

**К.В. НАУМОВА, С.П. КРИВОВА,
И.А. ЗОЛОТОВСКАЯ, Т.Ю. СТЕПАНОВА**

Самарский государственный медицинский университет

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Статья посвящена обзору истории, современному представлению о патогенезе, клинической картине и лечении хронического миелолейкоза. По данным литературы, эндотелиальная дисфункция является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Представлен патогенез развития дисфункции эндотелия. Освещены вопросы диагностики эндотелиальной дисфункции у больных хроническим миелолейкозом.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, диагностика, лечение, функция эндотелия, эндотелиальная дисфункция

Наумова Ксения Викторовна – ординатор второго года обучения кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии.
E-mail: senechka.naumova@rambler.ru.

Кривова Светлана Петровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии.
E-mail: spkrsamara@mail.ru.

Золотовская Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии.
E-mail: zolotovskay@list.ru

Степанова Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии.
E-mail: tatiana.stepanova-med@mail.ru

K.V. NAUMOVA, S.P. KRIVOVA, I.A. ZOLOTOVSKAY, T.YU. STEPANOVA

Samara State Medical University
Hospital Therapy with the Course of Polyclinic Therapy and Transfusiology

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: PROBLEMS AND PROSPECTS (LITERATURE REVIEW)

The article is devoted to the review of the history and the current concept of pathogenesis, clinical picture and treatment of chronic myeloid leukemia. Literature reviews show endothelial dysfunction to be a risk factor for the development of cardiovascular diseases. In this article the pathogenesis of development of endothelial dysfunction is described. The problems of endothelial dysfunction diagnostics in patients with chronic myeloid leukemia are covered.

Keywords: chronic myeloid leukaemia, function of endothelium, endothelial dysfunction

Ksenia Naumova - Second-year resident of the Hospital Therapy with the Course of Polyclinic Therapy and Transfusiology Chair. E-mail: senechka.naumova@rambler.ru.

Svetlana Krivova - Candidate of Medicine, Associate Professor, Hospital Therapy with Courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology Chair. E-mail: spkrsamara@mail.ru.

Irina Zolotovskay - Candidate of Medicine, Assistant, Hospital Therapy with Courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology Chair. E-mail: zolotovskay@list.ru

Tatiana Stepanova - Candidate of Medicine, associate professor of the Department of Hospital Therapy with Courses of Polyclinic therapy and Transfusiology. E-mail: tatiana.stepanova-med@mail.ru

История изучения ХМЛ

Хронический миелоидный лейкоз (хронический миелолейкоз, ХМЛ) – первый гемобластоз, описанный у человека. Публикации, в которых D. Cragie и J. Bennett рассказывали о двух пациентах с нарастающей интоксикацией и увеличением селезенки, датированы 1845 годом [25]. Двумя годами позже заболевание

подробно описал Р. Вирхов и предложил для него термин «лейкемия» [43].

Открытие филадельфийской хромосомы произошло в 1960 году, когда ученые G. Nowell и D. Hungerford, работающие в Филадельфии, при обследовании пациентов с ХМЛ обнаружили укорочение плеча 21-й пары хромосом, хотя на самом деле происходила делеция 22-й пары хромосом [26].

Распространенность

По данным литературы, за последние 50 лет ХМЛ ежегодно диагностируют у 1-1,5 человек на 100 тысяч населения [1]. Хроническим миелолейкозом чаще всего заболевают люди среднего и пожилого возраста. Пик заболеваемости в Российской Федерации приходится на 60 лет [2]. По данным российского регистра по лечению хронического миелоидного лейкоза на 1 февраля 2015 года учтено 6466 случаев ХМЛ. Среди заболевших преобладают женщины, их доля составляет 57% [16].

В Самарской области на 1 апреля 2016 года на учете состоит 195 больных ХМЛ. Средний возраст составляет 54,3±2,4 года, самому молодому пациенту исполнилось 16 лет, самому пожилому – 79 лет. Соотношение заболевших мужчин и женщин совпадает с данными российского реестра. Число заболевших ХМЛ не отличается среди городского и сельского населения.

Патогенез

В норме ген ABL, расположенный на длинном плече 9-й хромосомы, кодирует белок p145^{ABL}, который, в свою очередь, регулирует жизнедеятельность клетки, связывая различные белки (аденозинтрифосфат, интегрин, актин) и, таким образом, передавая сигналы клетке от микроокружения, в результате чего, благодаря ABL-белку, происходит регуляция процессов пролиферации клетки и апоптоза. Ген BCR находится на участке 22-й хромосомы. Как и ген ABL, он кодирует белок p160^{BCR}, который отвечает за пролиферацию клеток [36].

В результате перемещения части гена ABL с 9-й хромосомы в место нахождения гена BCR на длинном плече 22-й хромосомы происходит образование химерного гена BCR-ABL, который кодирует белок p210^{bcr-abl} [38]. Именно этот новый BCR-ABL слитный белок с повышенной тирозинкиназной активностью способствует тому, что клетки бесконтрольно и быстро пролиферируют, замедляются процессы старения и апоптоза, увеличивается способность к выходу её в периферическую кровь, тем самым увеличивается количество опухолевых Ph-позитивных клеток.

Тирозинкиназа активирует белки антиапоптотического пути (Jak-Stat, P13, Akt), а также уменьшает чувствительность клетки к стимулам проапоптоза [20].

Таким образом, благодаря повышенной пролиферации патологических клеток и ингибированию апоптоза происходит неконтролируемый рост клеточной массы, накопление пула патологически измененных клеток и замещение нормального кроветворения [18, 22].

Учитывая вышесказанное, хронический миелолейкоз можно определить как клональное заболевание, характеризующееся миелопролиферацией; первый лейкоз, при котором в клетках выявлена хромосомная аномалия – транслокация t(9;22) (q34;q11). В результате такой перестройки происходит образование хромосомы, которая получила название «филадельфийская», или Ph-хромосома [19, 37]. Именно наличие филадельфийской хромосомы отличает ХМЛ от других миелопролиферативных заболеваний.

Клиника

Проявления клинической картины заболевания разделяют на 3 фазы: хроническая фаза, фаза акселерации и фаза бластного криза (терминальная фаза).

Заболевание в 85% случаев диагностируют в хронической фазе. В дебюте болезни нередко у пациентов отсутствуют жалобы.

Далее с развитием заболевания появляются симптомы, которые не являются специфичными для ХМЛ. Пациенты чаще всего обращают внимание на общую слабость, быструю утомляемость, потливость, подъем температуры тела, снижение массы тела, дискомфорт в брюшной полости. Нередко их объединяют в синдромы: анемический, опухолевой интоксикации, опухолевой пролиферации, геморрагический и синдром тромботических осложнений.

При отсутствии терапии хроническая фаза неуклонно прогрессирует, развивается фаза акселерации, которая характеризуется медленным, но неуклонным увеличением селезенки, печени, ухудшением самочувствия. В фазе бластного криза состояние пациента продолжает ухудшаться, отмечается быстрый рост селезенки, снижение веса, лихорадка, симптомы интоксикации, лейкоиды на коже [7, 24].

Диагностика

Впервые с больными ХМЛ чаще всего сталкивается врач общей практики или участковый терапевт при диспансерном осмотре, при обращении пациента с другими заболеваниями. При отсутствии жалоб обнаружение заболевания является случайной находкой. В общем анализе крови выявляют лейкоцитоз, сдвиг в лейкоцитарной формуле до молодых клеток (бластов, промиелоцитов, миелоцитов). Кроме того, возможно наличие анемии, тромбоцитоза или тромбоцитопении. Это является показанием для изучения миелограммы и дальнейшего исследования костного мозга [8, 10, 14].

Физикальное исследование и ультразвуковая диагностика позволяют выявить

гепатоспленомегалию, которая и вызывает дискомфорт в брюшной полости.

Для того, чтобы достоверно поставить диагноз хронического миелолейкоза, производят следующие обследования:

цитогенетическое исследование костного мозга, которое позволяет выявить филадельфийскую хромосому, которая определяется в 95% случаев болезни. Также оценивается количество Ph-хромосом, наличие патологических клонов или дополнительных хромосом;

исследование костного мозга или периферической крови методом флюоресцентной гибридизации (FISH). Позволяет обнаружить химерный ген BCR-ABL, который определяется у всех пациентов с ХМЛ;

молекулярно-генетическое исследование периферической крови для определения экспрессии гена BCR-ABL методом количественной ПЦР-РВ, который используют для диагностики заболевания, а также для мониторинга в ходе лечения. Данный вид диагностики является одним из наиболее чувствительных методов [13].

Стадия бластного криза диагностируется при наличии более 30% бластов в периферической крови и/или костном мозге, появлении экстрамедуллярных инфильтратов бластных клеток, фаза акселерации — при количестве бластов от 15 до 29% в периферической крови и/или костном мозге. Основу фазы акселерации составляют вторичные мутации в опухолевых клетках. Во всех остальных случаях определяется хроническая фаза заболевания [10, 17].

Лечение

Как было сказано выше, хронический миелолейкоз был впервые описан в 1845 году. В 1865 году Lissauer применил для лечения ХМЛ раствор мышьяка (Фовлеров раствор). Это приносило некоторое облегчение пациентам, так как средство приводило к уменьшению размеров селезенки [35].

Открытие рентгеновских лучей в 1895 году повлияло не только на диагностику, но и на лечение многих заболеваний. В 1903 году N. Senn предложил облучать селезенку. Терапия рентгеновскими лучами оставалась единственным способом лечения ХМЛ вплоть до середины двадцатого столетия [41].

И лишь спустя сто лет, в 1953 году началась эра химиотерапии в лечении ХМЛ. В этом году английскими учеными был синтезирован алкилирующий агент — бусульфан, в России известный под названиями «миелосан», «миелобромол», «милеран» [32]. Позже стали использовать гидроксид

мочевину. С начала 80-х годов в клиническую практику вошли интерферон-альфа и трансплантация костного мозга. Однако, несмотря на такие значительные шаги в науке, средняя продолжительность жизни больных ХМЛ составляла в среднем не более 2-3-х лет.

Начиная с 2000-х годов и по настоящее время, для лечения пациентов с ХМЛ применяются ингибиторы тирозинкиназ (ИТК). Создание первого препарата — иматиниба мезилата, воздействующего на механизм развития ХМЛ, явилось прорывом за всю историю лечения хронического миелолейкоза. Иматиниб влияет на ключевые точки патогенеза ХМЛ, блокируя тирозинкиназу, тем самым подавляя пролиферацию Ph-позитивного клона клеток. В международном рандомизированном исследовании IRIS было подтверждено превосходство иматиниба над α -интерферном. Согласно обновленным данным исследования IRIS, у пациентов, получающих иматиниб, общая 8-летняя выживаемость составила 85% [33]. У 97% больных с полным цитогенетическим ответом не отмечается прогрессирования ХМЛ до БК и ФА [28].

Согласно рекомендациям European LeukemiaNet (ELN 2013), после назначения иматиниба в дозе 400 мг/сутки необходимо оценивать результат лечения — цитогенетический и молекулярный ответ [29]. Согласно ELN 2013, оптимальным ответом после начала терапии считают достижение:

- полного гематологического ответа через 3 месяца;
- полного цитогенетического ответа через 6 месяцев;
- большого молекулярного ответа (BCR-ABL1 < 0,1%) через 12 месяцев и впоследствии.

Мониторинг цитогенетического ответа рекомендуют проводить каждые 6 месяцев, молекулярного ответа — каждые 3 месяца.

Однако, несмотря на открытие иматиниба, проблема лечения ХМЛ оказалась нерешенной. У пациентов отмечались снижение чувствительности к препарату и резистентность, непереносимость, возникновение побочных эффектов [6]. Это побудило к созданию новых препаратов. Поэтому на данный момент в арсенале врача-гематолога кроме иматиниба имеются препараты второго и третьего поколений ингибиторов тирозинкиназы, такие как нилотиниб, дазатиниб, бозутииниб и понатиниб. Они обладают в десятки и сотни раз большей активностью, чем иматиниб [5, 21, 31]. Так, об эффективно-

сти препаратов 2-й линии терапии дазатиниба и нилотиниба при резистентности и токсичности иматиниба говорят результаты международных исследований. При использовании этих препаратов сроки достижения полного гематологического и большого цитогенетического ответов значительно короче [27, 34, 39].

Тем не менее, наличие у данных препаратов побочных эффектов при лечении ХМЛ не всегда положительно сказывается на течении сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и заболевания легких [4].

Наибольший интерес представляет влияние ингибиторов тирозинкиназ на сердечно-сосудистую систему, особенно при применении ИТК 2-го поколения: нилотиниба и дазатиниба. О влиянии этих препаратов на сердечно-сосудистую систему можно судить по результатам крупных рандомизированных исследований (международное многоцентровое клиническое исследование ENESTnd по сравнению действия иматиниба и нилотиниба и рандомизированное международное клиническое исследование DASISION по сравнению действия иматиниба и дазатиниба).

Так, при использовании нилотиниба часто встречаются ишемические поражения сосудов сердца и головного мозга, реже — окклюзии периферических артерий [40]. При применении дазатиниба осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы были редкими. Однако для дазатиниба достаточно частым осложнением является легочная артериальная гипертензия [30]. Необходимо помнить, что при увеличении дозы препарата побочные действия со стороны органов и систем возникают чаще.

Одним из механизмов развития тромботических осложнений при применении нилотиниба может быть его действие на эндотелий сосудов (проатерогенное, антиангиогенное) [42]. Поэтому поиск надежных критериев диагностики эндотелиальной дисфункции у больных ХМЛ поможет стратифицировать у них риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Эндотелий, понятие эндотелиальной дисфункции

В последнее время изучение состояния сосудистой эндотелия представляет широкий интерес, хотя термин «эндотелий» был предложен еще в 1865 году Вильгельмом Гисом. Тогда швейцарский патоморфолог В. Гис обозначил этим термином любой эпителий, развивающийся из

среднего зародышевого листка. С течением времени представление об эндотелии менялось, его определяли как любой однослойный плоский эпителий, легочный эпителий и даже эпителий серозных оболочек и суставных полостей, а в современном представлении эндотелий — это внутренняя выстилка кровеносных и лимфатических сосудов [23].

Исследования, проведенные за последние 15 лет, значительно изменили представление о роли и функции сосудистого эндотелия в гомеостазе организма. Оказалось, что эндотелий синтезирует большое количество биологически активных веществ, тем самым поддерживает гомеостаз за счет регуляции противоположных процессов: гемодинамики, гемостаза, иммунных реакций, регенерации и др. [12]. Таким образом, эндотелий представляется своеобразным эндокринным органом, который под контролем биологически активных веществ способствует адекватному местному кровотоку, поддерживая жидкое состояние крови и препятствуя тромбообразованию.

С недавнего времени также стал широко применяться термин «эндотелиальная дисфункция», под которым понимается дисбаланс между вазодилатирующими, ангиопротективными, антипролиферативными факторами, с одной стороны, и вазоконстрикторными, протромботическими, пролиферативными факторами — с другой. К первой группе факторов относят оксид азота, простаглицлин, тканевой активатор плазминогена, С натрийуретический пептид, эндотелиальный гиперполярирующий фактор, ко второй — эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А2, ингибитор тканевого активатора плазминогена. О повреждении эндотелия может говорить также повышение уровня фактора Виллебранда и Р-селектина [23].

При повреждении структуры эндотелия или его функции обнаруживаются изменения в спектре синтезируемых им веществ, которые оказывают непосредственное влияние на всю сердечно-сосудистую систему. Кроме того, происходит запуск большого количества патологических процессов в организме [15].

Проблема дисфункции эндотелия у пациентов гематологического профиля остается малоизученной. Однако, раннее выявление повреждения эндотелия способствует обнаружению факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы при уже имеющемся основном гематологическом диагнозе [11].

Как было отмечено ранее, пациенты с верифицированным диагнозом «хрони-

ческий миелолейкоз» относятся к средней возрастной группе, а нередко это и пожилые люди, которые, как правило, имеют хронические заболевания. К этому возрасту развиваются атеросклеротические поражения артериальных сосудов, также нередко сердечно-сосудистые события и тромботические осложнения: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. Поэтому необходим персонализированный подход к применению различных препаратов с целью предупреждения возможных обострений имеющих заболевания и осложнений терапии ХМЛ.

Факторы риска, способствующие развитию атеросклероза, направлены в основном на повреждение сосудистого эндотелия и нарушение его функции [3]. Функцию эндотелия можно оценить с помощью следующих методик:

- исследование с использованием ультразвука (основано на изменении диаметра сосуда),

- окклюзионная плетизмография (измерение периферического сосудистого сопротивления);

- лазерная доплеровская флоуметрия (оценка уровня перфузии);

- термография;

- радиоизотопные методы исследования [9].

Наиболее значимо для диагностики развития сердечно-сосудистых заболеваний будет непосредственное определение веществ, вырабатываемых клетками эндотелия, в плазме, цельной артериальной крови и моче [3].

Продолжительность жизни пациентов с хроническим миелолейкозом на фоне современной терапии ИТК приближается к средней в популяции, но развитие сердечно-сосудистых событий, которые являются побочными эффектами терапии, представляет для пациентов угрозу развития нежелательных осложнений. Поэтому важную роль играет не только лечение основного заболевания, но и своевременное выявление сопутствующей патологии, определить которую до появления клинической картины позволит ранняя диагностика дисфункции эндотелия. Важной проблемой представляется определение особенностей повреждения эндотелия при применении того или иного препарата у пациента с ХМЛ. Так, например, при применении нилотиниба возможно возникновение окклюзии артерий, а при использовании дазатиниба – артериальной легочной гипертензии.

На наш взгляд, неинвазивные методы определения эндотелиальной дис-

функции в настоящее время являются наиболее перспективными. В современной литературе существует крайне мало работ, посвященных применению данных методов диагностики у гематологических больных. Планируется изучение комплексной оценки функции эндотелия у больных, получающих терапию ИТК (I и II поколения), которая впоследствии позволит своевременно выявить и скорректировать нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, улучшить прогноз, а также повысить качество жизни пациента с ХМЛ.

Список литературы

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Рукавицын О.А. Хронический миелолейкоз. – М.: Специальная литература. – 2006. – 464 с.

2. Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза // Вестник гематологии. – 2013. – Т.9. – № 3. – С. 4-40.

3. Бахтияров Р.З. Современные методы исследования функции эндотелия // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 76-79.

4. Виноградова О.Ю. Кардиоваскулярные и метаболические проблемы при применении ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения у пациентов с хроническим миелолейкозом // Онкогематология. – 2015. – № 3. – С. 58-63.

5. Волкова М.А. Новые возможности в терапии хронического миелолейкоза: дазатиниб // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. – Т. 1. – № 3. – С. 218-225.

6. Волкова М.А. Хронический миелолейкоз: вчера, сегодня, завтра. К 165-летию первого описания // Клиническая онкогематология. – 2010. – Т. 3. – № 4. – С. 317-326.

7. Воробьев А. И. Руководство по гематологии. – М.: Ньюдиамед. – 2003. – С. 9-15.

8. Гостюжова Е.А., Преснякова Н.Б., Добротина Н.А., Волкова С.А., Новиков В.В. Сыворочное содержание растворимых дифференцировочных антигенов при разном цитогенетическом статусе больных хроническим миелолейкозом // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2008. – № 5. – С. 89-95.

9. Домрачева Е.В., Асеева Е.А. Роль цитогенетических исследований при лечении хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ // Гематология и трансфузиология. – 2007. – № 52(2). – С. 25-28.

10. Канищева Е.М., Федорович А.А. Возможность оценки состояния микроциркуляторного русла и стенок крупных сосудов. // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т.9. – № 1(51). – С. 65-70.

11. Клинико-гематологическая характеристика больных хроническим миелолейкозом в республике Башкортостан / Н.Р. Рябчикова, Г.Ш. Сафуанова, А.Б. Бакиров, М.М. Акбуляков // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т.9. – № 1. – С. 22-25.

12. Козлова Н.С. Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции у больных истинной полицитемией (обзор литературы) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2014. – № 1-2. – С. 50-52.
13. Ломаиа Е.Г., Лозорко Н.С., Саламатова Е., Романова Е.Г., Зарицкий А.Ю. Хронический миелолейкоз — до и после применения иматиниба (часть II) // Онкогематология. – 2009. – № 3. – С. 40-56.
14. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока // Вестник КРСУ. – 2003. – Т.3. – № 7. – С. 98-107.
15. Молекулярная диагностика хронического миелолейкоза / Мисюрин А.В. и др. // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52. – № 2. – С. 35-40.
16. Рекомендации по диагностике и мониторингу эффективности терапии ХМЛ / Е.Г. Ломаиа, Е.И. Сбитякова, Н.С. Лозорко, Е.Г. Романова, И.В. Холопова, Т.С. Никулина, А.Ю. Зарицкий // Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012, декабрь. – С. 16-25.
17. Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы / А.Г. Туркина, А.К. Голенков, Л.И. Напсо, И.В. Крылова, Т.Ю. Клиточенко, О.М. Сендерова, Н.П. Ким // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 10. – С. 8-13.
18. Сарсенгалиева А.К., Заклякова Л.В., Овсянникова Е.Г., Лунев Д.А. Хронический миелолейкоз — современный взгляд на патогенетические механизмы, диагностику, лечение и мониторинг терапии // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т.5. – № 3. – С. 14-19.
19. Сафуанова Г.Ш. Хронический миелолейкоз — диагностика, лечение, мониторинг: методические рекомендации. – Уфа. – 2012. – 22с.
20. Сергиенко В.Б. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизменными коронарными артериями // Кардиология. – 1999. – Т. 39. – № 1. – С. 25-30.
21. Туркина А.Г. Клиническое значение молекулярно-генетических и иммунофенотипических характеристик хронического миелолейкоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Москва. – 1998. – 48 с.
22. Овсянникова Е.Г., Попов Е.А., Давыдкин И.Л., Левитан Б.Н., Заклякова Л.В., Щербак Л.А., Теплый А.Д. Современные аспекты диагностики, прогнозирования и лечения хронического миелолейкоза // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10. – № 3. – С. 27-44.
23. Шевченко Ю.Л., Асташев П.Е., Матвеев С.А., Гудымович В.Г. Эндотелий — структурная основа системы кровообращения: история проблемы // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т.6. – № 2. – С. 9-15.
24. A Phase I/II Study of CYT387, An Oral JAK-1/2 Inhibitor, In Myelofibrosis: Significant Response Rates In Anemia, Splenomegaly, and Constitutional Symptoms / A. Pardanani [et al.] // Blood, 2010. – Vol. 115. – P. 5232.
25. Bennett J.H. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death look place from suppuration of the blood // Edinburg Med. Surg. J. – 1845. – 64. – 413-23.
26. Chromosome studies in human leukemia / D.A. Hunderford, A.J. Donelli, P.C. Nowell, S. Beck // Hum Genet. – 1959. – Vol.61. – P. 696-671.
27. Dasatinib dose-optimization study in chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Three-year follow-up with dasatinib 100 mg once daily and landmark analysis of cytogenetic response and progression-free survival (PFS) [abstract] / R. Stone [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – 27(15s).
28. Deininger M. et all, Blood 2009, 114 (22): 142. Abs 1126 (Poster).
29. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia / M. Baccarani [et al.] // Blood. – 2013. – Vol. 122. – № 6. – P. 872-884.
30. Final study results of the phase 3 dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) Trial (DASISION, CA 180-056). Blood. – 2014. – 124: abstract 152.
31. Goldman J.M. Ponatinib for chronic myeloid leukemia. Engl J. Med. – 2012. – Vol. 367. – № 22. – P. 2148-2149.
32. Haddow A., Timmis G.M. Myleran in Chronic Myeloid Leukemia. Chemical constitution and Biological Action // Lancet. – 1953. – 264: 207-8.
33. IRIS 6-year follow-up: sustained survival and declining annual rate of transformation in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib / Hochhaus A. [et al.] // Blood. – 2007. – 110 (11): 25.
34. Jabbour E., Cortes J., Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia. Emerging Cancer Therapies (ECAT). Leukemia. – 2011. – 2:239–58.
35. Lissauer H. Zwei Falle von Leucamia // Berlin Klinik Wschr. – 1865. – 2: 403-4.
36. Localization of the abl oncogen adjacent to traslocation breakpoint in chronic myelocytic leukemia / N. Heisterkamp [et al.] // Nature. – 1983. – Vol. 306. – P. 239-242.
37. Mechanism of disease: the biology of chronic myelogenous leukemia / S. Faderl [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 164-172.
38. Melo J.V. BCR-ABL gene variants // Balieres Clin. Hematol. – 1997. – Vol. 10. – P. 203-222.
39. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results / Kantarjian H. [et al.] // Blood. – 2011. Vol. 117. – 1141–5.
40. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-years follow-up / Larson R.A. [et al.] // Leukemia. – 2012. – 26(10): 2197 – 203.
41. Senn N. The therapeutical value of the Rontgen ray in the treatment of pseudoleucaemia. New York J. – 1903. – 77: 665-8.
42. Valent P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors / P.Valent et al. // Blood. – 2015. – 125(6):901-6.
43. Virchow R. Zur patologischen Physiologie des Blutes. II, 1847 // Weisses Blut. Arch. Pathol. Anat. Physiol. – 1847. – I: 563-72.