



Современная терапия хронического миелолейкоза

В.Ю. Мельникова, К.З. Ураков, Г.Б. Ходжиева

Кафедра внутренних болезней №3 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В обзоре литературы представлены сведения о генетической системе тканевых антигенов HLA, их связь с болезнями, о снижении реактивности иммунной системы при хроническом миелолейкозе. Приведены данные современной терапии хронического миелолейкоза, трансплантации костного мозга, о назначении таргетного препарата первого поколения «Иматиниб» («Гливек»), о вероятности развития резистентности к этому препарату. Рассмотрены вторая генерация ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы – нилотиниб, дозатиниб, вопросы качества жизни для выбора лечебных мероприятий.

Ключевые слова: хронический лейкоз, гемопоэз, бластный криз, апоптоз, ингибиторы BCR-ABL-тирозинкиназы, трансплантация стволовых клеток

Хронический миелолейкоз – опухоль, возникающая из полипотентной стволовой клетки, что обуславливает вовлечение в патологический процесс при этом заболевании клеточных элементов всех рядов гемопоэза. Подтверждает это положение наличие патогномичной для хронического миелолейкоза аномальной Ph-хромосомы почти во всех делящихся клетках миелопоэза (гранулоцитах, моноцитах, мегакариоцитах, эритрокариоцитах), а также лимфо-бластные кризисы с обнаружением Ph1-хромосомы в бластных клетках (у 88-97% больных). Приблизительно треть кризов – лимфобластные. У остальных она присутствует в виде комплексных или вариантных транслокаций, имеющих тот же результат – слияние гена BCR (Breakpoint cluster region gene), расположенного на хромосоме 22, с геном ABL (Abelson leukemia virus gene), расположенным на хромосоме 9, с образованием химерного протеина p210, который продуцируется в результате образования большого MBSK-ABL и слияния v2-a2 или v3-a3 [1].

Все химерные протеины имеют тирозинкиназную активность, при этом на трансгенных мышах было показано, что p210 ассоциирован с более длительным латентным периодом и развитием B-, T- и миелоидных лейкозов, в отличие от p190 с коротким латентным периодом и развитием B-линейных лейкозов. Больные ХМЛ с v3-a2 имеют более длительную выживаемость, чем с v2-a2 [1].

В исследованиях Рий А.А. доказано, что развитие наследственных заболеваний, в большинстве своём, зависит от генотипа человека. Открытие одной из самых полиморфных генетических систем человеческого организма – системы тканевых антигенов HLA и последующие интенсивные иммуногенетические исследования показали тесную взаимосвязь продуктов комплекса HLA с болезнями и возможность

их использования в качестве генетических маркёров предрасположенности или резистентности к тому или иному заболеванию [2].

В клинической иммуногенетике продолжается активное изучение комплекса HLA: открываются новые гены, устанавливаются дополнительные аллельные варианты уже известных специфичностей HLA, ведётся поиск глубоких и устойчивых ассоциативных связей генов HLA и их продуктов с различными болезнями [2].

Отмечена предрасположенность к развитию лейкозов ассоциированная с генами комплекса HLA. Высокий риск развития острого и хронического лейкозов в популяции русских астраханской генногеографической зоны ассоциирован с антигенами HLA 1 класса A28, B5, B21, B35 и гаплотипами A2/B40, A2/B5, A2/B35, A28/35. Генеральные гены HLA – B5, B21 и B35 определяют повышенный риск злокачественного перерождения кроветворной ткани. Происхождение опухолевого клона из лимфоидной клеточной линии маркируется генами HLA-A10, A28 и B40. Миелоидная направленность лейкоза ассоциируется с геном HLA-A19. Аллель HLA-B7 определяет резистентность к лейкозам, а специфичность HLA-B12 является протектором лейкозов из лимфоидной клеточной линии [2].

Кирзон С.С. предлагает новые критерии оценки иммунного статуса организма в период ремиссии лимфопролиферативных заболеваний. Установлено, что клинико-гематологическая ремиссия сопровождается частичным или полным восстановлением уровня фракций гистонов, соотношения лизин-аргинин-богатых белков содержания ДНК, активности Ca, что ассоциируется с процессом элиминации неопластических клеток и обновления лимфоцитарного пула [3].



Ещё одним фактором, обуславливающим развитие онкологического заболевания, является снижение реактивности иммунной системы. С одной стороны доказано, что именно иммунодефицитное состояние определяет развитие злокачественной опухоли, с другой – накапливается всё больше сведений, что и сама опухоль индуцирует развитие иммунной супрессии, которая может проявляться в широком диапазоне. Механизмы, ответственные за нарушение функции иммунной системы, в настоящее время полностью не определены [4].

Главной целью лечения ХМЛ является элиминация Ph-позитивного лейкоэмического клона и восстановление Ph-негативного гемопоэза. До эры иматиниба основным подходом ведения пациента в хронической фазе была циторедукция путём использования, например гидроксимочевины или анагРЕЛИДА, что позволяло достигать только гематологического ответа у 50-75% взрослых больных. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) рассматривалась как единственный метод элиминации химерного онкогена BCR-ABL и излечения, однако эта процедура была доступной менее чем половине пациентов и сопряжена с достаточно высокой частотой осложнений, в т.ч. смертельных (в 10-40% случаев) [5].

Для усиленной трансплантации необходимым условием является наличие HLA-идентичного донора, что позволяет провести её лишь у 20-22% больных с вновь диагностированным ХМЛ и надеяться на излечение – только 18% пациентов. Результаты ТКМ в значительной степени зависят от стадии болезни в период её проведения. По данным Международного регистра по ТКМ, медиана выживаемости в хронической стадии составляет 66 месяцев против 44 и 19 месяцев в фазе акселерации и бластного криза [6].

Трансплантация гемопоэтической ткани после высокодозной химио-радиотерапии не позволяет полностью избежать периода глубокой нейтропении и тромбоцитопении и связанного с ними риска развития инфекционных и геморрагических осложнений. Использование донорских клеток, а также гемопоэтических колониестимулирующих факторов (Г-КСФ, ГМ-КСФ, эритропоэтина и тромбопоэтина), ускоряющих созревание клеток крови, позволяет восстанавливать гемопоэз в минимальные сроки [6,7].

В работах Сясиной Т.В. установлено, что способность клеток вступать в апоптоз и интенсивность поглощения глюкозы клетками костного мозга взаимосвязаны и значительно различаются в хронической фазе, фазе акселерации и бластного криза. Показано, что максимальная скорость апоптотических реакций и минимальное поглощение глюкозы клетками костного мозга наблюдается у больных в хронической фазе, находящихся в полной цитогенетической ремиссии [8].

Источниками получения трансплантируемых клеток являются: аллогенная трансплантация костного мозга, аллогенная трансплантация периферических стволовых клеток крови, аллогенная трансплантация ГСК пуповинной крови, аутологичная трансплантация костного мозга, аутологичная трансплантация периферических стволовых клеток крови, сингенная ТКМ (от гомозиготного близнеца) [9].

В работе Масчан М.А. и соавт. проанализирован опыт ТГСК в группе 17 пациентов с ювенильным миело-моноцитарным лейкозом. Первичное приживление достигнуто у 75% больных. Рецидив заболевания развился у 5 пациентов. Безрецидивная выживаемость составила $66 \pm 12\%$. Четыре пациента умерли от прогрессии основного заболевания. Общая выживаемость составила $38 \pm 13\%$, при медиане наблюдения 13 месяцев [10].

Скорость восстановления численности субпопуляций лимфоидных клеток зависит от целого ряда клинических факторов, характеризующих пару донор-реципиент, и протокол трансплантаций. Наибольшее значение имеют продолжительность заболевания до момента проведения трансплантации, совместимость донора и реципиента по системе антигенов HLA, источник стволовых гемопоэтических клеток, содержание лимфоцитов в трансплантате, использование иммуносупрессивных препаратов перед трансплантацией и в раннем трансплантационном периоде [9,11].

Иматиниб был разработан как таргетная (направленная) терапия для специфического ингибирования BCR-ABL-тирозинкиназы при хронических миелолейкозах, несущих филадельфийскую хромосому. Благодаря своему действию (достижение молекулярно-генетического ответа) у 80% больных, «Иматиниб» быстро стал препаратом первой линии лечения ХМЛ [5,12].

В рандомизированных исследованиях было показано использование иматиниба в хронической фазе ХМЛ, что достоверно чаще вызывает цитогенетический ответ (у 69% больных в течение 12 месяцев и у 87% – в течение 60 месяцев), который сохраняется дольше, чем при использовании интерферона-альфа. При этом пятилетняя общая выживаемость увеличилась до 90%, а прогрессия в фазах акселерации или бластного криза снизилась до 7%. Достижение цитогенетического и молекулярного ответа требует года и больше, причём использование иматиниба после констатации неэффективности интерферона-альфа даёт возможность достичь полного цитогенетического ответа только у 50% больных ХМЛ [1,13-16].

ХМЛ претерпел глубокую эволюцию в течение сравнительно короткого периода времени, начиная с аллогенной ТСК и рекомбинантного интерферона-альфа и, в последнее время, с тирозинкиназных ингибиторов. European Leukemia Net (ELN, в 2006г. и в 2009г.)



предложила дополнить рекомендации на основании новых исследований для лечения ХМЛ препаратами первой и второй линии, для правильного использования имеющихся в наличии лекарств [17].

При проведении шведского реестра CML после использования ингибиторов тирозинкиназы, медиана наблюдения составила 61 месяц, 5-летняя выживаемость составила 81% для всех зарегистрированных больных ХМЛ. Был проведен французский реестр CML больных ХМЛ с 1990 по 2007гг., 5-летняя выживаемость после приема иманитиба увеличилась с 64% до 88% по Сокалу, сократилась смертность [18,19].

Внедрение ингибитора тирозинкиназы в клиническую практику, как освещено в работах Антипова Л.А. и Дружкова Г.А., позволило значительно улучшить результаты лечения больных в хронической фазе ХМЛ. Приоритетность иманитиб мезилата, в качестве наиболее перспективного и малотоксичного препарата первой линии терапии хронической фазы ХМЛ, обоснована высокими показателями ремиссий: полных клинико-гематологических – у 51 (92,7%), цитогенетических – у 35 (70%) и молекулярных – у 14 (58,3%) больных [20,21].

На международном форуме по вопросам лечения ХМЛ «5 лет гливек в России» были освещены различные вопросы ХМЛ. Результаты 5-летнего наблюдения за больными с ХМЛ показывают вероятность достижения ПГО в 96% [15].

Доказано, что предшествующая терапия бусульфаном и ИФ-α способствует появлению гемопоэтических нарушений, усугубляющих развитие гематологической токсичности на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы и приводящих к перерывам в терапии и формированию вторичной резистентности к данным препаратам [22].

Комплексный анализ гистоморфологической картины костного мозга больных ХМЛ до начала программной терапии (стандартные дозы интерферона-α 5МЕ/м² в день) в сочетании с малыми дозами цитазин-арабинозида (10 мг/м² 2 раза в день), 10 дней каждого месяца, позволяет с высокой долей вероятности предсказать успех терапии [23].

Результаты терапии больных в ФА ХМЛ в значительной степени зависят от степени восстановления негативного гемопоэза. В результате сопоставления клинико-гематологических параметров, выживаемости и частоты достижения ПЦО выделены неблагоприятные признаки, определяющие высокую вероятность возникновения первичной и вторичной резистентности к иманитибу. Проанализированы подходы к увеличению дозы иманитиба, проведение ПХТ и использование комбинаций иманитиба с другими цитостатическими препаратами [24,25].

Достоверное повышение концентрации маркера апоптоза – белка p53 по сравнению с группой контроля и больными ХМЛ с отрицательной динамикой на терапию гливеком является дополнительным критерием неблагоприятного течения ХМЛ и свидетельствует о большой массе опухоли, продуцирующей патологический ген BCR-ABL [26].

В исследованиях Овсянниковой Е.Г. с соавт. проводится анализ мутационного статуса у 36 больных Ph+ с ХМЛ в хронической стадии с первичной и вторичной резистентностью к терапии иматинибом. Мутации гена BCR-ABL определены методом прямого секвенирования ДНК. В результате исследования, мутации киназного домена BCR-ABL были обнаружены у 30,5% этих больных [27].

Так же, в исследованиях Виноградовой О.Ю. с соавт., из 457 больных в разных фазах ХМЛ, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ, выявлено 50 случаев присутствия дополнительных хромосомных аномалий в Ph+ клоне, у которых наблюдали цитогенетическую резистентность [28].

Изучение особенностей апоптоза при различных ответах на терапию гливеком даёт дополнительные пути диагностики и прогнозирования течения ХМЛ. Исследование маркеров апоптоза каспазы 9 и Fas-L в сыворотке крови больных после 18 месяцев лечения гливеком максимальной концентрации зарегистрировано с неудачей терапии [27].

Отмечается клинико-иммунологическая обоснованность эффективности и внедрения иммуномодулятора циклоферона в комплексе лечебных мероприятий у больных ХМЛ с целью профилактики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений на фоне химиотерапии [29].

Для небольшой части больных ХМЛ, резистентным к иманитибу, разработана вторая генерация ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы (нилотиниб, дотатиниб), в результате чего появился ещё один шанс для достижения ремиссии, вплоть до молекулярной [12,30].

В исследовании DASISION дотатиниб (спрайсел) продемонстрировал эффективность превосходящую эффективность иманитиба, с более высоким уровнем и более быстрым достижением молекулярного и цитогенетического ответов к 12 месяцу терапии у пациентов с впервые выявленным ХМЛ в ХФ. Спрайсел зарегистрирован для терапии ХМЛ в 27 странах Европы [31,32]. В клинических исследованиях подтверждают свою эффективность в качестве второй или третьей линии терапии ХМЛ большое количество новых препаратов – LBH589, ингибитор аврокиназы MK0457, SKY-606, ингибитор m-TOR everolimus [33].

В настоящее время одним из основных критериев эффективности проведённой терапии в онкогематологии является достижение молекулярной ремиссии.



тологии является общая выживаемость больных, которая остаётся актуальной проблемой. Общая выживаемость зависит от возрастных и клинко-гематологических особенностей течения ХМЛ, от выбора терапии, критериев эффективности лечения [34].

Вопросы качества жизни (КЖ) имеют большое значение для выбора лечебных мероприятий. На конференции Национального института рака подтверждено, что КЖ является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевого лечения после выживаемости и более важно, чем первичный ответ на терапию [35,36].

Исследование КЖ наиболее показательно на различных этапах лечения больного: на момент установления диагноза, в ходе противоопухолевой терапии, после окончания лечения. В настоящее время рекомендуют включать оценку КЖ во все онкологические клинические исследования, связанные с внедрением новых препаратов [36,37].

При анализе КЖ больных с ХМЛ в фазе акселераций на фоне терапии гливексом подтвердили высокую эффективность этого препарата через 6 месяцев – частота полных гематологических ответов достигла 59%, цитогенетических – 45%, в том числе полных (PhO) – 20% [38].

Количественный мониторинг с помощью ПЦР в реальном времени даёт дополнительную информацию о динамике минимальной остаточной (резидуальной) болезни у пациентов с ХМЛ на фоне терапии гливексом, а также позволяет усовершенствовать имеющиеся протоколы обследования больных ХМЛ с полной клинко-гематологической ремиссией и цитостатической ремиссией [39,40].

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что современная терапия ХМЛ направлена на элиминацию Rh-позитивного лейкоэмического клона и восстановление Ph-негативного гемопоэза. Трансплантация стволовых клеток приводит к элиминации онкогена BCR-ABL, однако не все больные могут позволить себе провести эту процедуру. При раннем назначении иматиниба (гливекса) в лечении ХМЛ, можно получить положительный эффект со значительным улучшением результатов лечения, однако у некоторых больных формируется резистентность к этому препарату.

У больных с отрицательной динамикой повышается концентрация маркера апоптоза – белка p53, каспазы 9 и Fas-L в сыворотке крови. «Спрайсел» – новый современный препарат – превосходит по эффективности «Иматиниб» и приводит к быстрому достижению молекулярного и патогенетического ответа. Необходимо у всех больных исследовать качество жизни до и после лечения, для получения информации о динамике заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савва Н.Н. Инновационные подходы к лечению хронического миелолейкоза у детей / Н.Н.Савва // РНПЦ детской онкологии и гематологии МЗ РБ. Медицинские новости. - 2010. - №5-6. - С.12-17.
2. Рий А.А. Клинико-диагностическое значение антигенов HLA у больных острыми и хроническими лейкозами при проспективном наблюдении: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А.Рий. - Астрахань. - 2007. - 34с.
3. Кирзон С.С. Фенотипические, функциональные и внутриядерные характеристики иммунокомпетентных клеток при лимфопролиферативных заболеваниях: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / С.С.Кирзон. - М. -1992. - 266с.
4. Смирнова О.В. Особенности клинических проявлений и характеристика иммунопатогенеза больных хроническим миелолейкозом / О.В.Смирнова, В.Т.Манчук, А.А.Савченко // Сибирский онкологический журнал. - 2007. - №3 (23). - С. 16-22.
5. Simona Sovereni Choosing the Best Second-Line Tyrosine Kinase Inhibitor in Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia Patients Harboring BCR-ABL Kinase Domain Mutations: How Reliable Is the IC50? / Simona Sovereni [et al.] // J. The Oncologist. - 2011. -V.16,- P.868-876.
6. Bornhauser M. Prophylactic transfer of BCR-ABL, PR1-, and WT1-reactive donor T cells after T cell-depleted allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia / M.Bornhauser, Ch.Thiede, U. Platzbecker // J. of Blood. - 2011. - Vol.117. - P.7174-7184.
7. Wang Z. Graft-versus-leukemia effects of Wilms'tumor 1 protein-specific cytotoxic T lymphocytes in patients with chronic myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / Z.Wang, D.Li, X.Huang // J. of Chin Med. - 2010. - Vol.123, №7. - P.912-916.
8. Сяпина Т.В. Особенности апоптотической активности клеток костного мозга у больных хроническим миелолейкозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В.Сяпина. С-Пб. - 2012. - 30с.
9. Kim F. Analysis of non-HLA genomic risk factors in HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia / F.Kim, J.Stephane // J. of Haematologica. - 2012. - Voll.97, №7. - P.1014-1019.
10. Масчан М.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при ювенильном миелоноцитарном лейкозе: анализ опыта одного центра и обзор литературы / М.А.Масчан [и др.] // Онкогематология. - 2011.-№1.-С. 45-55.
11. Вавилов В.Н. Восстановление лимфоцитов периферической крови у пациентов с гематологическими заболеваниями после аллогенной



- неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: дис.... канд. мед. наук / В.Н.Вавилов. С-Пб. - 2006.-174с.
12. Ломаиа Е.Г. Хронический миелолейкоз – до и после применения иматиниба (часть 2): обзор научной литературы и практические рекомендации / Е.Г.Ломаиа, Н.С.Лазорко, Е.Саламатова // Онкогематология. - 2009.-№3.-С. 40-56.
13. Зарицкий Е.О. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе рН-позитивного хронического миелолейкоза: данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России / Е.О.Зарицкий, Е.Г.Ломаиа, О.Ю.Виноградова // Тер. Архив. - 2007. - №8. - С.17-22.
14. Куцев С.И. Мониторинг в терапии хронического миелолейкоза иматинибом / С.И.Куцев, О.С.Оксенюк // Клиническая онкогематология. -2009.-№3.-Том 2.-С.225-231.
15. Туркина А.Г. Цитогенетический ответ – маркер эффективности терапии ингибитор BCR-ABL-тирозинкиназы (гливек) у больных хроническим миелолейкозом / А.Г.Туркина, С.С.Круглов, Г.А.Дружкова // Тер. Архив. - 2005. - №7. - С.42-47.
16. Kantarjia H. Improved survival in Chronic Myeloid Leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single- institution historical experience / H.Kantarjia, S.O.Brien, E.Jabbour // J. of Blood. - 2012. - Voll.119, №9. - P. 1981-1988.
17. Baccarani M. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia / M.Baccarani, M.W.Deininger, G.Rosti // J. of Blood. - 2013. - Vol.122, №6. - P.872-884.
18. Corm S. Changes in the dynamics of the excess mortality rate in chronic phase-chronic myeloid leukemia over 1990-2007: a population study / S.Corm. - PubMed. - Blood. – 2011.
19. Marti-Carvagal A.J. Treatment for disseminated intravascular coagulation in patients with acute and chronic leukemia (Review) / A.J.Marti-Carvagal [et al.] // The Cochrane Library. - 2011. - Issue 6. - P. 1-5.
20. Антипова Л.А. Долгосрочные результаты применения иматиниба (гливек) в лечении больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации / Л.А.Антипова, С.С.Лория, С.В.Семочкин, А.Г.Румянцев // Онкогематология. - 2009.-№1.-С. 14-20.
21. Дружкова Г.А. Ингибитор bcr-abl-тирозинкиназы в лечении больных хроническим миелолейкозом, резистентных к интерферону-а: автореф. дис.... канд. мед. наук / Г.А.Дружкова // М. - 2005. - 37с.
22. Гранкина Е.А. Непереносимость терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом: автореф. дис.... канд. мед. наук / Е.А. Гранкина. - М. - 2013. - 23с.
23. Кумас С.М. Оценка эффективности интерферонотерапии при хроническом миелолейкозе по данным гистоморфологического исследования: автореф. дис.... канд. мед. наук / С.М.Кумас. -М. - 2002. -55с.
24. Круглов С.С. Резистентность к ингибитору тирозинкиназы BCR-ABL у больных в фазе акселерации миелолейкоза: автореф. дис.... канд. мед. наук / С.С.Круглов. - М.- 2006.- 56с.
25. Liang Wang Evolution of T-cell clonality in a patient with Ph-negative acute lymphocytic leukemia occurring after interferon and imatinib therapy for Ph-positive chronic myeloid leukemia / Liang Wang, Kanger Zhu // J. of Hematology & Oncology. - 2010. - Voll.3, № 14. - P.1-7.
26. Сарсенгалиева А.К. Хронический миелолейкоз – современный взгляд на патогенетические механизмы, диагностику, лечение и мониторинг терапии / А.К.Сарсенгалиева, Л.В.Заклякова, Е.Г.Овсянникова, Д.А.Луев // Астраханский медицинский журнал. - 2010.-Т.5.-№3.- С.14-19.
27. Овсянникова Е.Г. Мутационный статус резистентных к иматинибу больных хроническим миелолейкозом / Е.Г.Овсянникова, К.Д.Капланов, Т.Ю.Клиточенко // Онкогематология. - 2012. - №4. - С.16-24.
28. Виноградова О.Ю. Влияние различных хромосомных аномалий в РН- позитивных клетках костного мозга на течение хронического миелолейкоза при терапии ингибиторами тирозинкиназ / О.Ю.Виноградова, Е.А.Асеева, А.В.Воронцова // Онкогематология. - 2012. - №4. - С.24-35.
29. Ханова М.Е. Клинико-иммунологическое обоснование применения циклоферона в комплексном лечении больных хроническим миелолейкозом: дис.... канд. мед. наук / М.Е.Ханова. - Уфа.-2005.-130с.
30. Gado K. Long lasting complete molecular remission after suspending dasatinib treatment in chronic myeloid leukemia / K.Gado [et al.] // Experimental Hematology & Oncology 2012, 1
31. Липтон Д.Х. Рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом с резистентностью к иматинибу или его непереносимостью с помощью ингибитора киназы препарата «Спрайсел» / Д.Х.Липтон [и др.] // Клиническая онкогематология 2009.-№4.-Том 2.-С.238-241.
32. Спрайсел одобрен в России для взрослых пациентов с впервые выявленным хроническим миелоидным лейкозом / Онкогематология. -№1.- 2011.-С.85-86. Информационный выпуск Bristol-Myers Squibb.
33. Mealing S. The relative efficacy of imatinib, dasatinib and andnilotinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis / S.Mealing [at al.] // Experimental Hematology & Oncology. - 2013. - Vol.2. - №5



34. Поп В.П. Выживаемость больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями в зависимости от клинико-гематологических особенностей течения и выбора терапии: дис.... канд. мед. наук / В.П.Поп // М. - 2003.-138с.
35. Мещерякова Л.М. Лечение и качество жизни больных первичным миелофиброзом / Л.М.Мещерякова, О.В.Пороткова, Л.Г.Ковалёва // Онкогематология. - 2012. - №2. -С. 6-13.
36. Новик А.А. Исследование качества жизни в онкогематологии /А.А.Новик, Т.И.Ионова // Клиническая онкогематология. - 2008.- Том 1. -№2. -С. 168-173.
37. Грицаи Л.Н. Качество жизни больных с лимфомами и острыми лейкозами: автореф. дис....канд. мед. наук / Л.Н.Грицаи. Новосибирск. - 2007.-30с.
38. Семочкин С.В. Анализ качества жизни больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации на фоне терапии гливеком / С.В.Семочкин, С.С.Лория, Е.С.Курова // Детская онкология и гематология. - 2002.- Том 4.- №2. - 45с.
39. Чельшаева Е.Ю. Мониторинг минимальной остаточной болезни у больных хроническим миелолейкозом: клиническое значение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени / Е.Ю.Чельшаева [и др.] // Тер. Архив. - 2007. - №4. - С. 49-53.
40. Junia V. Melo Minimal Residual Disease and Discontinuation of Therapy in Chronic Myeloid Leukemia: Can We Aim at a Cure? / V.Junia Melo, M.David Ross // Hematology. - 2011.-P.136-142.

Summary

Modern therapy of chronic myeloid leukemia

V.Y. Melnikova, K.Z. Urakov, G.B. Khojjeva
Chair of Internal Medicine №3 Avicenna TSMU

This review presents findings on the genetic system of tissue antigens HLA, their relation to disease, on reducing the reactivity of immune system in chronic myelogenous leukemia. The data of modern therapy of chronic myeloid leukemia, bone marrow transplant, the appointment of first-generation targeted therapy Imatinib (Glivec), on developing resistance to the drug. Second generation BCR-ABL inhibitors, tyrosine kinase – Nilotinib, Dozatinib, quality of life for choice of therapeutic measures were seen.

Key words: chronic leukemia, hematopoiesis, blast crisis, apoptosis inhibitors, BCR-ABL tyrosine kinase, stem cell transplantation

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ходжиева Гулнора Бобоевна –
доцент кафедры внутренних болезней №3 ТГМУ;
Таджикистан, г.Душанбе, пр.И.Сомони, 59
E-mail: gboboevna@mail.ru