

ГЕНЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И СТЕРЕОТИПНЫЕ АНТИГЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ И ДРУГИХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Бидерман Б. В.^{*}, Судариков А. Б.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Мутационный статус генов вариабельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов — важнейший прогностический фактор при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). При ХЛЛ и других лимфопролиферативных заболеваниях наблюдается значительное сужение репертуара генов вариабельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов (*immunoglobulin heavy-chain variable region, IGHV*).

Цель — обобщение данных о мутационном статусе и особенностях репертуара генов *IGHV* и их клиническом значении при ХЛЛ и других лимфопролиферативных заболеваниях.

Основные сведения. Последовательность генов *IGHV* — уникальный маркер опухолевого клона. Больные ХЛЛ с немутированными генами *IGHV* отличаются крайне неблагоприятным течением заболевания в отличие от больных ХЛЛ с мутациями. У больных с мутациями *IGHV* достигается хороший ответ на иммунохимиотерапию, при немутированных *IGHV* требуется назначение новых таргетных препаратов. Изучение репертуара генов *IGHV* и стереотипных антигенных рецепторов позволяет выявить дополнительные группы больных ХЛЛ с определенными генетическими и клиническими особенностями. При некоторых других лимфопролиферативных заболеваниях также выявляются стереотипные рецепторы, их клиническое значение не изучено. Такие стереотипные рецепторы специфичны для каждого заболевания.

Ключевые слова: ХЛЛ, *IGHV*, стереотипные антигенные рецепторы, лимфопролиферативные заболевания, мутации, *TP53*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Бидерман Б.В., Судариков А.Б. Гены иммуноглобулинов и стереотипные антигенные рецепторы при хроническом лимфолейкозе и других лимфопролиферативных заболеваниях. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(1): 70–79. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-70-79>

IMMUNOGLOBULIN GENES AND STEREOTYPED ANTIGENIC RECEPTORS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND OTHER LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

Biderman B. V., Sudarikov A. B.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The mutational status of immunoglobulin heavy chain variable region genes (*IGHV*) is the most important prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia (CLL). Furthermore, a significant narrowing of the *IGHV* gene repertoire is found in CLL and other lymphoproliferative diseases.

Aim — to review the publication data on the *IGHV* genes repertoire and mutational status in CLL and other lymphoproliferative diseases regarding their clinical significance.

General information. Nucleotide sequence of rearranged *IGHV* genes is a unique marker of a tumor clone. CLL patients with unmutated *IGHV* genes have an extremely unfavorable disease outcome in contrast to the patients with mutated *IGHV* genes. Patients with mutated *IGHV* genes benefit from conventional immunochemotherapy, while non-mutated *IGHV* patients require therapy escalation with new targeted drugs. The study of *IGHV* genes and stereotyped antigen receptors repertoire makes possible to identify additional groups of CLL patients with specific genetic and clinical features. Stereotype receptors are also detected in other lymphoproliferative diseases, but their clinical significance has not yet been defined. However, stereotyped receptors are found to be disease-specific.

Keywords: CLL, *IGHV*, stereotyped antigen receptors, lymphoproliferative diseases, mutations, *TP53*

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Biderman B.V., Sudarikov A.B. Immunoglobulin genes and stereotyped antigenic receptors in chronic lymphocytic leukemia and other lymphoproliferative diseases. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(1): 70–79 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-70-79>

Введение

Мутационный статус генов варибельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов (*immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV*) является важнейшим прогностическим фактором при хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ), в международной клинической практике это исследование является обязательным при данном заболевании [1, 2]. Изучение репертуара генов *IGHV* при ХЛЛ в течение последних 30 лет показало его значительное сужение и выявило существование у больных, не связанных между собой, высокомолекулярных последовательностей сайтов связывания антигенов, позднее названных стереотипными антигенными рецепторами (САР) [3–7]. В дальнейших работах было показано, что подобное сужение репертуара генов *IGHV* встречается не только при ХЛЛ, но и при других лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ),

таких как мантийно-клеточная лимфома (МКЛ) и селезеночная форма лимфомы из клеток маргинальной зоны (СЛКМЗ) [8–10].

Цель настоящего обзора — обобщить современные данные о мутационном статусе и особенностях репертуара генов *IGHV* и их клиническом значении при ХЛЛ и других ЛПЗ.

Мутационный статус генов *IGHV*. Биологическое и клиническое значение

Молекулы иммуноглобулина являются основным компонентом В-клеточного рецепторного комплекса. Перестроенные гены иммуноглобулинов присутствуют в каждой В-клетке с самых ранних стадий развития, их нуклеотидные последовательности являются

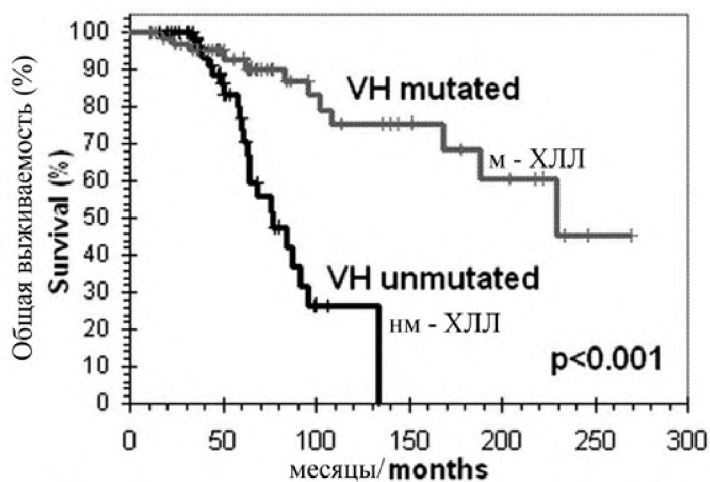


Рисунок 1. Кривые выживаемости Каплана — Мейера для больных ХЛЛ с мутированными и немутированными генами *IGHV*. Медиана общей выживаемости для нм-ХЛЛ — 76,8 месяца, для м-ХЛЛ — 217 месяцев ($p = 0,00002$) [15]

Figure 1. Kaplan — Meier survival curves for CLL patients with mutated and unmutated *IGHV* genes. Median survival for unmutated CLL — 76,8 months, median survival for mutated CLL — 217 months ($p = 0,00002$) [15]

уникальными. Поэтому, когда В-клетка превращается в клетку ХЛЛ, нуклеотидная последовательность генов *IGHV* становится уникальным маркером для всего опухолевого клона, оставаясь стабильной и неизменной по мере развития заболевания, в отличие от других генетических маркеров, таких как геномные aberrации [11]. С началом иммуногенетических исследований стали появляться сообщения о значительных различиях в использовании генов *IGHV* в клетках ХЛЛ и в В-клетках здоровых людей, что косвенно указывает на селекцию антигенов [12]. В этом же исследовании было выявлено, что у значительной части больных ХЛЛ (около 50 %) гены *IGHV* подвергались соматической гипермутации (СГМ). Вскоре после этого было сделано открытие, что все случаи ХЛЛ делятся на две обширные группы с заметно различающимися клиническими исходами в зависимости от статуса СГМ [13, 14]. В двух независимых исследованиях было показано, что у больных с немутированными генами *IGHV* (нм-ХЛЛ), т.е. при 98–100 % сходства с герминальным геном, наблюдается агрессивное течение заболевания с коротким временем до начала терапии, плохим ответом на химиотерапию и низкой общей выживаемостью. Напротив, случаи с мутациями в генах *IGHV* (м-ХЛЛ), т.е. при сходстве с герминальным геном менее 98 %, отличались индолентной формой заболевания и хорошим ответом на терапию (рис. 1) [13–15]. Пороговое значение 98 % для разделения на клинические варианты нм-ХЛЛ/м-ХЛЛ было выбрано для удобства с целью исключения потенциальных полиморфных вариантов герминальных последовательностей, чтобы не проводить соответствующий анализ для каждого больного [15]. Периодически возникали предложения о понижении порогового значения до 97 % [16–18]. По данным этих работ, клиническое течение забо-

левания у больных со сходством с герминальным геном 97–97,9 % практически такое же, как и у больных со сходством в 98 %. Тем не менее, согласно последним рекомендациям Европейской исследовательской инициативы изучения ХЛЛ (European Research Initiative on CLL, ERIC) [2, 19], пороговым значением остается 98 %, а случаи со сходством с герминальным геном 97–97,9 % относят к так называемой «серой зоне», для которой невозможно дать однозначного клинического прогноза.

Спустя более 20 лет предложенная стратификация больных на основе мутационного статуса *IGHV* остается одним из наиболее надежных прогностических факторов при ХЛЛ [19], вытесняя клиническое значение других биомаркеров, которые могут изменяться с течением времени. Это разделение отражает фундаментальные биологические различия, указывающие на разное происхождение двух подтипов заболевания [20–22]. Однако некоторые случаи могут демонстрировать клинко-биологическое поведение, которое отличается от ожидаемого в связи с его мутационным статусом. Это означает, что гетерогенность ХЛЛ сохраняется даже в этих биологических подтипах [21–23]. Классическим примером этого является подгруппа CAP CLL#2, ассоциированная с неблагоприятным прогнозом вне зависимости от мутационного статуса гена *IGHV3–21*, характерного для нее.

Европейские многоцентровые исследования показывают небольшое преобладание подгруппы с мутациями — соотношение «м-ХЛЛ : нм-ХЛЛ» в них составляет 55 % : 45 % [24, 25]. Китайские, тайваньские и иранские исследователи сообщают о соотношении «м-ХЛЛ : нм-ХЛЛ» равном 64 % : 36 % [26–28]. При исследовании большой выборки российских больных ХЛЛ было показано обратное соотношение «м-ХЛЛ : нм-ХЛЛ» — 32 % : 68 % [29]. Предполагается, что данные различия могут быть связаны с тем, что в России исследование генов *IGHV* пока не является обязательным при ХЛЛ, и на него чаще направляются больные с уже развернутыми стадиями заболевания, особенно из отдаленных регионов. Различия в репертуаре генов *IGHV* при ХЛЛ в разных регионах приведены в таблице 1.

Результаты проспективных клинических исследований показали прогностическую ценность мутационного статуса генов *IGHV* у больных ХЛЛ, которым требовалось лечение. При лечении по протоколам иммунохимиотерапии у больных нм-ХЛЛ была худшая беспрогрессивная выживаемость (БПВ). В исследовании CLL8 [30], в котором сравнивали протоколы флударабин/циклофосфамид/ритуксимаб (FCR) и флударабин/циклофосфамид (FC), у больных нм-ХЛЛ БПВ была достоверно хуже независимо от режима лечения. При использовании же протоколов терапии, основанных на применении ибрутиниба, не было различия в БПВ у больных нм-ХЛЛ и м-ХЛЛ [31, 32]. Однако для больных нм-ХЛЛ, леченных по этим протоколам

Таблица 1. Различия в репертуаре генов *IGHV* при хроническом лимфолейкозе в разных регионах
Table 1. Variations of *IGHV* genes repertoire in chronic lymphocytic leukemia patients from different regions

Регион/Region	Число больных Number of patients	м-ХЛЛ: нмХЛЛ M-CLL: U-CLL	<i>IGHV</i> 1-69	<i>IGHV</i> 3-21	<i>IGHV</i> 4-34	CLL#1	CLL#2	CLL#8	CLL#4
Россия/Russia [29]	1800	32 % : 68 %	21,3 %	3,4 %	8,0 %	3,3 %	1,4 %	0,5 %	0,6 %
Общеввропейская выборка/Pan-European sample [24]	29856	54 % : 46 %	12,5 %	4,8 %	8,7 %	2,1 %	2,5 %	0,5 %	0,9 %
Италия/Italy [26]	789	49 % : 51 %	13,9 %	3,8 %	9,7 %	3,0 %	1,5 %	0,6 %	1,6 %
Китай/China [26]	623	66 % : 34 %	5,7 %	3,0 %	11,1 %	2,2 %	0,1 %	2,8 %	1,7 %

с ибрутинибом, а также при применении венетоклакса, было показано значительное преимущество в БПВ, по сравнению с иммунотерапией, причем как при рецидивах, так и при назначении таргетных препаратов в первой линии [33–36].

Ранее при выборе терапии учитывали только хромосомные нарушения и генетические аномалии, которые, по крайней мере, на ранних стадиях заболевания, встречались у небольшой части больных. Например, нарушения гена *TP53* — крайне неблагоприятный прогностический признак, являющийся показанием к назначению таргетной терапии — встречались у 10–15 % больных ХЛЛ, преимущественно с немутированными *IGHV* [30, 37]. Другие генетические мутации также часто асимметрично распределяются среди разных типов ХЛЛ, например, мутация L265P в гене *MYD88* встречалась только у больных м-ХЛЛ, а мутации в гене *NOTCH1* — преимущественно у больных нм-ХЛЛ [38, 39]. Таким образом, для выбора терапии целесообразно сначала исследовать гены *IGHV*, а затем уточнять генетические особенности внутри конкретного типа ХЛЛ.

Стереотипные антигенные рецепторы

По мере изучения мутационного статуса генов *IGHV* накапливались данные о строении CDR3 при ХЛЛ и о частоте встречаемости перестроенных *IGHV/IGHD/IGHJ* генов. Обнаружено, что в ряде не связанных между собой случаев ХЛЛ, как с мутированными, так и с немутированными генами *IGHV*, встречаются высокоомологичные, «квази»-идентичные аминокислотные последовательности сайтов связывания антигенов (региона CDR3) [3–7]. Поскольку данные случаи были совершенно независимыми и широко разделенными географически, эти открытия явились аргументом в пользу влияния антигенов на развитие ХЛЛ. Такие «квази»-идентичные рецепторы были названы стереотипными [6]. Показано, что более 40 % больных ХЛЛ могут быть отнесены к какой-либо из подгрупп CAP, 29 самых распространенных подгрупп (основных) CAP включают в себя не менее

60 случаев и составляют 13,5 % от всех случаев ХЛЛ [24]. Критерии стереотипности следующие: 1) использование гена *IGHV* одного филогенетического клана; 2) не менее 50 % аминокислотной идентичности и 70 % сходства внутри последовательности CDR3; 3) одинаковая длина CDR3; 4) единый аминокислотный шаблон (точное местоположение определенных аминокислот внутри CDR3) [24]. Большинство основных CAP образуются при использовании немутированных *IGHV* — 18 из 29. Самая большая подгруппа CAP — CLL#2 — включает в себя больных как нм-ХЛЛ, так и м-ХЛЛ. Аминокислотный мотив CAP, образованных при участии немутированных генов *IGHV*, более консервативен, чем при мутированных [24].

Общее количество основных CAP среди всех случаев ХЛЛ в разных странах различается незначительно. Однако при этом в разных популяциях отличаются наиболее распространенные CAP. Самым частым CAP у российских больных является CLL#1, также широко распространены подгруппы CLL#3 и CLL#6, в основе которых наиболее распространенный в России *IGHV*1–69 [29]. В Италии CLL#1 также является наиболее распространенным CAP [26], в мультицентровых европейских выборках чаще встречается CLL#2, в связи с высокой представленностью гена *IGHV*3–21 [24, 40]. В Китае наиболее частым CAP является CLL#8, довольно редкий в России и европейских странах. При этом несмотря на то, что в китайской популяции довольно широко распространен *IGHV*3–21, CDR3 подгруппы CLL#2 наблюдаются редко (табл. 1) [26].

Биологические особенности CAP и их клиническое значение

Анализ данных нескольких независимых исследований показал, что у больных, отнесенных к одной и той же подгруппе CAP, выявлялись схожие биологические особенности, что отражалось на одинаковых генетических нарушениях, профилях экспрессии генов, эпигенетических модификациях и т.д. [41–46]. Одной из первых на себя обратила внимание подгруппа CLL#2. У больных с этим CAP очень часто выявляли мутации в гене *SF3B1* — в 45 % случаев [42, 47].

По данным этой группы исследователей, у больных с экспрессией нестереотипного гена *IGHV3-21* мутации в данном гене наблюдались гораздо реже — в 13,5 % случаев. У больных подгруппы CLL#2 крайне редко встречались мутации в гене *TP53*, что в дальнейшем подтвердили и другие исследователи [39, 41, 47]. Это согласуется с известными наблюдениями об отрицательной корреляции между нарушениями в этих двух генах [30]. Также для этой группы характерна высокая частота таких хромосомных aberrаций, как *del11q* и изолированная *del13q* [39, 47]. У больных подгруппы CLL#8, в основе которого ген *IGHV4-39*, аномально часто наблюдаются *tris12* и мутация в гене *NOTCH1* (соответственно, 65–80 % и 30–60 %) [39, 47]. В то же время у больных с геном *IGHV4-39* в составе нестереотипного рецептора данные нарушения встречались значительно реже. Интересно сравнение подгрупп CAP, в основе которых лежит один и тот же ген *IGHV1-69* — CLL#3,5,6,7. Несмотря на эту общность в строении В-клеточного рецептора, генетический профиль этих подгрупп значительно отличался. Например, нарушения в генах *TP53* и *NOTCH1* значительно чаще встречались у больных с CLL#6 [39, 48], при этом для этой подгруппы не было такой корреляции встречаемости мутаций в гене *NOTCH1* и *tris12*, как в случае CLL#8 [39]. Для подгруппы CLL#3 характерна очень высокая представленность мутаций в гене *SF3B1* [39, 48]. По данным Sutton L. A. и соавт. [39], спектр мутаций *SF3B1* в подгруппе CLL#3 отличался от такового в группе CLL#2, однако, возможно, это связано с малыми объемами исследуемой выборки. У больных с экспрессией наиболее распространенного в России CAP CLL#1 чаще всего выявлялись делеции и мутации в генах *TP53* и *NOTCH1* — 16–30 % [39, 41, 48]. CLL#4 — самая большая подгруппа CAP среди м-ХЛЛ. У этих больных практически не встречаются генетические aberrации, связанные с неблагоприятным прогнозом, наблюдаются только *del13q* как единственная хромосомная аномалия [21, 39]. В некоторых подгруппах CAP результаты различаются у разных исследовательских групп, что можно объяснить малыми выборками либо разными методами выполнения анализа и их разной чувствительностью.

Вышеописанные биологические различия между подгруппами CAP, а также нестереотипными рецепторами не могли не отразиться на клиническом течении заболевания. Ретроспективный анализ нескольких подгрупп CAP на выборках разного размера показал, что некоторые CAP являются самостоятельным фактором прогноза при ХЛЛ [21, 49]. Особое значение имеет подгруппа CLL#2, т. к. к ней могут относиться случаи с разным мутационным статусом *IGHV*. Было обнаружено, что принадлежность к подгруппе CLL#2 является независимым прогностическим маркером более короткого времени до начала первой линии терапии (ВПТ), времени до начала следующей терапии после

начала предыдущей (ВСТ) и БПВ независимо от мутационного статуса *IGHV* [49]. Результаты многоцентровых исследований показали, что иммунохимиотерапевтические протоколы не являются оптимальными для этих больных [50]. Подгруппа CLL#1 имеет прогноз, аналогичный общей когорте нм-ХЛЛ, либо худший, с короткими ВПТ и БПВ [21, 49]. В настоящее время не показано, что принадлежность к данной подгруппе является независимым прогностическим признаком, однако некоторые исследователи рекомендуют лечить больных, относящихся к подгруппе CLL#1, по протоколам с использованием таргетных препаратов [50]. Больные в подгруппе CLL#8 отличаются самым высоким риском трансформации Рихтера среди всех возможных вариантов ХЛЛ, стратифицированных по *IGHV*. Для данной подгруппы характерна более короткая БПВ по сравнению с CLL#1 и CLL#2 [47, 49]. В отличие от трех перечисленных подгрупп, CLL#4 характеризуется индолентным течением заболевания и чаще выявляется у молодых больных [21, 51]. В этой подгруппе наблюдается наиболее благоприятный прогноз в отношении ВПТ и БПВ по сравнению со всеми остальными вариантами ХЛЛ на ранней стадии, а также более длительное ВСТ по сравнению с м-ХЛЛ, и более длительная БПВ по сравнению со всеми остальными вариантами ХЛЛ на более развернутых стадиях [49]. Эти данные показывают, что строение В-клеточного рецептора в некоторых случаях может иметь большее значение для прогноза течения ХЛЛ, чем мутационный статус генов *IGHV*. Согласно рекомендациям Европейской инициативы изучения ХЛЛ, информация о принадлежности больного к подгруппам CLL#2 и CLL#8 должна быть доведена до лечащего врача в обязательном порядке, т. к. она имеет важнейшее значение для выбора оптимальной терапии [19].

Гены *IGHV* и *CAP* при других лимфопролиферативных заболеваниях

Длительное время считали, что вышеописанное сужение репертуара характерно только для ХЛЛ. Однако позднее стали появляться исследования, показывающие, что и при других В-клеточных лимфомах — МКЛ, СЛКМЗ, волосатоклеточном лейкозе (ВКЛ) — есть определенные особенности репертуара генов *IGHV* [8–10]. В настоящее время значимость мутационного статуса генов *IGHV* как маркера долгосрочного прогноза показана только для ХЛЛ. Тем не менее при МКЛ в некоторых работах также было показано, что у больных с мутациями генов *IGHV* прогноз лучше, чем у больных без мутаций [10], однако в рутинной клинической практике этот прогностический фактор для данного заболевания не учитывается. В ранних исследованиях для МКЛ было рекомендовано использовать то же пороговое значение в 98 % го-

мологии с герминальным геном *IGHV*, что и при ХЛЛ [52]. Позднее для характеристики иммуногенетического профиля при МКЛ было предложено деление генов *IGHV* на три типа — «истинно немутированные» (100 % гомологии с герминальным геном), слабомутированные (97–99,9 % гомологии) и высокомутированные (менее 97 % гомологии) [10, 53]. При СЛКМЗ исследователи рассматривают как эти три группы, так и пороговое значение в 98 % сходства с герминальным геном [54, 55]. Однако несмотря на то, что есть определенные тенденции к худшему прогнозу для больных без мутаций [55, 56], исследования на масштабных выборках больных, чтобы доказать этот факт, не проводились. Для ВКЛ также есть работы, результаты которых свидетельствуют об устойчивости к терапии больных с немутированными *IGHV* генами [57], однако достоверных корреляций мутационного статуса с течением заболевания не обнаружено.

Явление стереотипии В-клеточных рецепторов и ее влияния на течение заболевания при вышеописанных ЛПЗ изучено меньше, чем при ХЛЛ. В работе Hadzidimitriou A. и соавт. [53] было выделено 38 подгрупп, содержащих от 2 до 7 нуклеотидных последовательностей генов *IGHV* от различных больных МКЛ, характеризующихся высокогомологичными аминокислотными последовательностями CDR3 и сходным набором *IGHV/IGHD/IGHJ* генов. Такие последовательности составили 10,4 % от исследуемой выборки. В аналогичной работе Bikos V. и соавт. [54], посвященной СЛКМЗ, было выявлено 13 таких подгрупп, с 2–3 случаями в каждой, они составили 7,2 % от всех исследованных случаев. При этом авторы подчеркивают, что несмотря на то, что у большого числа больных наблюдалась перестройка *IGHV1-2*04/IGHD5-3*, только половину из них можно было отнести к «стереотипным» подгруппам, т.к. полные аминокислотные последовательности CDR3 значительно различались. Результаты российского исследования САР при этих ЛПЗ совпадают с результатами европейских исследований [29]. При ВКЛ тенденция к стереотипности отсутствует в связи с преобладанием случаев с мутированными *IGHV* и отсутствием какого-либо

значительно преобладающего при данной нозологии гена *IGHV* [29]. Некоторые авторы связывают экспрессию гена *IGHV4-34* при ВКЛ с плохим прогнозом и резистентностью к стандартной терапии [58, 59]. При других лимфомах такой однозначной связи с агрессивным течением заболевания не наблюдали. При ХЛЛ этот ген часто встречается как при нм-ХЛЛ, так и при м-ХЛЛ, а также лежит в основе наиболее благоприятных САР CLL#4 и CLL#201 [21, 24]. Показано, что в подавляющем большинстве случаев САР являются специфичными для конкретных заболеваний — не только на уровне аминокислотных последовательностей, но и на уровне перестраиваемых генов [29, 53, 54]. Ранее, в работе Zibellini S. и соавт. [60] была предпринята попытка объединить в несколько кластеров последовательности CDR3 больных СЛКМЗ, ХЛЛ и других лимфом, однако по современным критериям они не удовлетворяют определению САР. Этот факт также подтверждает теорию, что для разных заболеваний характерны разные патогенетические процессы.

Таким образом, значение мутационного статуса *IGHV* при ХЛЛ не вызывает сомнений и отражено как в зарубежных, так и в российских клинических рекомендациях по лечению данного заболевания [20, 37, 61]. Больные м-ХЛЛ отличаются благоприятным течением заболевания и хорошим ответом на иммунохимиотерапию, в отличие от больных нм-ХЛЛ, у которых болезнь протекает более агрессивно. Обнаружение явления стереотипии В-клеточного рецептора также позволило выделить дополнительные группы больных с особенно неблагоприятным прогнозом. Дальнейшее изучение САР и их биологических особенностей может помочь выявлению механизмов, лежащих в основе возникновения и прогрессирования ХЛЛ, а также уточнить стратификацию больных по группам риска. Несмотря на то, что для других ЛПЗ мутационный статус генов *IGHV* не является значимым прогностическим фактором, исследование генов *IGHV* на больших выборках больных различных ЛПЗ, вероятно, также позволит улучшить диагностику, понимание патогенеза этих заболеваний и увеличить эффективность терапии лимфом.

Литература

1. Agathangelidis A., Psomopoulos F., Stamatopoulos K. Stereotyped B cell receptor immunoglobulins in B cell lymphomas. *Methods Mol Biol.* 2019; 1956: 139–55. DOI: 10.1007/978-1-4939-9151-8_7.
2. Rosenquist R., Ghia P., Hadzidimitriou A., et al. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: Updated ERIC recommendations. *Leukemia.* 2017; 31(7): 1477–81. DOI: 10.1038/leu.2017.125.
3. Tobin G., Thunberg U., Johnson A., et al. Chronic lymphocytic leukemias utilizing the VH3-21 gene display highly restricted Vlambda2-14 gene use and homologous CDR3s: Implicating recognition of a common antigen epitope. *Blood.* 2003; 101: 4952–7. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3485.
4. Tobin G., Thunberg U., Karlsson K., et al. Subsets with restricted immunoglobulin gene rearrangement features indicate a role for antigen selection in the de-

References

1. Agathangelidis A., Psomopoulos F., Stamatopoulos K. Stereotyped B cell receptor immunoglobulins in B cell lymphomas. *Methods Mol Biol.* 2019; 1956: 139–55. DOI: 10.1007/978-1-4939-9151-8_7.
2. Rosenquist R., Ghia P., Hadzidimitriou A., et al. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: Updated ERIC recommendations. *Leukemia.* 2017; 31(7): 1477–81. DOI: 10.1038/leu.2017.125.
3. Tobin G., Thunberg U., Johnson A., et al. Chronic lymphocytic leukemias utilizing the VH3-21 gene display highly restricted Vlambda2-14 gene use and homologous CDR3s: Implicating recognition of a common antigen epitope. *Blood.* 2003; 101: 4952–7. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3485.
4. Tobin G., Thunberg U., Karlsson K., et al. Subsets with restricted immunoglobulin gene rearrangement features indicate a role for antigen selection in the de-

velopment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2004; 104(9): 2879–85. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0132.

5. Widhopf G.F. 2nd, Rassenti L.Z., Toy T.L., et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells of more than 1 % of patients express virtually identical immunoglobulins. *Blood*. 2004; 104(8): 2499–504. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0818.

6. 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; 200(4): 519–25. DOI: 10.1084/jem.20040544.

7. Stamatopoulos K., Belessi C., Hadzidimitriou A., et al. Immunoglobulin light chain repertoire in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2005; 106(10): 3575–83. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1511.

8. Stamatopoulos K., Belessi C., Papadaki T., et al. Immunoglobulin heavy- and light-chain repertoire in splenic marginal zone lymphoma. *Mol Med*. 2004; 10(7-12): 89–95. DOI: 10.2119/2005-00001.Stamatopoulos.

9. Jain P., Pemmaraju N., Ravandi F. Update on the biology and treatment options for hairy cell leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2014; 15(2): 187–209. DOI: 10.1007/s11864-014-0285-5.

10. Navarro A., Clot G., Royo C., et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features. *Cancer Res*. 2012; 72(20): 5307–16. DOI: 10.1158/0008-5472.can-12-1615.

11. Sutton L.A., Rosenquist R. The complex interplay between cell-intrinsic and cell-extrinsic factors driving the evolution of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Cancer Biol*. 2015; 34: 22–35. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.04.009.

12. Fais F., Ghiotto F., Hashimoto S., et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *J Clin Invest*. 1998; 102(8): 1515–25. DOI: 10.1172/JCI3009.

13. Damle R.N., Wasil T., Fais F., et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999; 94(6): 1840–7. DOI: 10.1182/blood.V94.6.1840.

14. Hamblin T.J., Davis Z., Gardiner A., et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999; 94: 1848–54. DOI: 10.1182/blood.V94.6.1848.

15. Nikitin E.A., Malakho S.G., Biderman B.V., et al. Expression level of lipoprotein lipase and dystrophin genes predict survival in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48(5): 912–22. DOI: 10.1080/10428190701245112.

16. Ghia P., Stamatopoulos K., Belessi C., et al. ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2007; 21(1): 1–3. DOI: 10.1038/sj.leu.2404457.

17. Kröber A., Seiler T., Benner A., et al. V_H mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002; 100(4): 1410–6. DOI: 10.1182/blood.V100.4.1410.h81602001410_1410_1416.

18. Davis Z., Forconi F., Parker A., et al. The outcome of chronic lymphocytic leukaemia patients with 97 % IGHV gene identity to germline is distinct from cases with 97 % identity and similar to those with 98 % identity. *Br J Haematol*. 2016; 173(1): 127–36. DOI: 10.1111/bjh.13940.

19. Agathangelidis A., Chatzidimitriou A., Chatzikonstantinou T., et al.; ERIC, the European Research Initiative on CLL. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: The 2022 update of the recommendations by ERIC, the European Research Initiative on CLL. *Leukemia*. 2022; 36(8): 1961–8. DOI: 10.1038/s41375-022-01604-2.

20. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): A meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6): 779–90. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.

velopment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2004; 104(9): 2879–85. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0132.

5. Widhopf G.F. 2nd, Rassenti L.Z., Toy T.L., et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells of more than 1 % of patients express virtually identical immunoglobulins. *Blood*. 2004; 104(8): 2499–504. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0818.

6. 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; 200(4): 519–25. DOI: 10.1084/jem.20040544.

7. Stamatopoulos K., Belessi C., Hadzidimitriou A., et al. Immunoglobulin light chain repertoire in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2005; 106(10): 3575–83. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1511.

8. Stamatopoulos K., Belessi C., Papadaki T., et al. Immunoglobulin heavy- and light-chain repertoire in splenic marginal zone lymphoma. *Mol Med*. 2004; 10(7-12): 89–95. DOI: 10.2119/2005-00001.Stamatopoulos.

9. Jain P., Pemmaraju N., Ravandi F. Update on the biology and treatment options for hairy cell leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2014; 15(2): 187–209. DOI: 10.1007/s11864-014-0285-5.

10. Navarro A., Clot G., Royo C., et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features. *Cancer Res*. 2012; 72(20): 5307–16. DOI: 10.1158/0008-5472.can-12-1615.

11. Sutton L.A., Rosenquist R. The complex interplay between cell-intrinsic and cell-extrinsic factors driving the evolution of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Cancer Biol*. 2015; 34: 22–35. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.04.009.

12. Fais F., Ghiotto F., Hashimoto S., et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *J Clin Invest*. 1998; 102(8): 1515–25. DOI: 10.1172/JCI3009.

13. Damle R.N., Wasil T., Fais F., et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999; 94(6): 1840–7. DOI: 10.1182/blood.V94.6.1840.

14. Hamblin T.J., Davis Z., Gardiner A., et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999; 94: 1848–54. DOI: 10.1182/blood.V94.6.1848.

15. Nikitin E.A., Malakho S.G., Biderman B.V., et al. Expression level of lipoprotein lipase and dystrophin genes predict survival in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48(5): 912–22. DOI: 10.1080/10428190701245112.

16. Ghia P., Stamatopoulos K., Belessi C., et al. ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2007; 21(1): 1–3. DOI: 10.1038/sj.leu.2404457.

17. Kröber A., Seiler T., Benner A., et al. V_H mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002; 100(4): 1410–6. DOI: 10.1182/blood.V100.4.1410.h81602001410_1410_1416.

18. Davis Z., Forconi F., Parker A., et al. The outcome of chronic lymphocytic leukaemia patients with 97 % IGHV gene identity to germline is distinct from cases with 97 % identity and similar to those with 98 % identity. *Br J Haematol*. 2016; 173(1): 127–36. DOI: 10.1111/bjh.13940.

19. Agathangelidis A., Chatzidimitriou A., Chatzikonstantinou T., et al.; ERIC, the European Research Initiative on CLL. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: The 2022 update of the recommendations by ERIC, the European Research Initiative on CLL. *Leukemia*. 2022; 36(8): 1961–8. DOI: 10.1038/s41375-022-01604-2.

20. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): A meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6): 779–90. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.

21. Baliakas P, Hadzidimitriou A., Sutton L., et al. Clinical effect of stereotyped B-cell receptor immunoglobulins in chronic lymphocytic leukaemia: A retrospective multicentre study. *Lancet Haematol.* 2014; 1(2): e74–84. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)00005-2.
22. Baliakas P, Agathangelidis A., Hadzidimitriou A., et al. Not all IGHV3-21 chronic lymphocytic leukemias are equal: Prognostic considerations. *Blood.* 2015; 125(5): 856–9. DOI: 10.1182/blood-2014-09-600874.
23. Jeromin S., Haferlach C., Dicker F., et al. Differences in prognosis of stereotyped IGHV3-21 chronic lymphocytic leukaemia according to additional molecular and cytogenetic aberrations. *Leukemia.* 2016; 30(11): 2251–3. DOI: 10.1038/leu.2016.189.
24. Agathangelidis A., Chatzidimitriou A., Gemenetzi K., et al. Higher-order connections between stereotyped subsets: Implications for improved patient classification in CLL. *Blood.* 2021; 137(10): 1365–76. DOI: 10.1182/blood.2020007039.
25. Baliakas P., Moysiadi T., Hadzidimitriou A., et al. Tailored approaches grounded on immunogenetic features for refined prognostication in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2019; 104(2): 360–9. DOI: 10.3324/haematol.2018.195032.
26. Marinelli M., Ilari C., Xia Y., et al. Immunoglobulin gene rearrangements in Chinese and Italian patients with chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget.* 2016; 7(15): 20520–31. DOI: 10.18632/oncotarget.7819.
27. Wu S.-J., Lin Ch.-T., Agathangelidis A., et al. Distinct molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia in Taiwan: Clinical and pathogenetic implications. *Haematologica.* 2017; 102(6): 1085–90. DOI: 10.3324/haematol.2016.157552.
28. Farsangi M.H., Jeddi-Tehrani M., Sharifian R.A., et al. Analysis of the immunoglobulin heavy chain variable region gene expression in Iranian patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2007; 48(1): 109–16. DOI: 10.1080/10428190601043310.
29. Biderman B.V., Likold E.B., Smirnova S.Yu., et al. Repertoire of rearranged immunoglobulin heavy chain genes in Russian patients with B-cell lymphoproliferative diseases. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021; 21(12): e938–45. DOI: 10.1016/j.clml.2021.07.005.
30. Stilgenbauer S., Schnaiter A., Paschka P., et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: Results from the CLL8 trial. *Blood.* 2014; 123(21): 3247–54. DOI: 10.1182/blood-2014-01-546150.
31. Ghia P., Pluta A., Wach M., et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2020; 38(25): 2849–61. DOI: 10.1200/JCO.19.03355.
32. Moreno C., Greil R., Demirkan F., et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): A multicentre, randomised, openlabel, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(1): 43–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30788-5.
33. Munir T., Brown J.R., O'Brien S., et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019; 94(12): 1353–63. DOI: 10.1002/ajh.25638.
34. Burger J.A., Barr P.M., Robak T., et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020; 34(3): 787–98. DOI: 10.1038/s41375-019-0602-x.
35. Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B., et al. Venetoclax–Rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med.* 2018; 378(12): 1107–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1713976.
36. Fischer K., Al-Sawaf O., Bahlo J., et al. Venetoclax and Obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *New Engl J Med.* 2019; 380(23): 2225–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1815281.
21. Baliakas P, Hadzidimitriou A., Sutton L., et al. Clinical effect of stereotyped B-cell receptor immunoglobulins in chronic lymphocytic leukaemia: A retrospective multicentre study. *Lancet Haematol.* 2014; 1(2): e74–84. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)00005-2.
22. Baliakas P, Agathangelidis A., Hadzidimitriou A., et al. Not all IGHV3-21 chronic lymphocytic leukemias are equal: Prognostic considerations. *Blood.* 2015; 125(5): 856–9. DOI: 10.1182/blood-2014-09-600874.
23. Jeromin S., Haferlach C., Dicker F., et al. Differences in prognosis of stereotyped IGHV3-21 chronic lymphocytic leukaemia according to additional molecular and cytogenetic aberrations. *Leukemia.* 2016; 30(11): 2251–3. DOI: 10.1038/leu.2016.189.
24. Agathangelidis A., Chatzidimitriou A., Gemenetzi K., et al. Higher-order connections between stereotyped subsets: Implications for improved patient classification in CLL. *Blood.* 2021; 137(10): 1365–76. DOI: 10.1182/blood.2020007039.
25. Baliakas P., Moysiadi T., Hadzidimitriou A., et al. Tailored approaches grounded on immunogenetic features for refined prognostication in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2019; 104(2): 360–9. DOI: 10.3324/haematol.2018.195032.
26. Marinelli M., Ilari C., Xia Y., et al. Immunoglobulin gene rearrangements in Chinese and Italian patients with chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget.* 2016; 7(15): 20520–31. DOI: 10.18632/oncotarget.7819.
27. Wu S.-J., Lin Ch.-T., Agathangelidis A., et al. Distinct molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia in Taiwan: Clinical and pathogenetic implications. *Haematologica.* 2017; 102(6): 1085–90. DOI: 10.3324/haematol.2016.157552.
28. Farsangi M.H., Jeddi-Tehrani M., Sharifian R.A., et al. Analysis of the immunoglobulin heavy chain variable region gene expression in Iranian patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2007; 48(1): 109–16. DOI: 10.1080/10428190601043310.
29. Biderman B.V., Likold E.B., Smirnova S.Yu., et al. Repertoire of rearranged immunoglobulin heavy chain genes in Russian patients with B-cell lymphoproliferative diseases. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021; 21(12): e938–45. DOI: 10.1016/j.clml.2021.07.005.
30. Stilgenbauer S., Schnaiter A., Paschka P., et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: Results from the CLL8 trial. *Blood.* 2014; 123(21): 3247–54. DOI: 10.1182/blood-2014-01-546150.
31. Ghia P., Pluta A., Wach M., et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2020; 38(25): 2849–61. DOI: 10.1200/JCO.19.03355.
32. Moreno C., Greil R., Demirkan F., et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): A multicentre, randomised, openlabel, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(1): 43–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30788-5.
33. Munir T., Brown J.R., O'Brien S., et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019; 94(12): 1353–63. DOI: 10.1002/ajh.25638.
34. Burger J.A., Barr P.M., Robak T., et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020; 34(3): 787–98. DOI: 10.1038/s41375-019-0602-x.
35. Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B., et al. Venetoclax–Rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med.* 2018; 378(12): 1107–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1713976.
36. Fischer K., Al-Sawaf O., Bahlo J., et al. Venetoclax and Obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *New Engl J Med.* 2019; 380(23): 2225–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1815281.

37. Клинические рекомендации. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. 2019. URL: <https://www.blood.ru/clinic/praktikuyushchemu-vrachu/klinicheskie-rekomendatsii.html>.
38. Baliakas P., Hadzidimitriou A., Sutton L.A., et al. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2015; 29(2): 329–36. DOI: 10.1038/leu.2014.196.
39. Sutton L.A., Young E., Baliakas P., et al. Different spectra of recurrent gene mutations in subsets of chronic lymphocytic leukemia harboring stereotyped B-cell receptors. *Haematologica*. 2016; 101(8): 959–67. DOI: 10.3324/haematol.2016.141812.
40. 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): 4467–75. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393694.
41. Malcikova J., Stalika E., Davis Z., et al. The frequency of TP53 gene defects differs between chronic lymphocytic leukaemia subgroups harbouring distinct antigen receptors. *Br J Haematol*. 2014; 166(4): 621–5. DOI: 10.1111/bjh.12893.
42. Strefford J.C., Sutton L.A., Baliakas P., et al. Distinct patterns of novel gene mutations in poor-prognostic stereotyped subsets of chronic lymphocytic leukemia: The case of SF3B1 and subset #2. *Leukemia*. 2013; 27(11): 2196–9. DOI: 10.1038/leu.2013.98.
43. Kanduri M., Marincevic M., Halldórsdóttir A.M., et al. Distinct transcriptional control in major immunogenetic subsets of chronic lymphocytic leukemia exhibiting subset-biased global DNA methylation profiles. *Epigenetics*. 2012; 7(12): 1435–42. DOI: 10.4161/epi.22901.
44. Marincevic M., Mansouri M., Kanduri M., et al. Distinct gene expression profiles in subsets of chronic lymphocytic leukemia expressing stereotyped IGHV4-34 B-cell receptors. *Haematologica*. 2010; 95(12): 2072–9. DOI: 10.3324/haematol.2010.028639.
45. Papakonstantinou N., Ntoufa S., Chartomatsidou E., et al. Differential microRNA profiles and their functional implications in different immunogenetic subsets of chronic lymphocytic leukemia. *Mol Med*. 2013; 19(1): 115–23. DOI: 10.2119/molmed.2013.00005.
46. Maura F., Cutrona G., Mosca L., et al. Association between gene and miRNA expression profiles and stereotyped subset #4 B-cell receptor in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(11): 3150–8. DOI: 10.3109/10428194.2015.1028051.
47. Rossi D., Spina V., Bomben R., et al. Association between molecular lesions and specific B-cell receptor subsets in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013; 121(24): 4902–5. DOI: 10.1182/blood-2013-02-486209.
48. Biderman B.V., Severina N., Likold E.B., et al. Genetic lesions in Russian CLL patients with the most common stereotyped antigen receptors. *Blood*. 2020. 136(S1): 16–7. DOI: 10.1182/blood-2020-140663.
49. Jaramillo S., Agathangelidis A., Schneider C., et al. Prognostic impact of prevalent chronic lymphocytic leukemia stereotyped subsets: Analysis within prospective clinical trials of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica*. 2019; 105(11): 2598–607. DOI: 10.3324/haematol.2019.231027.
50. Baliakas P., Mattsson M., Hadzidimitriou A., et al. No improvement in long-term survival over time for chronic lymphocytic leukemia patients in stereotyped subsets #1 and #2 treated with chemo(immuno)therapy. *Haematologica*. 2018; 103(4): e158–61. DOI: 10.3324/haematol.2017.182634.
51. Xochelli A., Baliakas P., Kavakiotis I. Chronic lymphocytic leukemia with mutated IGHV4-34 receptors: shared and distinct immunogenetic features and clinical outcomes. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(17): 5292–301. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3100.
52. Orchard J., Garand R., Davis Z., et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good
37. Clinical recommendations. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. 2019. URL: <https://www.blood.ru/clinic/praktikuyushchemu-vrachu/klinicheskie-rekomendatsii.html>. (In Russian).
38. Baliakas P., Hadzidimitriou A., Sutton L.A., et al. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2015; 29(2): 329–36. DOI: 10.1038/leu.2014.196.
39. Sutton L.A., Young E., Baliakas P., et al. Different spectra of recurrent gene mutations in subsets of chronic lymphocytic leukemia harboring stereotyped B-cell receptors. *Haematologica*. 2016; 101(8): 959–67. DOI: 10.3324/haematol.2016.141812.
40. 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): 4467–75. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393694.
41. Malcikova J., Stalika E., Davis Z., et al. The frequency of TP53 gene defects differs between chronic lymphocytic leukaemia subgroups harbouring distinct antigen receptors. *Br J Haematol*. 2014; 166(4): 621–5. DOI: 10.1111/bjh.12893.
42. Strefford J.C., Sutton L.A., Baliakas P., et al. Distinct patterns of novel gene mutations in poor-prognostic stereotyped subsets of chronic lymphocytic leukemia: The case of SF3B1 and subset #2. *Leukemia*. 2013; 27(11): 2196–9. DOI: 10.1038/leu.2013.98.
43. Kanduri M., Marincevic M., Halldórsdóttir A.M., et al. Distinct transcriptional control in major immunogenetic subsets of chronic lymphocytic leukemia exhibiting subset-biased global DNA methylation profiles. *Epigenetics*. 2012; 7(12): 1435–42. DOI: 10.4161/epi.22901.
44. Marincevic M., Mansouri M., Kanduri M., et al. Distinct gene expression profiles in subsets of chronic lymphocytic leukemia expressing stereotyped IGHV4-34 B-cell receptors. *Haematologica*. 2010; 95(12): 2072–9. DOI: 10.3324/haematol.2010.028639.
45. Papakonstantinou N., Ntoufa S., Chartomatsidou E., et al. Differential microRNA profiles and their functional implications in different immunogenetic subsets of chronic lymphocytic leukemia. *Mol Med*. 2013; 19(1): 115–23. DOI: 10.2119/molmed.2013.00005.
46. Maura F., Cutrona G., Mosca L., et al. Association between gene and miRNA expression profiles and stereotyped subset #4 B-cell receptor in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(11): 3150–8. DOI: 10.3109/10428194.2015.1028051.
47. Rossi D., Spina V., Bomben R., et al. Association between molecular lesions and specific B-cell receptor subsets in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013; 121(24): 4902–5. DOI: 10.1182/blood-2013-02-486209.
48. Biderman B.V., Severina N., Likold E.B., et al. Genetic lesions in Russian CLL patients with the most common stereotyped antigen receptors. *Blood*. 2020. 136(S1): 16–7. DOI: 10.1182/blood-2020-140663.
49. Jaramillo S., Agathangelidis A., Schneider C., et al. Prognostic impact of prevalent chronic lymphocytic leukemia stereotyped subsets: Analysis within prospective clinical trials of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica*. 2019; 105(11): 2598–607. DOI: 10.3324/haematol.2019.231027.
50. Baliakas P., Mattsson M., Hadzidimitriou A., et al. No improvement in long-term survival over time for chronic lymphocytic leukemia patients in stereotyped subsets #1 and #2 treated with chemo(immuno)therapy. *Haematologica*. 2018; 103(4): e158–61. DOI: 10.3324/haematol.2017.182634.
51. Xochelli A., Baliakas P., Kavakiotis I. Chronic lymphocytic leukemia with mutated IGHV4-34 receptors: shared and distinct immunogenetic features and clinical outcomes. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(17): 5292–301. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3100.
52. Orchard J., Garand R., Davis Z., et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good

prognosis, nonnodal disease. *Blood*. 2003; 101(12): 4975–81. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1864.

53. Hadzidimitriou A., Agathangelidis A., Darzentas N., et al. Is there a role for antigen selection in mantle cell lymphoma? Immunogenetic support from a series of 807 cases. *Blood*. 2011; 118(11): 3088–95. DOI: 10.1182/blood-2011-03-343434.

54. Bikos V., Darzentas N., Hadzidimitriou A., et al. Over 30 % of patients with splenic marginal zone lymphoma express the same immunoglobulin heavy variable gene: Ontogenetic implications. *Leukemia*. 2012; 26(7): 1638–46. DOI: 10.1038/lev.2012.3.

55. Hockley S.L., Else M., Morilla A., et al. The prognostic impact of clinical and molecular features in hairy cell leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2012; 158(3): 347–54. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09163.x.

56. Rinaldi A., Forconi F., Arcaini L., et al. Immunogenetics features and genomic lesions in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2010; 151(5): 435–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08347.x.

57. Forconi F., Sozzi E., Cencini E., et al. Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behavior. *Blood*. 2009; 114(21): 4696–702. DOI: 10.1182/blood-2009-03-212449.

58. Jain P., Pemmaraju N., Ravandi F. Update on the biology and treatment options for hairy cell leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2014; 15(2): 187–209. DOI: 10.1007/s11864-014-0285-5.

59. Xi L., Arons E., Navarro W., et al. Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation. *Blood*. 2012; 119(14): 3330–2. DOI: 10.1182/blood-2011-09-379339.

60. Zibellini S., Capello D., Forconi F., et al. Stereotyped patterns of B-cell receptor in splenic marginal zone lymphoma. *Haematologica*. 2010. 95(10): 1792–6. DOI: /10.3324/haematol.2010.025437.

61. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018; 131(25): 2745–60. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398.

prognosis, nonnodal disease. *Blood*. 2003; 101(12): 4975–81. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1864.

53. Hadzidimitriou A., Agathangelidis A., Darzentas N., et al. Is there a role for antigen selection in mantle cell lymphoma? Immunogenetic support from a series of 807 cases. *Blood*. 2011; 118(11): 3088–95. DOI: 10.1182/blood-2011-03-343434.

54. Bikos V., Darzentas N., Hadzidimitriou A., et al. Over 30 % of patients with splenic marginal zone lymphoma express the same immunoglobulin heavy variable gene: Ontogenetic implications. *Leukemia*. 2012; 26(7): 1638–46. DOI: 10.1038/lev.2012.3.

55. Hockley S.L., Else M., Morilla A., et al. The prognostic impact of clinical and molecular features in hairy cell leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2012; 158(3): 347–54. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09163.x.

56. Rinaldi A., Forconi F., Arcaini L., et al. Immunogenetics features and genomic lesions in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2010; 151(5): 435–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08347.x.

57. Forconi F., Sozzi E., Cencini E., et al. Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behavior. *Blood*. 2009; 114(21): 4696–702. DOI: 10.1182/blood-2009-03-212449.

58. Jain P., Pemmaraju N., Ravandi F. Update on the biology and treatment options for hairy cell leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2014; 15(2): 187–209. DOI: 10.1007/s11864-014-0285-5.

59. Xi L., Arons E., Navarro W., et al. Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation. *Blood*. 2012; 119(14): 3330–2. DOI: 10.1182/blood-2011-09-379339.

60. Zibellini S., Capello D., Forconi F., et al. Stereotyped patterns of B-cell receptor in splenic marginal zone lymphoma. *Haematologica*. 2010. 95(10): 1792–6. DOI: /10.3324/haematol.2010.025437.

61. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018; 131(25): 2745–60. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398.

Информация об авторах

Бидерман Белла Вениаминовна*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: bella_biderman@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 22.09.2022

Принята в печать: 20.03.2023

Information about the authors

Bella V. Biderman*, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: bella_biderman@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of Department of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

* Corresponding author

Received 22.09.2022

Accepted 20.03.2023