



УДК 615.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ76060>

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

Ю.С. Торшина¹, Н.Б. Серебряная^{1, 2}¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Как цитировать: Торшина Ю.С., Серебряная Н.Б. Инфекционные осложнения у больных хроническим лимфолейкозом при лечении ингибиторами тирозинкиназы Брутона // Медицинский академический журнал. 2021. Т. 21. № 3. С. 15–27. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ76060>

Поступила: 15.07.2021

Одобрена: 08.08.2021

Принята: 06.09.2021

Цель — обобщить данные научной литературы о частоте и особенностях инфекционных осложнений, развивающихся при лечении больных лимфопролиферативными заболеваниями новым классом препаратов — селективными ингибиторами тирозинкиназы Брутона. Показаны участие тирозинкиназы Брутона в образовании и активации В-клеток и роль хронической активации В-лимфоцитов при развитии хронического лимфолейкоза. Определены условия, при которых назначение указанных препаратов имеет преимущества перед ранее примененными схемами терапии, так как чаще позволяет добиваться полной или частичной ремиссии. Рассмотрены основные характеристики ингибиторов тирозинкиназы Брутона, используемых в клинической практике, и осложнения, вызванные, как предполагают, нарушениями активности нецелевых тирозинкиназ. Описаны основные типы выявленных инфекционных осложнений, развивающихся при приеме препаратов указанной группы, временные особенности их появления и характерные возбудители.

Ключевые слова: тирозинкиназа Брутона; ибрутиниб; акалабрутиниб; оппортунистические инфекции; инвазивные микозы.

INFECTIOUS COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TREATED WITH BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITORS

Yulia S. Torshina¹, Natalia B. Serebryanaya^{1, 2}¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

To cite this article: Torshina YuS, Serebryanaya NB. Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with Bruton's tyrosine kinase inhibitors. *Medical Academic Journal*. 2021;21(3):15–27. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ76060>

Received: 15.07.2021

Revised: 08.08.2021

Accepted: 06.09.2021

The aim of this study is to analyze the scientific literature data on the frequency and characteristics of infectious complications during the treatment of patients with lymphoproliferative diseases with a new class of drugs, selective inhibitors of Bruton's tyrosine kinase (BTK). This work describes the indications for appointing these drugs as well as the participation of BTK in the development and activation of B cells. We have studied the main characteristics of BTK inhibitors used in clinical practice and associated disorders in the activity of off-target tyrosine kinases. The work describes the main types of known infectious complications developing during the treatment with the drugs of this group, the period of their appearance, and characteristic pathogens.

Keywords: Bruton's tyrosine kinase; ibrutinib; acalabrutinib; opportunistic infections; invasive mycoses.

Список сокращений

ИГЗ — инвазивные грибковые заболевания; М-ХЛЛ — мутированный ген ХЛЛ; НХЛ — неходжкинская лимфома; Н-ХЛЛ — немутантный ген ХЛЛ; ХЛЛ — хронический В-клеточный лимфолейкоз; АТК — белок семейства протеинкиназы В; ВСР — В-клеточный антигенный рецептор; BLNK — В-клеточный линкерный белок; ВТК — тирозинкиназа Брутона; del — делеция; EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; ИТК — интерлейкин-2 индуцибельная Т-клеточная киназа; МАРК — митоген-активируемые протеинкиназы; SRC — тирозинкиназа, не связанная с клеточным рецептором; ТЕС — тирозинкиназа, экспрессируемая в гепатоцеллюлярной карциноме.

Хронический В-клеточный лимфолейкоз (ХЛЛ) — наиболее распространенный лейкоз в западном мире, который в первую очередь поражает пожилых людей и характеризуется накоплением опухолевого клона в костном мозге и лимфоидных тканях [1]. На ХЛЛ приходится ~25 % лейкозов взрослых и ~25 % неходжкинских лимфом (НХЛ). Скорректированная по возрасту заболеваемость ХЛЛ в США составляет 4,5 случая на 100 тыс. человек, а средний возраст при постановке диагноза — 71 год, и заболеваемость увеличивается с возрастом [2–5]. В Российской Федерации ХЛЛ выявляют реже: в 2017 г. заболеваемость составила 2,95 случая на 100 тыс. человек, медиана возраста на момент установления диагноза — 68 лет [6].

Клинически у пациентов обычно определяют бессимптомный лимфоцитоз периферической крови при недостаточности других ростков кроветворения, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию и рецидивирующие инфекции, часто развивается аутоиммунная гемолитическая анемия или аутоиммунная тромбоцитопения. В настоящее время диагноз ХЛЛ основывается на точном иммунофенотипе лимфоцитов периферической крови или костного мозга. Классический фенотип клеток ХЛЛ характеризуется экспрессией В-клеточных антигенов CD19, CD20, CD22, CD79b в сочетании с Т-клеточным маркером CD5 и активационным — CD23 [7].

Цитогенетические исследования позволили выявить несколько генетических аномалий,



Рис. 1. Структура тирозинкиназы Брутона (ВТК). Показаны различные домены и сайт аутофосфорилирования (Y223), сайт фосфорилирования (Y551), который активирует ВТК, и сайт связывания C481 ибрутинита. При активации ВТК фосфорилируется по тирозину в положении Y551 с помощью киназ семейства SYK или SRC. Фосфорилирование ВТК по Y551 способствует его каталитической активности и приводит к его аутофосфорилированию в положении Y223 в SH3-домене. Считается, что фосфорилирование по Y223 стабилизирует активную конформацию и полностью активирует ВТК (адаптировано из [34])

Fig. 1. BTK structure. Various domains and an autophosphorylation site (Y223), a phosphorylation site (Y551) that activates BTK, and the C481 binding site of ibrutinib are shown. Upon activation, BTK is phosphorylated at tyrosine at position Y551 by kinases of the SYK or SRC family. Phosphorylation of BTK at Y551 promotes its catalytic activity and leads to its autophosphorylation at position Y223 in the SH3 domain. It is believed that phosphorylation at Y223 stabilizes the active conformation and fully activates BTK (adapted from [34])

имеющих прогностическое значение и влияющих на принятие решения о начале лечения ХЛЛ. Среди таких аномалий делеции (del) хромосомных областей 17p13 (потеря гена-супрессора опухоли *TP53*), 11q23 (потеря белка контрольной точки повреждения ДНК ATM) или 13q14 (кодирующие miR-15a, miR-16-1), а также трисомия по хромосоме 12 [8, 9]. Отмечено, что примерно в 80 % случаев при наличии del 17p на одной хромосоме существуют также мутации в аллеле *TP53* на второй гомологичной хромосоме [10]. Однако значительная часть больных ХЛЛ имеют мутацию *TP53* при отсутствии del 17p [11, 12]. У пациентов с наличием дефектного гена *TP53* часто не наблюдается позитивного ответа на терапию, поэтому у них высокий риск быстрой прогрессии заболевания и они трудно поддаются лечению [13].

На основе изменения гена варибельного региона тяжелой цепи иммуноглобулина (IGHV) в процессе соматического гипермутационного выделены больные ХЛЛ, имеющие мутированный ген ХЛЛ (М-ХЛЛ) и немутантный ген ХЛЛ (Н-ХЛЛ). Злокачественно трансформированные лимфоциты больных из группы М-ХЛЛ являются аналогами В-клеток, прошедших через реакции созревания в зародышевом (герминативном) центре лимфоузла, и для таких больных определен более благоприятный прогноз. Происхождение трансформированных лимфоцитов у больных из группы Н-ХЛЛ остается менее понятным. Обсуждают несколько возможных клеточных популяций, аналогов злокачественного клона, среди них В-лимфоциты маргинальной зоны лимфоузла, CD5⁺ В-лимфоциты и регуляторные В-клетки субпопуляции В-10 [14–18].

Особенности активации В-клеток при хроническом В-клеточном лимфолейкозе, роль тирозинкиназы Брутона

В патогенезе ХЛЛ важным событием является хроническая передача сигналов через В-клеточный антигенный рецептор (BCR), о чем свидетельствуют несколько линий доказательств [19]. Разнообразие специфичностей BCR на клетках ХЛЛ достаточно ограничено [20, 21]. Среди антигенов, связывающихся с BCR на клетках опухолевого клона, определены аутоантигены, такие как немышечный миозин IIА, виментин, антигены апоптотических клеток, окисленный липопротейн низкой плотности [22–27], а также чужеродные антигены, такие как бактериальные полисахариды и β-(1,6)-глюкан, основная антигенная детерминанта грибов [23–28]. Другой вариант

хронической передачи сигналов через BCR — это их перекрестное связывание с распознаванием консервативного внутреннего эпитопа во второй каркасной области вариабельного региона тяжелой цепи иммуноглобулина. При такой аутоstimуляции клетки ХЛЛ приобретают способность к автономной мобилизации внутриклеточного Ca²⁺ даже при отсутствии экзогенных лигандов [29]. Недавно было показано, что В-клетки больных ХЛЛ из разных подгрупп распознают отличающиеся внутренние эпитопы BCR [30]. При этом различная avidность перекрестного взаимодействия BCR–BCR может обеспечить декластеризацию рецепторов, что в итоге влияет на клиническое течение заболевания [29, 30].

В условиях хронической активации BCR и последующей передачи сигналов в клетках ХЛЛ наблюдается конститутивная активация киназ, связанных с различными путями проведения сигналов от BCR. Среди киназ, задействованных при конститутивной активации клеток В-ХЛЛ и определяющих их выживание, выявлены брутоновская тирозинкиназа (BTK), протеинкиназа В (АКТ), внеклеточная сигнальная киназа (ERK), обеспечивающие активацию транскрипционного фактора NF-κB [31–33].

BTK — один из пяти членов семейства нереперторных тирозинкиназ, экспрессируемых в гепатоцеллюлярной карциноме (ТЕС), состоит из пяти различных доменов для взаимодействия с белками. Эти домены содержат аминоконцевой домен гомологии плекстрина (PH), богатый пролином домен гомологии ТЕС (TH), гомологичные домены SRC (SH) SH2 и SH3, а также киназный домен с ферментативной активностью (рис. 1).

BTK имеет решающее значение для активации В-клеток ХЛЛ (рис. 2), а также для их хоминга, определяемого хемокинами, и удержания В-клеток в микроокружении лимфоидного органа [35]. Помимо участия в проведении сигнала BCR, BTK также задействована и в сигнальных путях, активируемых при связывании нескольких типов рецепторов: хемокиновых, Toll-подобных и Fc-рецепторов миелоидных клеток.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона в лечении хронического В-клеточного лимфолейкоза

Лечение больных ХЛЛ прошло долгий путь от монотерапии алкилирующими агентами, пуриновыми аналогами, полихимиотерапии с флударабином и циклофосфамидом до ингибиторов сигнальных киназ и моноклональных антител. За последние несколько лет произошли изменения в лечении В-ХЛЛ, связанные

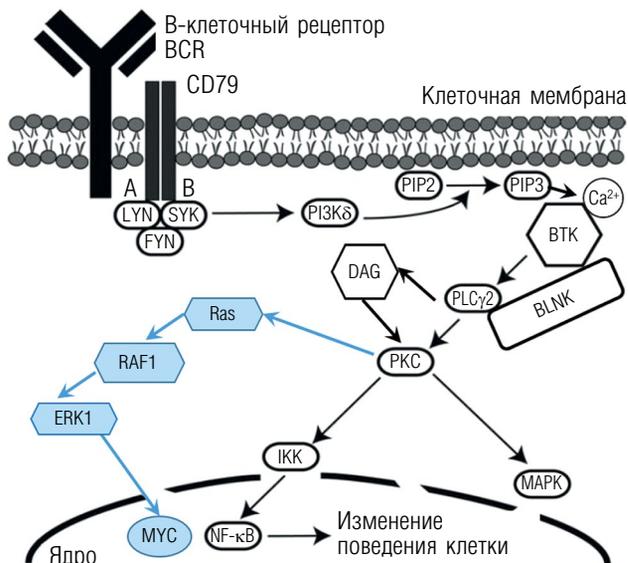


Рис. 2. Тирозинкиназа Брутона в сигнальном пути BCR. При перекрестном связывании BCR протеинкиназы семейства src (LYN, FYN) взаимодействуют с внутриклеточными мотивами активации тирозина, расположенными на белках CD79A/B, что приводит к активации тирозинкиназы селезенки (SYK). SYK затем рекрутирует связанный с плазматической мембраной сигнальный комплекс, который включает BTK, а также адаптерные молекулы, такие как В-клеточный линкерный белок (BLNK). Затем комплекс активирует фосфолипазу Cγ2 (PLCγ2) Ras и протеинкиназу C (PKC). Ras передает сигнал вниз до внеклеточной регулируемой киназы (ERK1), тогда как PKC приводит к активации митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) и факторов транскрипции, включая MYC и NF-κB (адаптировано из [34])

Fig. 2. BTK in the BCR signaling pathway. When BCR cross-links, protein kinases of the SRC family (LYN, FYN) interact with intracellular tyrosine activation motifs located on CD79A/B proteins, which leads to the activation of spleen tyrosine kinase (SYK). SYK then recruits a signaling complex bound with plasma membrane, which includes BTK as well as adapter molecules such as B-cell linker protein (BLNK). The complex then activates phospholipase Cγ2 (PLCγ2), Ras and protein kinase C (PKC). Ras signals down to extracellular regulated kinase (ERK1), while PKC leads to the activation of mitogen-activated protein kinases (MAPK) and transcription factors, including MYC and NF-κB (adapted from [34])

с идентификацией BTK как потенциальной терапевтической мишени при В-клеточных лимфомах. Разработаны и внедряются несколько ингибиторов BTK, первым из которых стал ибрутиниб. Создание лечебных схем с использованием ингибиторов сигнальных киназ и моноклональных антител CD20 позволило существенно улучшить результаты терапии больных, которых раньше считали невосприимчивыми к любому типу терапии.

Ибрутиниб — необратимый ингибитор BTK, который связывается с цистеином в позиции 481

на сайте связывания АТФ киназного домена ВТК (см. рис. 1). Ибрутиниб обладает перекрестной реактивностью по отношению к ряду других киназ. Нецелевое ингибирование затрагивает киназы, которые содержат остаток цистеина, аналогичный Cys-481 в ВТК. К таким киназам относятся представители семейства ТЕС [интерлейкин-2 индуцибельная Т-клеточная киназа (ИТК), костномозговая киназа X-хромосомы, тирозинкиназа, экспрессируемая в гепатоцеллюлярной карциноме (ТЕС), а также киназа Т-клеточной X-хромосомы (ТХК), янускиназа 3 (JAK3) и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR)] [35–37]. В результате неспецифической активности ряда киназ ибрутиниб подавляет активацию Т-клеток, эпидермальных клеток и киллерную функцию естественных киллеров [38].

В первых клинических испытаниях эффективность ибрутиниба оценивали у пожилых пациентов (старше 65 лет), ранее не получавших химиотерапию, с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ с характеристиками высокого риска (немутантный IGHV и цитогенетически подтвержденная del17p) [39, 40]. Пациенты ежедневно получали ибрутиниб в дозе 420 или 840 мг перорально. В открытом многоцентровом исследовании ингибитора ВТК препарат хорошо переносился, не было отмечено тяжелых долговременных токсических эффектов, наиболее частым побочным эффектом была диарея (68 %), у 26 % пациентов наблюдались инфекции верхних дыхательных путей. У большинства пациентов, у которых наступила частичная ремиссия с сохраняющимся лимфоцитозом, со временем была достигнута полная ремиссия [41]. За время наблюдения (среднее — 21 мес.) для всех пациентов не была достигнута медиана выживаемости без прогрессии и общей выживаемости. В настоящее время ибрутиниб в дозе 420 мг одобрен для больных В-ХЛЛ, которые получали по крайней мере один курс предшествующей терапии, а также для больных ХЛЛ с del17p и/или мутацией TP53 в качестве терапии первой линии. Как побочное действие ибрутиниба были отмечены увеличение частоты кровотечений [42, 43] и впервые возникшая фибрилляция предсердий [44]. В отдельных случаях при приеме ибрутиниба наблюдались аутоиммунная цитопения и гемолиз [45].

Особенности терапии ибрутинибом. К сожалению, ибрутиниб не излечивает от ХЛЛ, в настоящее время считают, что для обеспечения продолжительного клинического эффекта требуется постоянный прием ибрутиниба. Непрерывная терапия может привести к селекции и росту резистентных клонов, что

описано для подгруппы пациентов, у которых произошел рецидив заболевания после терапии ибрутинибом.

Были идентифицированы два важных механизма, вызывающие резистентность к терапии. Это мутации ВТК в сайте связывания ибрутиниба (C481S) или мутации, активирующие фосфолипазу C γ 2 (R665W, S707Y и L845F) [46, 47]. Недавно была описана еще одна мутация ВТК в домене SH2 (T316A), а также выявлена эволюция клонов, лежащая в основе прогрессирования лейкоза у пациентов с рецидивирующим ХЛЛ, принимающих ибрутиниб [48]. Кроме того, в клетках больных ХЛЛ и фолликулярной НХЛ обнаружена мутация, активирующая ВТК (L528W), которая придает устойчивость к лечению ибрутинибом [49].

Ретроспективное исследование пациентов, принимавших ибрутиниб как в условиях клинических испытаний, так и вне испытаний, показало, что 41 % больных вынуждены прекратить лечение данным препаратом, из них в половине случаев отказ от лечения был связан с его токсичностью [50]. Частично токсичность и побочные эффекты ибрутиниба можно объяснить неспецифической природой данного препарата.

Частота и типы инфекционных осложнений, связанные с приемом ибрутиниба. Нарушение иммунной регуляции при ХЛЛ способствует высокой частоте развития инфекционных осложнений. У одной трети больных ХЛЛ встречается по крайней мере одна или несколько тяжелых инфекций во время течения основного заболевания. Несмотря на значительные успехи в разработке схем лечения, поддерживающей терапии и антибиотикотерапии, инфекции у пациентов с ХЛЛ развиваются гораздо чаще, чем у здоровых лиц контрольной группы. Инфекции как непосредственная причина смерти у больных ХЛЛ отмечаются в 8–38 % случаев [51]. Основные причины повышенного риска инфекций при ХЛЛ многообразны. Кроме связанной с болезнью иммунной дерегуляции и иммуносупрессии, вызванной терапией, риск инфекции увеличивают также длительность и стадия заболевания, выраженная гипогаммаглобулинемия и предшествующая терапия, направленная на ХЛЛ. В силу этих обстоятельств распространенность инфекционных осложнений среди пациентов с ХЛЛ/НХЛ, получавших ибрутиниб, оказалась довольно высока. При лечении больных В-клеточными злокачественными новообразованиями с применением ибрутиниба осложнения, связанные с инфекцией, регистрируют у ~50 % пациентов, и наиболее часто развивающимся осложнением является

пневмония, вызванная условно-патогенными микроорганизмами (у ~20 % пациентов) [52]. При проведении фазы 3 клинических испытаний ибрутиниба (RESONATE) инфекции зарегистрированы у 70 % из 195 пациентов с рецидивом ХЛЛ, причем в 24 % случаев это были инфекции тяжелой или средней степени тяжести [53]. В клинических испытаниях фазы III у больных ХЛЛ, ранее не получавших химиотерапии (RESONATE2), тяжелые инфекции или инфекции средней тяжести развились у 23 % больных, получавших ибрутиниб, при этом частота этих инфекций со временем снижалась [54]. В другом исследовании [51] также сообщали о сопоставимом уменьшении риска инфицирования у пациентов, принимавших ибрутиниб; на 100 пациенто-месяцев зарегистрировано 16,3 случая инфицирования в течение первых 6 мес. терапии ибрутинибом и 6,9 случая инфекции на 100 пациенто-месяцев в период дальнейшего наблюдения (более 6 мес.).

При анализе 4 рандомизированных контролируемых исследований использования ибрутиниба у больных ХЛЛ/НХЛ из клеток мантийной зоны выявлено, что у пациентов, получавших ибрутиниб, риск инфекций был наибольшим в течение первых 3 мес. терапии (любые инфекции — 41 %, инфекции средней тяжести и тяжелые — 11 %), также было отмечено, что частота инфекций снижалась со временем [50]. Метаанализ опубликованных данных показал, что у 56 % пациентов, получавших ибрутиниб, возникли инфекционные осложнения, а пневмония развилась у каждого пятого пациента [52]. При проведении ретроспективного анализа у больных вне клинических испытаний установлено, что инфекция привела к отказу от лечения 11 % пациентов, ранее получавших ибрутиниб. Среднее время до прекращения приема ибрутиниба из-за инфекции составило 6 мес. [55].

Опportunистические инфекции, развивающиеся у пациентов, принимающих ибрутиниб. Инвазивные грибковые заболевания (ИГЗ) представляют собой опасные для жизни инфекции, которые чаще всего диагностируют у больных острым лейкозом с длительной нейтропенией и редко у больных лимфопролиферативными заболеваниями. В многоцентровом исследовании, проведенном во Франции, опportunистические инфекции были выявлены у 23 из 566 (4,1 %) пациентов, получавших ибрутиниб, при этом почти в половине случаев были доказаны ИГЗ. Примечательно, что почти все случаи ИГЗ обнаружены у лиц с рецидивирующими/рефрактерными формами заболевания, для которых характерна более выраженная

иммуносупрессия, чем для пациентов с впервые выявленным заболеванием [56].

В исследовании, проведенном в 22 центрах в восьми европейских странах, были зарегистрированы 35 пациентов с ИГЗ, 74 % из них страдали ХЛЛ и получали ибрутиниб. Средняя продолжительность лечения ибрутинибом до начала ИГЗ составляла 45 дней (диапазон 1–540). Виды *Aspergillus* были идентифицированы у 22 (63 %) пациентов, а виды *Cryptococcus* — у 9 (26 %). Поражение легких произошло у 69 % пациентов, поражение головного мозга — у 60 %, диссеминированное заболевание развилось у 60 %. Летальность составила 69 % [57].

Особую озабоченность у клиницистов вызывает грибковая инфекция, вызванная *Aspergillus fumigatus*, что связано с высокой летальностью при ее генерализованных формах. Ретроспективное исследование, в которое были включены 33 пациента с развившимся в результате применения ибрутиниба ИГЗ, показало, что *Aspergillus* был возбудителем инфекции у 27 (81 %) человек [56]. Особыми факторами риска этой инфекции являлись одновременное применение глюкокортикоидов, предшествующие многочисленным этапам лечения онкологического заболевания, сахарный диабет и заболевания печени [58, 59].

Другой опасный вид опportunистической грибковой инфекции — пневмоцистная пневмония. Среди 96 больных ХЛЛ, получавших монотерапию ибрутинибом, выявлено 5 случаев пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*. Среднее время от начала приема ибрутиниба до развития пневмоцистной пневмонии составляло 6 мес. (диапазон от 2 до 24 мес.). Расчетная частота пневмоцистной пневмонии в этой серии была 2 случая на 100 пациенто-лет. Четверых из 5 больных ХЛЛ ранее не лечили. Это указывает, что риск этой инфекции не был связан с иммуносупрессией от предшествующей терапии [60].

Помимо инфекционных осложнений, вызванных грибами, зарегистрированы также другие редкие опportunистические инфекции, в частности вирусная прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, вызываемая вирусом Джона Каннингема, обычно безвредным микроорганизмом, и микобактериальные инфекции кожи и мягких тканей, обусловленные *Mycobacterium chelonae*.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия — демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, вызванное реактивацией вируса, которое встречается почти исключительно у пациентов с ослабленным иммунитетом, в том числе

у лиц с синдромом приобретенного иммунодефицита, гематологическими злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и солидных органов. Опубликованные данные свидетельствуют, что прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия крайне редкое событие у пациентов, проходящих терапию ибрутинибом по поводу ХЛЛ. В опубликованной серии из 5 случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии среди пациентов, получающих ибрутиниб, 4 пациента (80 %) ранее лечились ритуксимабом (МоАТ CD20) и один пациент получал хлорамбуцил до того, как ему был назначен ибрутиниб [61].

Опубликован единственный случай клинического наблюдения инфекции кожи и мягких тканей, вызванной *M. chelonae*, у пациента, получающего ибрутиниб. У человека *M. chelonae* является условно-патогенным микроорганиз-

мом, который может приводить к возникновению локализованной кожной инфекции после случайной инокуляции из окружающей среды; однако у пациентов с ослабленным иммунитетом может развиваться диссеминированное заболевание кожи. Риск возникновения инфекции *M. chelonae* у пациентов с ХЛЛ, как предполагают, зависит от множества факторов, включая основное заболевание, сопутствующую иммуносупрессивную терапию, сопутствующие соматические заболевания и генетическую предрасположенность. Кроме того, риск тяжелой инфекции значительно выше у пациентов, получающих ибрутиниб, с рецидивирующими или рефрактерными формами ХЛЛ, по сравнению с пациентами, получавшими ибрутиниб как начальную терапии [62].

Акалабрутиниб и другие ингибиторы ВТК II поколения. Поскольку нередко случаи развития резистентности к ибрутинибу, продолжается разработка более селективных

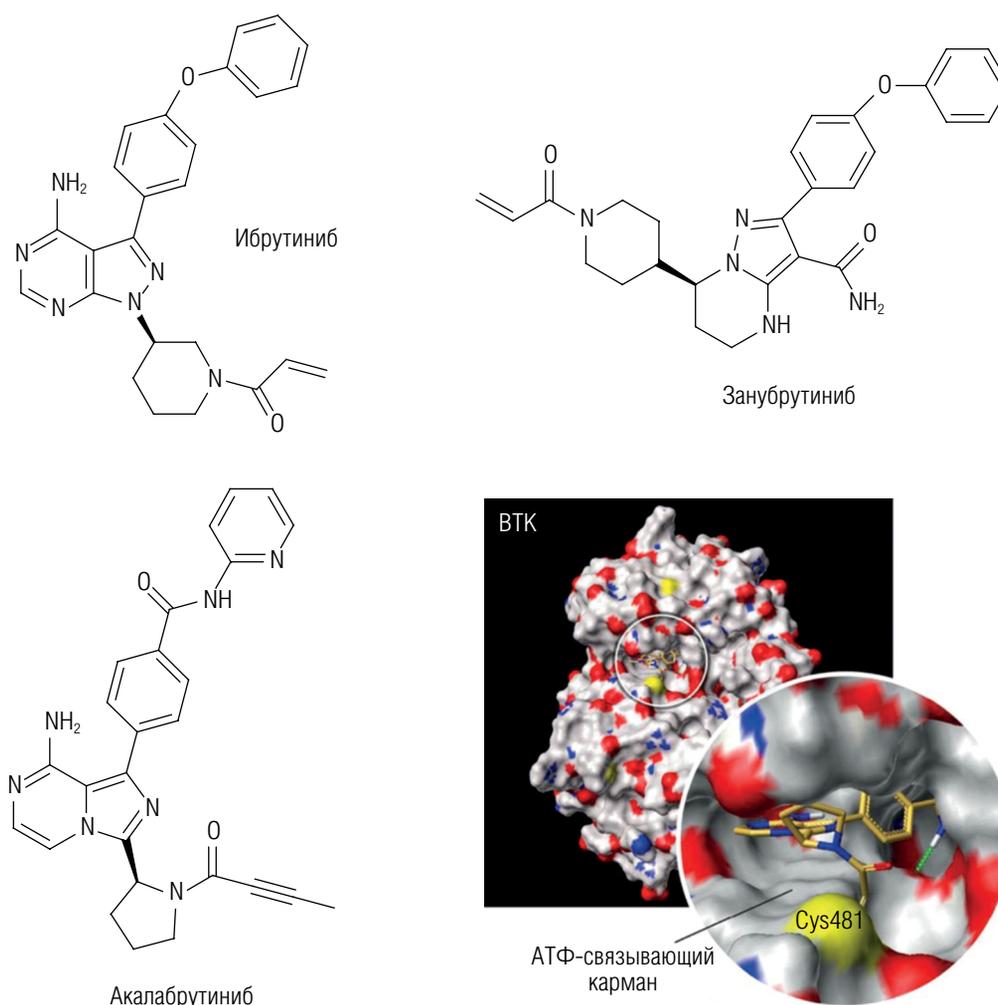


Рис. 3. Химические структуры необратимых ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ВТК), справа снизу — модель связывания акалабрутиниба с ВТК в АТФ-связывающем кармане (адаптировано из [65])

Fig. 3. Chemical structures of irreversible inhibitors of BTK, bottom right — a model of the binding of acalabrutinib to BTK in the ATP-binding pocket (adapted from [65])

ингибиторов ВТК. Ингибиторы ВТК II поколения более селективны в отношении ВТК, чем ибрутиниб, что должно обеспечить большую безопасность за счет снижения токсичности препаратов. К ингибиторам ВТК II поколения относят акалбрутиниб и занубрутиниб, разрешенные к настоящему времени для медицинского использования [63], разрабатываются и другие ингибиторы ВТК, находящиеся сейчас на стадии клинических испытаний [64].

Акалбрутиниб — наиболее изученный селективный ингибитор ВТК II поколения. Он ковалентно связывается с остатком Cys481 на ВТК (рис. 3). Исследования *in vitro* показали, что акалбрутиниб ингибирует ВТК, рецептор эпидермального фактора роста-4 (ERBB4) и В-лимфоцитарную киназу (BLK), тогда как ибрутиниб проявляет ингибирующую активность в отношении восьми из девяти киназ. По сравнению с ибрутинибом, акалбрутиниб обладал пониженной активностью в отношении ТЕС, EGFR и ИТК и был неактивен в отношении киназ семейства SRC. В результате акалбрутиниб проявлял небольшую активность при подавлении активации Т-клеток, эпидермальных клеток и естественных киллеров [65].

Исследование фазы I/II акалбрутиниба при рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ показало, что частичный ответ достигается в 95 % случаев, причем такой ответ был получен у всех пациентов с *del* (17p) [36]. В этом исследовании у больных не наблюдалось сердечных аритмий, хотя гипертензия любой степени отмечена у 20 % пациентов, а тяжелая — у 7 %. Акалбрутиниб хорошо переносится больными ХЛЛ с непереносимостью ибрутиниба [66, 67]. Акалбрутиниб был одобрен FDA (Food and Drug Administration, США) для лечения при ХЛЛ на основании результатов двух рандомизированных контролируемых исследований фазы III (ELEVATE-TN и ASCEND), проведенных у нелеченных ранее больных и у больных с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ [63].

Частота развития инфекционных осложнений при приеме ингибиторов тирозинкиназы Брутона II поколения

В открытом многоцентровом исследовании фазы III ELEVATE TN тяжелые инфекции и инфекции средней степени тяжести наблюдались у 37 (21 %) пациентов, получавших акалбрутиниб и обинутумаб (MoAT CD20), у 25 (14 %) пациентов, находившихся на монотерапии акалбрутинибом [70]. Среди пациентов, лечившихся акалбрутинибом, у 30 из 41 пациента развилось 66 эпизодов инфекций, в том числе у 7 инфекция средней тяжести

и у одного — тяжелая инфекция со средним периодом наблюдения 24,5 мес. Частота инфекций в течение первых 6 мес. лечения акалбрутинибом была выше (12,5 случая на 100 пациенто-месяцев) по сравнению с тем, что наблюдалось через 6 мес. лечения (6,1 инфекция на 100 пациенто-месяцев). Таким образом, так же, как и при приеме ибрутиниба, риск развития инфекций снижался при увеличении длительности терапии. При лечении пациентов с рецидивирующим/рефрактерным заболеванием ибрутинибом или акалбрутинибом риск инфекции был более высокий по сравнению с теми, кто получает ингибитор ВТК в качестве лечения первой линии. При сравнении среднего количества инфекций с учетом времени приема препарата замечено, что не было различий в риске инфицирования у пациентов, принимающих акалбрутиниб по сравнению с ибрутинибом [51].

Таким образом, представленные в настоящем обзоре данные свидетельствуют, что приобретение «иммунокомпрометированности» и инфекционные осложнения при приеме селективных ингибиторов ВТК существенно влияют на итоги терапии при ХЛЛ. В связи с тем что терапия ингибиторами ВТК рассчитана на длительное время (до установления ремиссии и для ее поддержания), существенный риск инфекционных осложнений в первые месяцы лечения представляется крайне нежелательным и сказывается на общих результатах лечения. Важно, что кроме обычных частых инфекций встречаются и редкие, необычные, характерные для иммунокомпрометированных лиц и нехарактерные для больных ХЛЛ. Поскольку риск развития тяжелых инфекций при приеме различных ингибиторов ВТК значительно выше у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ХЛЛ, чем у больных, получавших препараты в рамках начальной терапии, можно заключить, что изменение иммунореактивности, связанное с прогрессией основного заболевания и ингибирующим действием противоопухолевых препаратов, существенно влияет на состояние иммунной системы и предрасположенность к инфекциям. Однако, вследствие того, что повышенную частоту различных инфекций регистрируют даже у ранее нелеченных больных при монотерапии ингибиторами ВТК, вероятно, ингибирование как самой ВТК, так и других тирозинкиназ семейства ТЕС способно приводить к нарушениям функций иммунных клеток. Характер инфекционных осложнений у больных ХЛЛ, принимающих ингибиторы ВТК, указывает, что повреждается функция как клеток врожденного иммунитета, так и, возможно, Т-лимфоцитов. Для дальнейшего

более безопасного использования препаратов данной группы необходимо более точно охарактеризовать их иммуносупрессивное действие. Особый интерес представляет выявление механизмов возможной компенсации иммунных нарушений, о которой свидетельствует снижение частоты инфекционных эпизодов при длительном приеме препарата. Все это позволяет заключить, что для повышения эффективности терапии препаратами селективных ингибиторов ВТК у больных ХЛЛ и другими злокачественными новообразованиями В-лимфоцитов требуется детальное изучение влияния этих препаратов на иммунную систему и определение факторов, позволяющих иммунной системе адаптироваться к их воздействию при длительном приеме.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках темы государственного задания «Иммунологические основы защитных реакций организма» (шифр: 0557-2019-0006).

Вклад авторов. Ю.С. Торшина — подбор литературы, написание текста. Н.Б. Серебряная — написание и редактирование текста.

Список литературы

1. Ammann E.M., Shanafelt T.D., Wright K.B. et al. Updating survival estimates in patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) based on treatment-free interval length // *Leuk. Lymphoma*. 2018. Vol. 59, No. 3. P. 643–649. DOI: 10.1080/10428194.2017.1349905
2. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S. et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001 // *Blood*. 2006. Vol. 107, No. 1. P. 265–276. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2508
3. Watson L., Wyld P., Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union // *Eur. J. Haematol.* 2008. Vol. 81, No. 4. P. 253–258. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2008.01114.x
4. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2007 // *CA Cancer J. Clin.* 2007. Vol. 57, No. 1. P. 43–66. DOI: 10.3322/canjclin.57.1.43
5. Dores G.M., Anderson W.F., Curtis R.E. et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: Overview of the descriptive epidemiology // *Br. J. Haematol.* 2007. Vol. 139, No. 5. P. 809–819. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06856.x
6. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, 2018.
7. Клинические рекомендации «Хронический лимфолейкоз, лимфома из малых лимфоцитов» [Электронный ресурс] // Российское общество онкогематологов. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskii-limfoleikoz-limfoma-iz-malykh-limfotsitov-utv/>. Дата обращения: 22.08.2021.
8. Kil L.P., Yuvaraj S., Langerak A.W., Hendriks R.W. The role of B cell receptor stimulation in CLL pathogenesis // *Curr. Pharm. Des.* 2012. Vol. 18, No. 23. P. 3335–3355. DOI: 10.2174/138161212801227041
9. Zenz T., Eichhorst B., Busch R. et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, No. 29. P. 4473–4479. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.8762
10. Gonzalez D., Martinez P., Wade R. et al. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29, No. 16. P. 2223–2229. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.0838
11. Malcikova J., Smardova J., Rocnova L. et al. Monoallelic and biallelic inactivation of TP53 gene in chronic lymphocytic leukemia: selection, impact on survival, and response to DNA damage // *Blood*. 2009. Vol. 114, No. 26. P. 5307–5314. DOI: 10.1182/blood-2009-07-234708
12. Zenz T., Krober A., Scherer K. et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up // *Blood*. 2008. Vol. 112, No. 8. P. 3322–3329. DOI: 10.1182/blood-2008-04-154070
13. Robak P., Robak T. Novel synthetic drugs currently in clinical development for chronic lymphocytic leukemia // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 2017. Vol. 26, No. 11. P. 1249–1265. DOI: 10.1080/13543784.2017.1384814
14. Chiorazzi N., Ferrarini M. Cellular origin(s) of chronic lymphocytic leukemia: cautionary notes and additional considerations and possibilities // *Blood*. 2011. Vol. 117, No. 6. P. 1781–1791. DOI: 10.1182/blood-2010-07-155663
15. Klein U., Tu Y., Stolovitzky G.A. et al. Gene expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia reveals a homogeneous phenotype related to memory B cells // *J. Exp. Med.* 2001. Vol. 194, No. 11. P. 1625–1638. DOI: 10.1084/jem.194.11.1625
16. Seifert M., Sellmann L., Bloehdorn J. et al. Cellular origin and pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia // *J. Exp. Med.* 2012. Vol. 209, No. 12. P. 2183–2198. DOI: 10.1084/jem.20120833
17. Griffin D.O., Holodick N.E., Rothstein T.L. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20⁺ CD27⁺ CD43⁺ CD70⁻ // *J. Exp. Med.* 2011. Vol. 208, No. 1. P. 67–80. DOI: 10.1084/jem.20101499
18. DiLillo D.J., Weinberg J.B., Yoshizaki A. et al. Chronic lymphocytic leukemia and regulatory B cells share IL-10 competence and immunosuppressive function // *Leukemia*. 2013. Vol. 27, No. 1. P. 170–182. DOI: 10.1038/leu.2012.165
19. Muggen A.F., Singh S.P., Hendriks R.W., Langerak A.W. Targeting signaling pathways in chronic lymphocytic leukemia // *Curr. Cancer Drug Targets*. 2016. Vol. 16, No. 8. P. 669–688. DOI: 10.2174/1568009616666160408145623
20. Agathangelidis A., Darzentas N., Hadzidimitriou A. et al. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia

- phocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies // *Blood*. 2012. Vol. 119, No. 19. P. 4467–4475. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393694
21. Murray F., Darzentas N., Hadzidimitriou A. et al. Stereotyped patterns of somatic hypermutation in subsets of patients with chronic lymphocytic leukemia: implications for the role of antigen selection in leukemogenesis // *Blood*. 2008. Vol. 111, No. 3. P. 1524–1533. DOI: 10.1182/blood-2007-07-099564
 22. Hayakawa K., Formica A.M., Colombo M.J. et al. Loss of a chromosomal region with synteny to human 13q14 occurs in mouse chronic lymphocytic leukemia that originates from early-generated B-1 B cells // *Leukemia*. 2016. Vol. 30, No. 7. P. 1510–1519. DOI: 10.1038/leu.2016.61
 23. Chen S.S., Batliwalla F., Holodick N.E. et al. Autoantigen can promote progression to a more aggressive TCL1 leukemia by selecting variants with enhanced B-cell receptor signaling // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. Vol. 110, No. 16. P. E1500–1507. DOI: 10.1073/pnas.1300616110
 24. Singh S.P., Pillai S.Y., de Bruijn M.J.W. et al. Cell lines generated from a chronic lymphocytic leukemia mouse model exhibit constitutive Btk and Akt signaling // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, No. 42. P. 71981–71995. DOI: 10.18632/oncotarget.18234
 25. Messmer B.T., Albesiano E., Efremov D.G. et al. Multiple distinct sets of stereotyped antigen receptors indicate a role for antigen in promoting chronic lymphocytic leukemia // *J. Exp. Med.* 2004. Vol. 200, No. 4. P. 519–525. DOI: 10.1084/jem.20040544
 26. Herve M., Xu K., Ng Y.S. et al. Unmutated and mutated chronic lymphocytic leukemias derive from self-reactive B cell precursors despite expressing different antibody reactivity // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115, No. 6. P. 1636–1643. DOI: 10.1172/JCI24387
 27. Lanemo Myhrinder A., Hellqvist E., Sidorova E. et al. A new perspective: molecular motifs on oxidized LDL, apoptotic cells, and bacteria are targets for chronic lymphocytic leukemia antibodies // *Blood*. 2008. Vol. 111, No. 7. P. 3838–3348. DOI: 10.1182/blood-2007-11-125450
 28. Hoogeboom R., van Kessel K.P., Hochstenbach F. et al. A mutated B cell chronic lymphocytic leukemia subset that recognizes and responds to fungi // *J. Exp. Med.* 2013. Vol. 210, No. 1. P. 59–70. DOI: 10.1084/jem.20121801
 29. Duhren-von Minden M., Ubelhart R., Schneider D. et al. Chronic lymphocytic leukaemia is driven by antigen-independent cell-autonomous signaling // *Nature*. 2012. Vol. 489, No. 7415. P. 309–312. DOI: 10.1038/nature11309
 30. Minici C., Gounari M., Ubelhart R. et al. Distinct homotypic B-cell receptor interactions shape the outcome of chronic lymphocytic leukaemia // *Nat. Commun.* 2017. No. 8. P. 15746. DOI: 10.1038/ncomms15746
 31. Herman S.E., Gordon A.L., 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. Vol. 117, No. 23. P. 6287–6296. DOI: 10.1182/blood-2011-01-328484
 32. Ponader S., Chen S.S., Buggy J.J. et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing *in vitro* and *in vivo* // *Blood*. 2012. Vol. 119, No. 5. P. 1182–1189. DOI: 10.1182/blood-2011-10-386417
 33. Kil L.P., de Bruijn M.J., van Hulst J.A. et al. Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic leukemia // *Am. J. Blood Res.* 2013. Vol. 3, No. 1. P. 71–83.
 34. de Rooij M.F., Kuil A., Geest C.R. et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia // *Blood*. 2012. Vol. 119, No. 11. P. 2590–2594. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390989
 35. Pal Singh S., Dammeijer F., Hendriks R.W. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies // *Mol. Cancer*. 2018. Vol. 17, No. 1. P. 57. DOI: 10.1186/s12943-018-0779-z
 36. Byrd J.C., Harrington B., O'Brien S. et al. Acabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374, No. 4. P. 323–332. DOI: 10.1056/NEJMoa1509981
 37. Honigberg L.A., Smith A.M., Sirisawad M. et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. Vol. 107, No. 29. P. 13075–13080. DOI: 10.1073/pnas.1004594107
 38. Gordon M.J., Danilov A.V. The evolving role of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia // *Ther. Adv. Hematol.* 2021. No. 12. P. 2040620721989588. DOI: 10.1177/2040620721989588
 39. Herman S.E.M., Montraveta A., Niemann C.U. et al. The Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor acalabrutinib demonstrates potent on-target effects and efficacy in two mouse models of chronic lymphocytic leukemia // *Clin. Cancer Res.* 2017. Vol. 23, No. 11. P. 2831–2841. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0463
 40. O'Brien S., Furman R.R., Coutre S.E. et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: An open-label, multi-centre, phase 1b/2 trial // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15, No. 1. P. 48–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70513-8
 41. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, No. 1. P. 32–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637
 42. Lipsky A.H., Farooqui M.Z., Tian X. et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib // *Haematologica*. 2015. Vol. 100, No. 12. P. 1571–1578. DOI: 10.3324/haematol.2015.126672
 43. Kamel S., Horton L., Ysebaert L. et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation // *Leukemia*. 2015. Vol. 29, No. 4. P. 783–787. DOI: 10.1038/leu.2014.247
 44. McMullen J.R., Boey E.J., Ooi J.Y. et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling // *Blood*. 2014. Vol. 124, No. 25. P. 3829–3830. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604272
 45. Rogers K.A., Ruppert A.S., Bingman A. et al. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with

- ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia // *Leukemia*. 2016. Vol. 30, No. 2. P. 346–350. DOI: 10.1038/leu.2015.273
46. Woyach J.A., Furman R.R., Liu T.M. et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370, No. 24. P. 2286–2294. DOI: 10.1056/NEJMoa1400029
 47. Furman R.R., Cheng S., Lu P. et al. Ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370, No. 24. P. 2352–2354. DOI: 10.1056/NEJMc1402716
 48. Kadri S., Lee J., Fitzpatrick C. et al. Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL // *Blood Adv.* 2017. Vol. 1, No. 12. P. 715–727. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016003632
 49. Krysiak K., Gomez F., White B.S. et al. Recurrent somatic mutations affecting B-cell receptor signaling pathway genes in follicular lymphoma // *Blood*. 2017. Vol. 129, No. 4. P. 473–483. DOI: 10.1182/blood-2016-07-729954
 50. Mato A.R., Nabhan C., Thompson M.C. et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis // *Haematologica*. 2018. Vol. 103, No. 5. P. 874–879. DOI: 10.3324/haematol.2017.182907
 51. Pleyer C., Sun C., Desai S. et al. Reconstitution of humoral immunity and decreased risk of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with Bruton tyrosine kinase inhibitors // *Leuk. Lymphoma*. 2020. Vol. 61, No. 10. P. 2375–2382. DOI: 10.1080/10428194.2020.1772477
 52. Tillman B.F., Pauff J.M., Satyanarayana G. et al. Systematic review of infectious events with the BTK inhibitor ibrutinib in the treatment of haematologic malignancies // *Eur. J. Haematol.* 2018. Vol. 100, No. 4. P. 325–334. DOI: 10.1111/ejh.13020
 53. Byrd J.C., Brown J.R., O'Brien S. et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371, No. 3. P. 213–223. DOI: 10.1056/NEJMoa1400376
 54. Barr P.M., Robak T., Owen C. et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2 // *Haematologica*. 2018. Vol. 103, No. 9. P. 1502–1510. DOI: 10.3324/haematol.2018.192328
 55. O'Brien S., Hillmen P., Coutre S. et al. Safety analysis of four randomized controlled studies of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma or mantle cell lymphoma // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018. Vol. 18, No. 10. P. 648–657. DOI: 10.1016/j.clml.2018.06.016
 56. Ghez D., Calleja A., Protin C. et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib // *Blood*. 2018. Vol. 131, No. 17. P. 1955–1959. DOI: 10.1182/blood-2017-11-818286
 57. Ruchlemer R., Ben-Ami R., Bar-Meir M. et al. Ibrutinib-associated invasive fungal diseases in patients with chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma: An observational study // *Mycoses*. 2019. Vol. 62, No. 12. P. 1140–1147. DOI: 10.1111/myc.13001
 58. Rogers K.A., Mousa L., Zhao Q. et al. Incidence of opportunistic infections during ibrutinib treatment for B-cell malignancies // *Leukemia*. 2019. Vol. 33, No. 10. P. 2527–2530. DOI: 10.1038/s41375-019-0481-1
 59. Woyach J.A. Ibrutinib and Aspergillus: a Btk-targeted risk // *Blood*. 2018. Vol. 132, No. 18. P. 1869–1870. DOI: 10.1182/blood-2018-08-865659
 60. Ahn I.E., Jerussi T., Farooqui M. et al. Atypical *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in previously untreated patients with CLL on single-agent ibrutinib // *Blood*. 2016. Vol. 128, No. 15. P. 1940–1943. DOI: 10.1182/blood-2016-06-722991
 61. Hsiehchen D., Arasaratnam R., Raj K. et al. Ibrutinib use complicated by progressive multifocal leukoencephalopathy // *Oncology*. 2018. Vol. 95, No. 5. P. 319–322. DOI: 10.1159/000490617
 62. Dousa K.M., Babiker A., van Aartsen D. et al. Ibrutinib therapy and mycobacterium chelonae. Skin and soft tissue infection // *Open Forum Infect. Dis.* 2018. Vol. 5, No. 7. P. ofy168. DOI: 10.1093/ofid/ofy168
 63. Bose P., Gandhi V. Managing chronic lymphocytic leukemia in 2020: an update on recent clinical advances with a focus on BTK and BCL-2 inhibitors // *Fac. Rev.* 2021. No. 10. P. 22. DOI: 10.12703/r/10-22
 64. Barf T., Covey T., Izumi R. et al. Acalabrutinib (ACP-196): A covalent bruton tyrosine kinase inhibitor with a differentiated selectivity and *in vivo* potency profile // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2017. Vol. 363, No. 2. P. 240–252. DOI: 10.1124/jpet.117.242909
 65. Awan F.T., Schuh A., Brown J.R. et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib // *Blood Adv.* 2019. Vol. 3, No. 9. P. 1553–1562. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018030007
 66. Yazdy M., Mato A., Roeker L. et al. Toxicities and outcomes of acalabrutinib-treated patients with chronic lymphocytic leukemia: a retrospective analysis of real world patients // *Blood*. 2019. Vol. 134, No. Suppl 1. P. 4311. DOI: 10.1182/blood-2019-130062
 67. Sharman J.P., Egyed M., Jurczak W. et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10232. P. 1278–1291. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2

References

1. Ammann EM, Shanafelt TD, Wright KB, et al. Updating survival estimates in patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) based on treatment-free interval length. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(3):643–649. DOI: 10.1080/10428194.2017.1349905
2. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood*. 2006;107(1):265–276. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2508
3. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol*. 2008;81(4):253–258. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2008.01114.x
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):43–66. DOI: 10.3322/canjclin.57.1.43

5. Dores G.M, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: Overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol.* 2007;139(5):809–819. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06856.x
6. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinski, G.V. Petrova. Moscow; 2018. (In Russ.)
7. Klinicheskie rekomendatsii "Khronicheskie limfoleikoz, limfoma iz malykh limfotsitov" 2018 [Internet]. Rossiiskoe obshchestvo onkogematologov. (In Russ.). Available from: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskie-limfoleikoz-limfoma-iz-malykh-limfotsitov-utv/>. Accessed: 22.08.2021.
8. Kil LP, Yuvaraj S, Langerak AW, Hendriks RW. The role of B cell receptor stimulation in CLL pathogenesis. *Curr Pharm Des.* 2012;18(23):3335–3355. DOI: 10.2174/138161212801227041
9. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(29):4473–4479. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.8762
10. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, et al. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2223–2229. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.0838
11. Malcikova J, Smardova J, Rocnova L, et al. Monoallelic and biallelic inactivation of TP53 gene in chronic lymphocytic leukemia: selection, impact on survival, and response to DNA damage. *Blood.* 2009;114(26):5307–5314. DOI: 10.1182/blood-2009-07-234708
12. Zenz T, Krober A, Scherer K, et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood.* 2008;112(8):3322–3329. DOI: 10.1182/blood-2008-04-154070
13. Robak P, Robak T. Novel synthetic drugs currently in clinical development for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;26(11):1249–1265. DOI: 10.1080/13543784.2017.1384814
14. Chiorazzi N, Ferrarini M. Cellular origin(s) of chronic lymphocytic leukemia: cautionary notes and additional considerations and possibilities. *Blood.* 2011;117(6):1781–1791. DOI: 10.1182/blood-2010-07-155663
15. Klein U, Tu Y, Stolovitzky GA, et al. Gene expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia reveals a homogeneous phenotype related to memory B cells. *J Exp Med.* 2001;194(11):1625–1638. DOI: 10.1084/jem.194.11.1625
16. Seifert M, Sellmann L, Bloehdorn J, et al. Cellular origin and pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med.* 2012;209(12):2183–2198. DOI: 10.1084/jem.20120833
17. Griffin DO, Holodick NE, Rothstein TL. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20⁺ CD27⁺ CD43⁺ CD70⁻. *J Exp Med.* 2011;208(1):67–80. DOI: 10.1084/jem.20101499
18. DiLillo DJ, Weinberg JB, Yoshizaki A, et al. Chronic lymphocytic leukemia and regulatory B cells share IL-10 competence and immunosuppressive function. *Leukemia.* 2013;27(1):170–182. DOI: 10.1038/leu.2012.165
19. Muggen AF, Singh SP, Hendriks RW, Langerak AW. Targeting signaling pathways in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Cancer Drug Targets.* 2016;16(8):669–688. DOI: 10.2174/1568009616666160408145623
20. Agathangelidis A, Darzentas N, Hadzidimitriou A, et al. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies. *Blood.* 2012;119(19):4467–4475. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393694
21. Murray F, Darzentas N, Hadzidimitriou A, et al. Stereotyped patterns of somatic hypermutation in subsets of patients with chronic lymphocytic leukemia: implications for the role of antigen selection in leukemogenesis. *Blood.* 2008;111(3):1524–1533. DOI: 10.1182/blood-2007-07-099564
22. Hayakawa K, Formica AM, Colombo MJ, et al. Loss of a chromosomal region with synteny to human 13q14 occurs in mouse chronic lymphocytic leukemia that originates from early-generated B-1 B cells. *Leukemia.* 2016;30(7):1510–1519. DOI: 10.1038/leu.2016.61
23. Chen SS, Batliwalla F, Holodick NE, et al. Autoantigen can promote progression to a more aggressive TCL1 leukemia by selecting variants with enhanced B-cell receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(16):E1500–E1507. DOI: 10.1073/pnas.1300616110
24. Singh SP, Pillai SY, de Bruijn MJW, et al. Cell lines generated from a chronic lymphocytic leukemia mouse model exhibit constitutive Btk and Akt signaling. *Oncotarget.* 2017;8(42):71981–71995. DOI: 10.18632/oncotarget.18234
25. Messmer BT, Albesiano E, Efremov DG, et al. Multiple distinct sets of stereotyped antigen receptors indicate a role for antigen in promoting chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med.* 2004;200(4):519–525. DOI: 10.1084/jem.20040544
26. Herve M, Xu K, Ng YS, et al. Unmutated and mutated chronic lymphocytic leukemias derive from self-reactive B cell precursors despite expressing different antibody reactivity. *J Clin Invest.* 2005;115(6):1636–1643. DOI: 10.1172/JCI24387
27. Lanemo Myhrinder A, Hellqvist E, Sidorova E, et al. A new perspective: molecular motifs on oxidized LDL, apoptotic cells, and bacteria are targets for chronic lymphocytic leukemia antibodies. *Blood.* 2008;111(7):3838–3848. DOI: 10.1182/blood-2007-11-125450
28. Hoogeboom R, van Kessel KP, Hochstenbach F, et al. A mutated B cell chronic lymphocytic leukemia subset that recognizes and responds to fungi. *J Exp Med.* 2013;210(1):59–70. DOI: 10.1084/jem.20121801
29. Duhren-von Minden M, Ubelhart R, Schneider D, et al. Chronic lymphocytic leukaemia is driven by antigen-independent cell-autonomous signalling. *Nature.* 2012;489(7415):309–312. DOI: 10.1038/nature11309
30. Minici C, Gounari M, Ubelhart R, et al. Distinct homotypic B-cell receptor interactions shape the outcome of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Commun.* 2017;8:15746. DOI: 10.1038/ncomms15746
31. 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):6287–6296. DOI: 10.1182/blood-2011-01-328484

32. Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing *in vitro* and *in vivo*. *Blood*. 2012;119(5):1182–1189. DOI: 10.1182/blood-2011-10-386417
33. Kil LP, de Bruijn MJ, van Hulst JA, et al. Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic leukemia. *Am J Blood Res*. 2013;3(1):71–83.
34. de Rooij MF, Kuil A, Geest CR, et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119(11):2590–2594. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390989
35. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer*. 2018;17(1):57. DOI: 10.1186/s12943-018-0779-z
36. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):323–332. DOI: 10.1056/NEJMoa1509981
37. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(29):13075–13080. DOI: 10.1073/pnas.1004594107
38. Herman SEM, Montraveta A, Niemann CU, et al. The Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor acalabrutinib demonstrates potent on-target effects and efficacy in two mouse models of chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):2831–2841. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0463
39. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: An open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):48–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70513-8
40. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637
41. Sun C, Tian X, Lee YS, et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Blood*. 2015;126(19):2213–2219. DOI: 10.1182/blood-2015-04-639203
42. Lipsky AH, Farooqui MZ, Tian X, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica*. 2015;100(12):1571–1578. DOI: 10.3324/haematol.2015.126672
43. Kamel S, Horton L, Ysebaert L, et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. *Leukemia*. 2015;29(4):783–787. DOI: 10.1038/leu.2014.247
44. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood*. 2014;124(25):3829–3830. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604272
45. Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, et al. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2016;30(2):346–350. DOI: 10.1038/leu.2015.273
46. Woyach JA, Furman RR, Liu TM, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2286–2294. DOI: 10.1056/NEJMoa1400029
47. Furman RR, Cheng S, Lu P, et al. Ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2352–2354. DOI: 10.1056/NEJMc1402716
48. Kadri S, Lee J, Fitzpatrick C, et al. Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL. *Blood Adv*. 2017;1(12):715–727. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016003632
49. Krysiak K, Gomez F, White BS, et al. Recurrent somatic mutations affecting B-cell receptor signaling pathway genes in follicular lymphoma. *Blood*. 2017;129(4):473–483. DOI: 10.1182/blood-2016-07-729954
50. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica*. 2018;103(5):874–879. DOI: 10.3324/haematol.2017.182907
51. Pleyer C, Sun C, Desai S, et al. Reconstitution of humoral immunity and decreased risk of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(10):2375–2382. DOI: 10.1080/10428194.2020.1772477
52. Tillman BF, Pauff JM, Satyanarayana G, et al. Systematic review of infectious events with the BTK inhibitor ibrutinib in the treatment of haematologic malignancies. *Eur J Haematol*. 2018;100(4):325–334. DOI: 10.1111/ejh.13020
53. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213–223. DOI: 10.1056/NEJMoa1400376
54. Barr PM, Robak T, Owen C, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica*. 2018;103(9):1502–1510. DOI: 10.3324/haematol.2018.192328
55. O'Brien S, Hillmen P, Coutre S, et al. Safety analysis of four randomized controlled studies of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma or mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(10):648–657. DOI: 10.1016/j.clml.2018.06.016
56. Ghez D., Calleja A., Protin C. et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood*. 2018;131(17):1955–1959. DOI: 10.1182/blood-2017-11-818286
57. Ruchlemer R, Ben-Ami R, Bar-Meir M, et al. Ibrutinib-associated invasive fungal diseases in patients with chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma: An observational study. *Mycoses*. 2019;62(12):1140–1147. DOI: 10.1111/myc.13001
58. Rogers K.A., Mousa L., Zhao Q. et al. Incidence of opportunistic infections during ibrutinib treatment for B-cell malignancies. *Leukemia*. 2019;33(10):2527–2530. DOI: 10.1038/s41375-019-0481-1
59. Woyach J.A. Ibrutinib and Aspergillus: a Btk-targeted risk. *Blood*. 2018;132(18):1869–1870. DOI: 10.1182/blood-2018-08-865659

60. Ahn I.E., Jerussi T., Farooqui M. et al. Atypical *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in previously untreated patients with CLL on single-agent ibrutinib. *Blood*. 2016;128(15):1940–1943. DOI: 10.1182/blood-2016-06-722991
61. Hsiehchen D, Arasaratnam R, Raj K, et al. Ibrutinib use complicated by progressive multifocal leukoencephalopathy. *Oncology*. 2018;95(5):319–322. DOI: 10.1159/000490617
62. Dousa KM, Babiker A, Van Aartsen D, et al. Ibrutinib therapy and mycobacterium chelonae. Skin and soft tissue infection. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(7):ofy168. DOI:10.1093/ofid/ofy168
63. Bose P, Gandhi V. Managing chronic lymphocytic leukemia in 2020: an update on recent clinical advances with a focus on BTK and BCL-2 inhibitors. *Fac Rev*. 2021;10:22. DOI: 10.12703/r/10-22
64. Barf T, Covey T, Izumi R, et al. Acalabrutinib (ACP-196): A covalent bruton tyrosine kinase inhibitor with a differentiated selectivity and *in vivo* potency profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;363(2):240–252. DOI: 10.1124/jpet.117.242909
65. Awan FT, Schuh A, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv*. 2019;3(9):1553–1562. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018030007
66. Yazdy M, Mato A, Roeker L, et al. Toxicities and outcomes of acalabrutinib-treated patients with chronic lymphocytic leukemia: a retrospective analysis of real world patients. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):4311. DOI: 10.1182/blood-2019-130062
67. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278–1291. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2

Информация об авторах / Information about the authors

Юлия Сергеевна Торшина — аспирант отдела иммунологии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2387-2712>;
eLibrary SPIN: 1676-5162;
e-mail: torshina.doc18@yandex.ru

Yulia S. Torshina — Postgraduate student of Department of Immunology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2387-2712>;
eLibrary SPIN: 1676-5162;
e-mail: torshina.doc18@yandex.ru

Наталья Борисовна Серебряная — д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией общей иммунологии, отдел иммунологии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2418-9368>;
eLibrary SPIN: 2240-1277; e-mail: nbvma@mail.ru

Natalia B. Serebryanaya — PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of General Immunology, Department of Immunology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Professor of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2418-9368>;
eLibrary SPIN: 2240-1277; e-mail: nbvma@mail.ru

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Наталья Борисовна Серебряная / Natalia B. Serebryanaya
E-mail: nbvma@mail.ru