназы (ЛДГ), мочевой кислоты, печеночных ферментов и, редко, гиперкальциемия. Цитогенетические и молекулярные исследования мазка периферической крови, проведенные во время диагностики, помогают в определении прогноза.

Для классификации используются системы стадирования Rai или Binet. Ни одна из этих систем не позволяет эффективно прогнозировать прогрессирование ранней стадии заболевания. На ранних стадиях не рекомендуется применять рутинные методы визуализации (см. таблицу [Клиническое стадирование ХЛЛ [Clinical Staging of CLL]](https://www.msdmanuals.com/ru/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9/%D0%B3%D0%B5%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F-%D0%B8-%D0%BE%D0%BD%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F/%D0%BB%D0%B5%D0%B9%D0%BA%D0%BE%D0%B7%D1%8B/%D1%85%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9-%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D1%84%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B9%D0%BA%D0%BE%D0%B7-%D1%85%D0%BB%D0%BB#v12772581_ru) ).

## Прогноз

Течение хронического лимфобластного лейкоза сильно варьируется. Выживаемость колеблется в диапазоне от 2 до 20 лет, в среднем около 10 лет. Выживаемость без лечения больных 0–II стадий по классификации Rai составляет 5–20 лет.

Другие прогностические особенности ХЛЛ включают:

* Время удвоения количества лимфоцитов
* Специфические генетические аномалии

Время удвоения количества лимфоцитов представляет собой количество месяцев, за период которых абсолютное количество лимфоцитов удваивается. В случае пациентов до лечения со временем удвоения количества лимфоцитов < 12 месяцев клиническое течение болезни проходит в более тяжелой форме.

Специфические цитогенетические аномалии высокого риска, включая del(17p) и del(11q). К числу других неблагоприятных прогностических признаков относятся немутированный ген вариабельных тяжелых цепей иммуноглобулина, присутствие CD38 по результатам проточной цитометрии, а также экспрессия белка ZAP-70.

## Лечение

* Химиоиммунотерапия, таргетная терапия и иногда лучевая терапия
* Поддерживающая терапия

Хронический лимфоцитарный лейкоз считается неизлечимым при нынешнем стандарте лечения, которое направлено лишь на улучшение симптомов. Таким образом, лечение не проводят до тех пор, пока у пациента не будет следующего:

* Симптомы, которые можно отнести к ХЛЛ
* Прогрессирующий лимфоцитоз с увеличением количества лимфоцитов на 50% и более на протяжении двух месяцев
* Время удвоения количества лимфоцитов менее 6 месяцев

Терапию пациентам с ХЛЛ необходимо начать при:

* Наличии общесоматических симптомов (горячка, ночная потливость, сильная утомляемость, потеря массы тела)
* Значительной гепатомегалии, спленомегалии или лимфаденопатии
* Рецидивирующие инфекции
* Клинические проявления анемии и/или тромбоцитопении

Варианты **лечения** включают:

* Химиоиммунотерапию
* Таргетную терапию
* Лучевую терапию

**Поддерживающая помощь** включает:

* Переливание эритроцитарной массы при анемии
* Переливание тромбоцитарной массы при кровотечении, вызванном тромбоцитопенией
* Противомикробные средства при бактериальных, грибковых или вирусных инфекционных процессах

Так как нейтропения и гипогаммаглобулинемия снижают защиту организма от бактерий, необходимо применение бактерицидных антибиотиков. Инфузии гаммаглобулинов следует назначать пациентам для лечения гипогаммаглобулинемии и рефрактерных инфекций, или с целью профилактики при развитии ≥ 2 тяжелых инфекций в течение 6 месяцев.

## Начальная терапия

Химиоиммунотерапия направлена на

* Купирование симптомов
* Достижение длительной ремиссии
* Продление выживаемости

Не существует стандартного режима химиоиммунотерапии. Выбор начальной терапии зависит от характеристик пациента, специфических особенностей заболевания, таких как наличие делеции (17p), и общих целей терапии.

Аналоги пурина (например, флударабин), а также алкилирующие агенты (бендамустин, хлорамбуцил, циклофосфамид) использовались в комбинации с ритуксимабом - анти CD20 моноклональным антителом. Пациентам, которые ранее не принимали лечение и толерантны к химиотерапии, часто предлагается комбинация флударабина, циклофосфамида и ритуксимаба. В качестве альтернативы пожилым пациентам, не получавшим лечения, часто предлагают бендамустин и ритуксимаб, потому что эта схема лечения легче переносится ([1](https://www.msdmanuals.com/ru/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9/%D0%B3%D0%B5%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F-%D0%B8-%D0%BE%D0%BD%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F/%D0%BB%D0%B5%D0%B9%D0%BA%D0%BE%D0%B7%D1%8B/%D1%85%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9-%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D1%84%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B9%D0%BA%D0%BE%D0%B7-%D1%85%D0%BB%D0%BB#v29269283_ru) ).

ХЛЛ с делецией (17p) часто не поддается химио-иммунотерапии, но было указано, что ибрутиниб улучшает исход. Ибрутиниб представляет собой новый пероральный ингибитор тирозинкиназы Брутона (Btk), фермента, необходимого для активации нескольких путей, которые повышают выживаемость клеток при ХЛЛ. Исследования, сравнивающие монотерапию ибрутинибом с химиоиммунотерапией + ибрутиниб, продолжаются.

Пожилым пациентам с сопутствующими заболеваниями к хлорамбуцилу добавляют моноклональное антитело к CD20 – обинутузумаб Мишенями для обинутузумаба являются те же белки на поверхности лейкозных клеток при ХЛЛ, что и для ритуксимаба. Недавно было продемонстрировано, что обинутузумаб с хлорамбуцилом эффективнее ритуксимаба с хлорамбуцилом в отношении увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания и достижения полного ответа ([2](https://www.msdmanuals.com/ru/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9/%D0%B3%D0%B5%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F-%D0%B8-%D0%BE%D0%BD%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F/%D0%BB%D0%B5%D0%B9%D0%BA%D0%BE%D0%B7%D1%8B/%D1%85%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9-%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D1%84%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B9%D0%BA%D0%BE%D0%B7-%D1%85%D0%BB%D0%BB#v29269283_ru) ).

## Рецидивирующий или рефрактерный ХЛЛ

Рецидивирующий или рефрактерный ХЛЛ следует подтвердить гистологически до возобновления лечения. В частности, должна быть исключена трансформация в крупноклеточную лимфому (трансформация Рихтера). Бессимптомные пациенты с рецидивирующим ХЛЛ тщательно контролируются на предмет наличия симптомов, требующих лечения. Факторы, влияющие на выбор метода лечения при рецидиве, включают:

* Назначенную начальную терапию
* Начальную продолжительность ответа на лечение

Ибрутиниб (ингибитор BTK) может повысить частоту ответа и выживаемость без прогрессирования при рецидивирующей или рефрактерной ХЛЛ. Прием препарата ибрутиниба следует продолжать до момента прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. Другие эффективные средства таргетной терапии при рецидивах ХЛЛ включали иделалисиб (пероральный ингибитор фосфоинозитид-3'-киназы [PI3K] дельта) и венетоклакс (пероральный ингибитор Bcl-2). Венетоклакс может использоваться для пациентов с del(17p), которые прошли как минимум один курс терапии.

Монотерапия моноклональными анти-CD20 антителами (ритуксимаб, офатумумаб, обинутузумаб) может временно облегчить симптомы.

Следует рассмотреть проведение [трансплантации аллогенных стволовых клеток](https://www.msdmanuals.com/ru/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9/%D0%B8%D0%BC%D0%BC%D1%83%D0%BD%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F-%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5-%D1%80%D0%B0%D1%81%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B9%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0/%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F/%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%B3%D0%B5%D0%BC%D0%BE%D0%BF%D0%BE%D1%8D%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D1%85-%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D1%85-%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%BA) пациентам, которые находятся в хорошей форме.

## Лучевая терапия

У больных, не отвечающих на химиотерапию, может применяться паллиативная лучевая терапия областей пораженных лимфоузлов или печени и селезенки. Тотальное облучение тела малыми дозами в отдельных случаях может привести к временному облегчению симптомов.

## Новые методы лечения хронического лимфолейкоза

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) - наиболее распространенный вид лейкоза в странах Европы и Северной Америки, поэтому клиническая картина и особенности его течения давно и хорошо изучены. В то же время отсутствие необходимых методических подходов в течение долгих лет не позволяло предпринять попытки расшифровать биологическую сущность заболевания. Появление современных цитогенетических, иммунологических и молекулярно-биологических методов вызвало взрыв интереса к изучению ХЛЛ, и в настоящее время этому заболеванию посвящено наибольшее количество исследований в области гематологии.

В последние годы подходы к лечению ХЛЛ радикально изменились. Эти изменения вызваны не только появлением новых, более эффективных, чем прежние, средств терапии, но и значительными успехами в понимании биологии заболевания, что реализовалось в выделении новых прогностических критериев, учитываемых в настоящее время при определении необходимости и интенсивности терапии.

Прежде всего, было показано, что представления о ХЛЛ как о необыкновенно вариабельном по клиническим проявлениям и течению заболевании не вполне соответствуют действительности и обусловлены невозможностью во многих случаях без иммунологического исследования дифференцировать хронический лимфолейкоз и лимфомы низкой степени злокачественности с лейкемизацией. Согласно современным представлениям, нашедшим отражение в последних классификациях (REAL, ВОЗ), ХЛЛ относится к заболеваниям периферических органов иммунной системы. Морфологическим субстратом ХЛЛ является клон CD5+ В-лимфоцитов, (с имунофенотипом CD5+,CD19+,CD20+, СD23+, слабой экспрессией CD22 и поверхностных иммуноглобулинов, FMC7-), аналогичный нормальным CD5+ В-лимфоцитам мантийной зоны вторичного фолликула лимфоузла, участвующим в независимом от Т-лимфоцитов иммунном ответе (1, 2). Установлено, что имеется два вида ХЛЛ: примерно в половине случаев морфологическим субстратом заболевания являются В-лимфоциты, еще не встречавшиеся с антигеном и поэтому не имеющие признаков соматических мутаций в генах вариабельной части тяжелых цепей иммуноглобулинов (VH ген), так называемые "наивные" лимфоциты, в другой половине случаев ХЛЛ патологические В-лимфоциты имеют признаки мутаций VH гена, они уже встречались с антигеном, под влиянием которого в своей дифференцировке прошли зародышевый центр вторичного фолликула лимфоузла и превратились в "клетки памяти". Многочисленными работами показано, что ХЛЛ, морфологическим субстратом которого являются "наивные" лимфоциты, имеет более агрессивное течение и нуждается в более интенсивной терапии, чем ХЛЛ из "клеток памяти"(3, 4).

Долгое время считалось, что при ХЛЛ нет хромосомных аберраций, и на этом основании некоторыми авторами заболевание расценивалось как доброкачественная опухоль. Появление цитогенетических методов, дающих возможность анализировать кариотип неделящихся клеток (FISH), позволило выявить изменения кариотипа лейкемических клеток более чем у 80% больных, хотя до сих пор не обнаружено гена или генов, изменения которых ответственны за возникновение ХЛЛ. Наиболее часто встречающимися и прогностически значимыми оказались делеция длинного плеча хромосомы 13 (13q-), трисомия 12 хромосомы, делеция длинного плеча хромосомы 11 (11q-) и делеция короткого плеча хромосомы 17 (17p-). Сопоставление найденных хромосомных аберраций с течением болезни и ответом на терапию у 325 больных показало, что изменения кариотипа являются независимым прогностическим фактором, при этом 13q- в случаях, когда эта аномалия является единственной, предвещает стабильное состояние или медленное течение болезни и благоприятный ответ на терапию (медиана выживаемости - 133 мес., больше, чем в группе больных с нормальным кариотипом - 111 мес.), в то время как остальные аберрации, в особенности 11q- и 17p- предвещают быстрое прогрессирование и резистентность к терапии (медианы выживаемости больных с трисомией 12 - 114 мес., 11q- 79мес, 17p- 32 мес.). Сопоставление хромосомных аберраций с мутационным статусом IgVH гена обнаружило четкую корреляцию: 13q- статистически значимо чаще встречалась у больных с мутациями гена IgVH, в то время как 11q- и 17p- с высокой степенью достоверности чаще при отсутствии таких мутаций (5). Более ранними работами уже было показано, что 11q- ассоциирована с выраженной лимфаденопатией и плохим прогнозом (6). Возможно, 17p- является наиболее неблагоприятной аномалией, потому что делеция 17 хромосомы захватывает место локализации гена р53, осуществляющего надзор за состоянием клеточного генома и инициирующего апоптоз клеток с измененным геномом. При наличии мутации аллельного гена, нередкой при ХЛЛ, этот дефект вносит свой вклад в неблагоприятное течение болезни. При изучении частоты мутаций гена р53 у 114 больных ХЛЛ было показано, что эти изменения имеют место в 14% случаев, причем более чем в половине случаев они биаллельны. Продолжительность достигнутых ремиссий после идентичного лечения и общая продолжительность жизни были достоверно короче у больных с мутацией гена р53 (продолжительность ремиссии - 4 мес., продолжительность жизни - 29 мес. в группе с изменениями гена р53; 27 мес. и 67 мес. соответственно в группе без изменений). Больные с изменениями гена р53 оказались резистентными к терапии алкилирующими агентами и флюдарабином (7).

В последние годы многими работами была показана неблагоприятная роль экспрессии на поверхности лимфоцитов CD38. Детальный анализ клинической картины и течения заболевания у 168 больных ХЛЛ показал, что экспрессия CD38 с высокой степенью значимости коррелировала с продвинутой стадией заболевания или с быстрым переходом начальной стадии в более неблагоприятную, требующую лечения, плохим ответом на терапию (80% ремиссий при лечении флюдарабином в группе больных без экспрессии CD38 и 28,6% при наличии экспрессии) и значительно худшей выживаемостью (8 лет прожили 90,4% больных в группе CD38 и лишь 42,3% в группе CD38+)(8).

Уже с середины 90-х годов стали появляться данные о неблагоприятной роли высокого уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), b2-микроглобулина и растворимой CD23 - активатора иммунных Т-лимфоцитов. К настоящему времени это подтверждено на больших (более 400 чел.) группах больных. Показано, что при уровне ЛДГ, превышающем нормальный в 1,25 раза, медиана продолжительности жизни составляет 4,4 года, в то время как при нормальном уровне - 12,6 лет; при концентрации b2-микроглобулина более 3 мг/л - 4,6 лет, менее - 12,6 лет; при уровне растворимой CD23, превышающем норму в 10 раз, выживаемость составила 6,4 года, при меньшем содержании - около 10 лет (9).

Работами последних лет показана также неблагоприятная прогностическая роль повышенного уровня тимидин киназы - клеточного фермента, который активируется в клетке перед ее делением и осуществляет фосфорилирование не только экзогенного, но и эндогенного тимидина, ускоряя тем самым процесс построения ДНК. Поэтому уровень тимидин киназы отражает активность клеточной пролиферации (10). Исследование содержания тимидин киназы в сыворотке больных ХЛЛ в начальной стадии заболевания показало, что в группе с уровнем тимидин киназы менее 7 ед./л среднее время без признаков прогрессирования составило 49 мес., в то время как в группе больных с более высоким уровнем фермента - только 8 мес. (11).

Один из важнейших вопросов терапии ХЛЛ касается оптимального срока начала терапии. В отличие от острого лейкоза или хронического миелолейкоза у 15-20% больных ХЛЛ в течение многих лет не наблюдается прогрессирования заболевания. Поскольку большими рандомизированными исследованиями показано, что раннее начало терапии не увеличивает продолжительность жизни при ХЛЛ, считается, что лечение может быть отложено до тех пор, пока сохраняется стабильная картина при минимальных проявлениях болезни (А стадия по Binet, 0-I по Rai) (12, 13). Показанием к началу терапии считается наличие "общих симптомов" (слабость, потливость, потеря веса), подверженность повторным бактериальным инфекциям, развитие анемии или тромбоцитопении, обусловленной инфильтрацией костного мозга патологическими лимфоцитами или аутоиммунным процессом, массивная лимфаденопатия или спленомегалия, выраженная (80% и более) инфильтрация костного мозга патологическими лимфоцитами, быстрое увеличение числа лимфоцитов в крови (удвоение менее чем за 12 мес.), то есть при В и С стадиях по Binet, II-IV по Rai. В последние годы большинство авторов считают, что лечение следует начинать и в более ранних стадиях при отсутствии или слабой выраженности перечисленных симптомов, но при наличии указанных ранее неблагоприятных прогностических признаков - комплексные хромосомные аберрации или обнаружение 11q- или 17p-, наличие немутировавшего гена IgVH, экспрессия CD38, высокий уровень ЛДГ, сывороточной тимидин киназы, b2-микроглобулина или растворимой CD23.

В течение более 40 лет препаратом выбора при ХЛЛ был хлорамбуцил (лейкеран, хлорбутин). Хлорамбуцил в качестве монотерапии или в комбинации с преднизолоном позволял почти у всех больных добиться снижения уровня лейкоцитов, а использование его при первых признаках прогрессирования заболевания у ряда больных на несколько лет сдерживало это прогрессирование. Поскольку у подавляющего числа больных с помощью хлорамбуцила, его комбинации с преднизолоном и появившихся поздней других алкилирующих препаратов (циклофосфан, дегранол, дипин, фотрин) удавалось получить лишь частичные ремиссии (только в нескольких исследованиях было получено небольшое количество непродолжительных полных ремиссий), в 70-80-х годах для лечения ХЛЛ стали применяться схемы, разработанные на базе алкилирующих препаратов и ставшие "золотым стандартом" в терапии лимфом - COP, CHOP, CAP, а также LVPP, M-2, POACH. Применение комбинированной терапии, по некоторым данным, несколько увеличило число полных ремиссий при ХЛЛ, однако рандомизированные исследования не показали достоверных преимуществ в продолжительности безрецидивного периода и общей выживаемости при использовании комбинированной терапии по сравнению с лечением хлорамбуцилом и преднизолоном: по данным ECOG, частота полных ремиссий при лечении высокими дозами хлорамбуцила - 23%, при комбинированной терапии - 25%, продолжительность безрецидивного периода 1,9 и 2 года, общая выживаемость 3,9 и 4,8 лет соответственно (14). Это дало основание считать, что химиотерапия не привела к увеличению продолжительности жизни больных ХЛЛ в течение трех десятилетий (60-90 годы), а некоторое ее увеличение за этот период связано с более эффективным лечением инфекций, являющихся наиболее частым и грозным осложнением и основной причиной смерти больных ХЛЛ.

В начале 90-х годов в лечении ХЛЛ произошло событие, названное "мирной революцией" и заметно изменившее имевшиеся результаты: появились пуриновые аналоги, позволившие сделать первый шаг в увеличении продолжительности жизни больных ХЛЛ благодаря существенному увеличению числа и продолжительности полных ремиссий. Из трех препаратов этого ряда (флюдарабин, пентостатин и кладрибин) наибольшую эффективность при ХЛЛ продемонстрировал флюдарабин. К настоящему времени флюдарабин считается наиболее эффективным препаратом в терапии ХЛЛ, позволяющим получить до 80% ремиссий (у 30% - полные) у ранее не леченных больных, столько же у ранее леченных алкилирующими препаратами и чувствительных к ним и у 35-40% нечувствительных к алкилирующим препаратам (15, 16). В двух больших рандомизированных исследованиях (CLGB, SWOG, ECOG, NCIC-CTG), включавших 544 больных, было показано высоко статистически значимое преимущество флюдарабина по сравнению с хлорамбуцилом: 70% ремиссий, из них 27% полных, продолжительность безрецидивного периода 32 мес. у леченных флюдарабином, 47%, 3% и 18 мес. соответственно в группе получивших хлорамбуцил (17). Аналогичные результаты получены Французской кооперативной группой в исследовании, включавшем 695 больных, при сравнении эффективности флюдарабина, CHOP и CAP: 81%, 77% и 66% ремиссий соответственно, из них полных 37%, 28% и 13% (р=0,0001) (18). Эти исследования показали, что эффективность флюдарабина при ХЛЛ превосходит эффективность не только отдельных препаратов, но и всех известных схем полихимиотерапии, причем эффект флюдарабина у ранее леченных больных равен или даже выше эффекта других препаратов у первичных пациентов больных. Помимо внутривенной имеется форма флюдарабина для приема внутрь. В настоящее время проводятся сравнительные исследования, которые установят, получено ли достоверное увеличение продолжительности жизни больных, леченных флюдарабином, но уже показано, что ремиссии после флюдарабина сохраняются дольше, чем после хлорамбуцила.

Стремление улучшить достигнутые с помощью флюдарабина результаты привело к комбинациям флюдарабина с другими препаратами. Совместное применение флюдарабина и хлорамбуцила не показало большей эффективности, чем монотерапия флюдарабином и вызывало длительную миелосупрессию. Высоко эффективными оказались комбинации флюдарабина с митоксантроном (77% ремиссий, из них 20% - полных) (19), эпирубицином (92% ремиссий, 40% - полных) (20) и циклофосфаном (88-100% ремиссий, 35-50% - полных) (21). Добавление к комбинации флюдарабина с циклофосфаном G-CSF, позволившего за счет укорочения периода миелосупрессии исключить вынужденное удлинение интервалов между курсами, дало возможность получить 100% ремиссий - 47% полных и 53% частичных (22).

Настоящее время характеризуется активными поисками биологических препаратов для лечения ХЛЛ. Широко исследовавшийся интерферон a показал лишь слабую и короткую эффективность, не усилив и не удлинив эффект флюдарабина (23, 24).

В конце 80-х - начале 90-х годов появились первые сообщения об использовании моноклональных антител в лечении ХЛЛ. К настоящему времени клиническое применение нашли два препарата: Rituximab (Mabthera) и Campath-1H. Rituximab - гуманизированные моноклональные антитела к антигену CD20, который экспрессирован на поверхности всех человеческих В-лимфоцитов, в том числе на патологических В-лимфоцитах при лимфомах и ХЛЛ. Эффективность Rituximab при ХЛЛ оказалась заметно ниже, чем при лимфомах, что, по всей вероятности, объясняется более низкой плотностью CD20 на лимфоцитах больных ХЛЛ. При использовании обычно эффективных при лимфомах доз 375 мг/м2 только у 10-15% больных ХЛЛ удается получить частичные ремиссии. Однако после 4 недель лечения в дозах 500-825 мг/м2 эффект достигается у 22% больных, 1000-1500 мг/м2 - у 43%, 2250 мг/м2 - у 75% (25).

Высоко эффективной оказалась комбинация анти-CD20 антител с флюдарабином и циклофосфаном: ремиссии получены у 93% ранее не леченных больных, в том числе у 60% - полные (26). У ранее леченных больных, в том числе резистентных к алкилирующим агентам и/или флюдарабину, эффект достигнут в 70% случаев, у 14% больных получены полные ремиссии (27). На небольшом, но первом в нашей стране опыте, мы можем подтвердить высокую эффективность данной комбинации - эффект у 85% (57% полных и 28% частичных ремиссий) больных с плохими прогностическими признаками либо резистентных к предыдущей терапии. Высокая эффективность, по всей вероятности, объясняется синергизмом действия флюдарабина и Rituximab: конечный эффект действия Rituximab заключается в комплемент-зависимом лизисе клеток, флюдарабин подавляет экспрессию ингибиторов комплемента CD55 и CD46, способствуя тем самым более активному действию антител (28). В недавних исследованиях было обнаружено, что интерферон a при ХЛЛ увеличивает экспрессию многих антигенов на поверхности В-лимфоцитов, в том числе и CD20. Это обусловливает более активное связывание антигена с антителами к нему (29). Возможно сочетание Rituximab с интерфероном окажется перспективным.

Campath-1H - гуманизированные антитела к антигену CD52, который экспрессирован на всех В- и Т-лимфоцитах как здоровых, так и больных ХЛЛ. Клинические испытания показали эффективность препарата даже у больных, рефрактерных ко всей предыдущей терапии, в том числе к флюдарабину (33% частичных ремиссий средней продолжительностью 12,4 мес.) (30). Первые результаты использования сочетания Campath-1H и флюдарабина для терапии рефрактерных больных показали высокую эффективность: ремиссии получены почти у всех больных, в том числе и полные (31). К сожалению, лечение моноклональными антителами сопряжено с целым рядом побочных эффектов: высокая температура, озноб, нередко одышка и падение артериального давления, которые часто сопровождают первое введение препаратов, особенно у больных с высоким лейкоцитозом, что объясняется высвобождением цитокинов, главным образом, интерлейкина 6 (IL-6) и фактора некроза опухоли альфа (TNFa) при распаде лимфоцитов (32). Не менее серьезным является резкое снижение иммунитета и развитие тяжелых инфекций в связи с действием антител на нормальные лимфоциты. Поэтому лечение антителами, особенно Campath-1H, следует сочетать с антибактериальной и противовирусной терапией.

Трансплантация костного мозга или периферических стволовых клеток при ХЛЛ не получили столь широкого распространения, как при других лейкозах, в связи с пожилым возрастом большинства пациентов и частым отсутствием совместимого сиблинга. Тем не менее, к настоящему времени сделано более 400 трансплантаций. Аллогенная трансплантация считается показанной больным до 55 лет с вышеуказанными неблагоприятными прогностическими признаками, больным до 65 лет при наличии признаков плохого прогноза показана аутологичная трансплантация, а больным до 75 лет - трансплантация с немиелоаблативными режимами кондиционирования. Полные ремиссии, достигнутые после трансплантации, как правило, оказываются ПЦР-негативными и остаются таковыми в течение многих лет (33).

Новые методы лечения в сочетании с успехами антибиотической, противогрибковой и противовирусной терапии привели к тому, что если в 80-х годах 10 и более лет жили всего 30% больных ХЛЛ, в 90-х - 50%, то в настоящее время этот процент возрос до 60.

Среди новых направлений терапевтических поисков, прежде всего, следует упомянуть радиоиммунотерапию - препарат Zevalin (IDEC-Y2B8), представляющий собой соединение мышиных анти-CD20 антител с иттрием. Продолжается поиск наиболее эффективных комбинаций препаратов, включающих флюдарабин, особенно для плохо поддающихся стандартной терапии вариантов ХЛЛ - пролимфоцитарного и Т-клеточного. Первые обнадеживающие результаты получены при сочетании флюдарабина с гуанин-арабинозидом (Ara-G, 506U78). Начато изучение эффективности ингибиторов циклин-зависимой протеинкиназы (бриостатин, флавопиридол, UCN-01), фарнезилтрансферазы, препаратов, направленных на подавление ангиогенеза (талидомид, SU5416). На стадии лабораторного изучения находятся работы по созданию антиидиотипических вакцин против ХЛЛ и очень интересные работы по генной терапии - стимуляция иммунной функции здоровых Т-лимфоцитов, направленной против лейкемических В-лимфоцитов благодаря усилению антиген-презентирующей способности В-лимфоцитов путем трансдукции лиганда CD40 CD154 c аденовирусным вектором. Эти исследования показывают возможность рождения в ближайшем будущем патогенетической терапии ХЛЛ.

## Список литературы:

1. F. Caligaris-Cappio et al. Towards a better understanding of the biology of B-chronic lymphocytic leukemia. Sixth Meeting of the European Hematology Association, Frankfurt, Germany, 21-24 June 2001, Educational book, pp. 102-106.

2. P. Youinou et al. CD5 expression in human B-cell population. Immunol Today. 1999,20, 312-316.

3. T.J. Hamblin et al. Unmutated IgV(H) genes are associated with more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999, 94, 1848-1854.

4. R.N. Damle et al. IgV gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999, 94, 1840-1847.

5. H. Dohner et al. Risk classification of chronic lymphocytic leukemia based on genetics. Sixth Meeting of the European Hematology Association, Frankfurt, Germany, 21-24 June 2001, Educational book, pp. 107-109.

6. H. Dohner et al. 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. Blood 1997, 89, 2516-2522.

7. A. Roeber et al. P53 aberrations in B-CLL predict survival and are associated with in vivo resistance to therapy. Blood 2000, 96, 175b, abstr. 4463.

8. G. Del Poeta et al. CD38 expression identifies two distinct prognostic subsets in B-chronic lymphocytic leukemia, Blood 2000, 96, 366a, abstr. 1584.

9. B. Desablens et al. Prognostic factors among 477 patients with stage A B-CLL. Leukemia 2000 towards the cure, Program and abstract book, p. 62, abstr. P068.

10. A. B. Pardee. G1 events and regulation of cell proliferation. Science 1989, 246,603-608.

11. M. Hallek et al. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, non-smouldering chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999, 93,1732-1737.

12. G. Digiero at al. Clorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 1998, 338, 1506-1514.

13. Chemotherapeutic options in indolent chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. J Natl Cancer Inst 1999, 91, 861-868.

14. B. Raphael at al. Comparison of chlorambucil and prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone as initial treatment for chronic lymphocytic leukemia: Long term follow-up of an Eastern Cooperative Oncology Group randomized clinical trial. J Clin Oncol 1991, 9, 770-776.

15. M. Keating. Fludarabine phosphate in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol 1990, 17, 49-62.

16. M. Keating et al. Fludarabine: A new agent with marked cytoreductive activity in untreated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 1991, 9,44-49.

17. К. Rai et al. A randomized comparison of fludarabine and chlorambucil for patient with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Blood 1996, 88, p141a, abstr. 552.

18. M. Leporrier at al. Randomized comparison of fludarabine, CAP and CHOP in 695 previously untreated stage B and C CLL. Hematol Cell Ther 1997, 39, S58-59.

19. S. O'Brien, Clinical challenges in chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol 1998, 35, suppl. 3, 22-26.

20. M. Rummel at al. Fludarabine and epirubicin in the treatment of chronic lymphocytic leukemia, a German multicenter Phase II study. Ann Oncol 1999,10,183-188.

21. I. Flinn et al. Fludarabine and cyclophosphamide: A highly active and well-tolerated regimen for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Blood 1998, 92, suppl. 1, p. 104a, abstr. 424.

22. I. Flinn et al. Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients with previously untreated indolent lymphoid malignancies. Blood 2000, 96, 71-75.

23. M. O'Connel et al. Clinical trial of recombinant leukocyte A interferon as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. ECOG pilot study. J Clin Oncol 1986,4,128-136.

24. S. O'Brien et al. Interferon maintenance therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia in remission after fludarabine. Blood 1995, 86, 1296-1300.

25. S. O'Brien. The emerging role of monoclonal antibodies in CLL. Leukaemia 2000 towards the cure, Program and abstract book, p. 28, abstr. S31.

26. M. Keating et al. Combination therapy in CLL. Leukemia 2000 towards the cure, Program and abstract book, p. 26, abstr. S25.

27. G. Garcia-Manero et al. Combination fludarabine, cyclophosphamide and Rituximab for previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2000, 96, p. 757a, abstr. 3275.

28. Y.M. Xiao et al. Fludarabin synergies with anti CD20 monoclonal antibody Rituximab in complement mediated cell lysis. The Hematology Journal 2000, v1, suppl1, Abstracts for the 5th Annual Meeting of the European Haematology Association, Birmingham, UK, 24-28 June 2000, p. 63, abstr. 240.

29. P. Venugopal et al. Interferon-alpha can augment multiple antigens on the surface of lymphoproliferative disorders that can be targeted using monoclonal antibodies. Blood 2000, 96, p. 279a, abstr. 1281.

30. K. Rai et al. Campath-1H is an effective salvage therapy for fludarabine failing CLL patients. Results of a phase II trial. Blood 2000, 96, p.163a, abstr. 703.

31. B. Kennedy et al. Campath-1H with fludarabine: a novel, highly active combination in refractory CLL. Blood 2000, 96, p. 289b, abstr. 4991.

32. U. Winkler et al. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody. Blood 1999, 94, 2217-2224.

33. M. Michallet et al. HLA-identical sibling bone marrow transplantation in younger patients with chronic lymphocytic leukemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation and the International Bone Marrow Transplant Registry, Ann Intern Med 1996, 124, 311-315.

34. [Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J et al](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045%2816%2930051-1/abstract) : First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): An international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol 17:928–942, 2016.

35. [Goede V, Fischer K, Busch R, et al](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1313984) : Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. New Engl J Med 370:1101–1111, 2014.