

А.К. Сарсенгалиева, Л.В. Заклякова, Е.Г. Овсянникова, Д.А. Лунев

**ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ - СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД
НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ,
ДИАГНОСТИКУ, ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ ТЕРАПИИ**

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Обзорная статья знакомит с литературными данными по патогенезу, современными аспектами диагностики, лечения и мониторинга терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Первый успешный опыт проведения эффективной таргетной терапии был достигнут при применении иматиниба (гливек) в лечении ХМЛ. Заболевание, ранее считавшееся практически некурабельным, в настоящее время поддается вполне успешному контролю с помощью малотоксичной консервативной терапии. На фоне лечения ингибиторами тирозинкиназ у большинства пациентов с ХМЛ возможно достижение стабильной клинико-гематологической и цитогенетической ремиссии, а у части из них лейкозные клетки не удается обнаружить и с помощью самых чувствительных молекулярных методов исследования.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, диагностика, гливек, мониторинг лечения.

A.K. Sarsengalieva, L.V. Zaklyakova, E.G. Ovsyannikova, D.A. Lunev

**CHRONIC MYELOID LEUKEMIA – MODERN VIEW ON PATHOGENETIC MECHANISMS,
DIAGNOSTICS, TREATMENT AND THERAPEUTIC MONITORING**

The review article deals with literature data in pathogenesis, modern aspects of diagnostics, treatment and therapy monitoring of chronic myeloid leukemia (CML). The first successful experience in conducting target therapy was made in usage of glivek in treatment of CML. The disease was considered to be incurable, but in our days the usage of few toxic conservative therapy gave the possibility to control it. The usage of inhibitory treatment with tirozin kinase among patients with CML gave the result of stable clinical hematologic and cytogenetic remission, but in some cases the leukemic cells can't be detected even with the help of the most sensitive molecular methods of investigation.

Key words: chronic myeloid leukemia, diagnostics, glivek, monitoring of treatment.

Современный уровень развития гематологии характеризуется большими успехами в диагностике гемобластозов. Благодаря достижениям цитогенетики и молекулярной диагностики совершенствуются классификации, расшифровываются патогенетические механизмы, совершенствуется диагностика и методы лечения ХМЛ. Появление препаратов, уничтожающих опухолевые клетки на молекулярном уровне, позволило получить высокий процент клинико-гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов на лечение.

ХМЛ – клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках, с неизвестной этиологией [1, 8, 10].

ХМЛ – первый из описанных лейкозов и первое онкологическое заболевание человека, при котором в 1960 году Nowell P.C., Hungerford D.A. была обнаружена специфическая хромосомная аномалия – делетированная хромосома, названная Ph по начальным буквам города Филадельфии, где ее впервые обнаружили. Только с введением в цитогенетическую практику дифференциальной окраски хромосом было показано, что на самом деле эта аномалия является реципроктной транслокацией – t (9; 22) (q34; q11), в результате которой и появляется Ph хромосома – хромосома 22 с укороченным длинным плечом [8, 11, 20, 26].

На молекулярном уровне Ph-транслокация приводит к активации онкогена ABL, она связана с перемещением основной части протоонкогена ABL из 9-й хромосомы в локус 22-й хромосомы, прилегающей к регуляторной или 5'-области гена BCR (break-point cluster region). Это открытие стало отправной точкой изучения патогенеза ХМЛ и через 60 лет привело к созданию первого препарата патогенетического действия при этом заболевании [6, 18].

Транслокация возникает в результате соматической мутации в стволовой кроветворной клетке, что доказано обнаружением Ph хромосомы в предшественниках нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, макрофагов, эритробластов, мегакариоцитов, В-лимфоцитов при отсутствии в фибробластах костного мозга и кожи.

В норме на длинном плече хромосомы 9 (9q34) находится протоонкоген ABL, который является клеточным гомологом v-ABL, онкогена вируса лейкоза мышей Абельсона (A-MuLV). Он широко распространен в природе, встречается не только у всех позвоночных и человека, но даже у дрозофил [21].

Нормальный ген ABL кодирует образование белка с молекулярной массой 145 кД – p145^{ABL}, который играет важную роль в регуляции нормального клеточного цикла. Домен SH1 этого белка имеет функцию тирозинкиназы. Физиологическое действие ABL-тирозинкиназы заключается в связывании с аденозинтрифосфатом (АТФ) и в последующем переносе фосфата от АТФ к тирозину соответствующих белков,

т.е. в осуществлении фосфорилирования, которое является внутриклеточным механизмом передачи сигналов, обеспечивающих жизнедеятельность клетки. Соединение ABL-тирозинкиназы с АТФ происходит в строго определенном месте молекулы ABL-тирозинкиназы, называемом АТФ-карманом. Домены SH2 и SH3 белка p145^{ABL} позволяют взаимодействовать с другими белками, в частности, с интегрином и актином, благодаря чему клетка получает сигналы от микроокружения. За счет связей домен SH3 выполняет функцию естественного блокатора активности тирозинкиназы в нормальных условиях, его удаление из клетки или перемещение в другую позицию вызывает активацию тирозинкиназы. В результате ABL-белок способен регулировать как процессы клеточной пролиферации, так и апоптоз [21, 24].

На участке хромосомы 22 (22q11) расположен ген BCR, представляющий собой сегмент ДНК протяженностью около 5,8 килобазы. В нормальных клетках ген BCR кодирует образование белка p160^{BCR}, он обнаруживается в большинстве тканей на протяжении всего эмбриогенеза. Один из его доменов обладает тирозинкиназной активностью, активация которой в конечном итоге приводит к последовательной активации факторов транскрипции, определяющих пролиферативную активность клетки [21].

При t (9; 22)(q34; q11) часть гена ABL оказывается перемещенной с хромосомы 9 на длинное плечо хромосомы 22 в локус расположения гена BCR [25].

Продукт химерного гена BCR-ABL обладает высокой тирозинкиназной активностью, благодаря увеличению числа остатков фосфотирозина, возникающих в результате аутофосфорилирования. В результате этого увеличивается количество участков для связывания с SH2-доменами других протеинов [24, 25].

Таким образом, в патогенезе ХМЛ существенную роль играет постоянная активность митогенов, нарушение межклеточных взаимодействий и подавление апоптоза. Ингибирование апоптоза происходит за счет активации тирозинкиназой белков анти-апоптотического Jak-Stat-пути, P13 и Akt-пути, а также снижения чувствительности клеток к проапоптотическим стимулам (гены p53, BAD, TRAIL) [8, 10, 11].

В конечном счете, повышенная пролиферативная способность патологических клеток в сочетании с подавлением апоптоза приводит к неконтролируемому клеточному росту и замещению нормального гемопоэза.

В клинической картине ХМЛ выделяют 3 фазы: хроническую, акселерации и терминальную (бластная трансформация или бластный криз). Впервые заболевание может быть выявлено на любой стадии, но наиболее часто (в 85% случаев) диагноз устанавливается в хронической фазе. Хроническая фаза ХМЛ характеризуется массивной экспансией клеток миелоидного ряда на всех стадиях созревания [1, 8, 11].

Мышьяк оставался единственным средством лечения ХМЛ до начала XX столетия.

Позже делались попытки использования бензола, уретана, радиоактивного фосфора, но все эти средства давали незначительный и кратковременный эффект при очень плохой переносимости.

С начала 90-х годов прошлого столетия, когда стало очевидным, что активация ABL-тирозинкиназы является пусковым механизмом развития ХМЛ, началась разработка препарата, обладающего ингибирующим тирозинкиназу эффектом. В результате B. Druker (США) создал препарат STI 571 (Signal Transduction Inhibitor), получивший название иматиниба мезилат или гливек (glivec, gleevec). Появление препарата строго направленного патогенетического действия ознаменовало начало новой эры в терапии ХМЛ [17, 18].

Механизм действия гливека блокирующего активность ABL-тирозинкиназы сводится к встраиванию молекулы препарата в то место в молекуле ABL-тирозинкиназы, куда обычно встраивается АТФ при фосфорилировании белков, то есть, так называемый АТФ-карман. Встраивание гливека блокирует возможность связывания тирозин-киназы с АТФ и, тем самым, прекращает фосфорилирование белка, продуцируемого BCR-ABL геном. Это приводит к блоку сигнала пролиферации в BCR-ABL-позитивных клетках, в результате чего они подвергаются апоптозу [17, 18].

В настоящее время при лечении гливекем гематологическая ремиссия достигается в хронической стадии болезни у 90-95% больных (у всех полная), у 70% больных в стадии акселерации (у половины полная) и у 30% – при бластном кризе (у половины с возвратом в хроническую стадию болезни). При назначении гливека больным, которые ранее получали терапию интерфероном в течение 12 месяцев без цитогенетического ответа, большой цитогенетический ответ достигается в хронической стадии у 55% больных, в стадии акселерации – у 25% и у 16% пациентов при бластном кризе [12, 13, 17, 18, 19, 21, 27].

Таким образом, очевидно, что гливек превосходит по эффективности все когда-либо применявшиеся средства терапии ХМЛ: при лечении гливекем большинство больных ХМЛ имеют шанс прожить 10 и более лет. Все чаще появляются сообщения, в которых, высказывается мысль об излечении больных ХМЛ.

Внедрение в клиническую практику гливека потребовало постоянного мониторинга эффективности проводимой терапии для своевременного выбора наиболее оптимального и потенциально эффективного подхода к терапии ХМЛ в каждом конкретном случае.

Провести достоверную диагностику и мониторинг лечения ХМЛ позволяет стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) клеток костного мозга. СЦИ является единственным методом, с помощью которого можно анализировать весь хромосомный набор клеток. Это позволяет обнаружить дополнительные хромосомные aberrации, которые в ряде случаев свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе заболевания или наличии у больного фазы акселерации. При этом необходимо понимать, что даже при максимальном разрешении этот метод способен выявить только сравнительно крупные нарушения хромосом и что анализируются только клетки, находящиеся в митозе. Филадельфийская хромосома с помощью

стандартной цитогенетики выявляется почти у 90% вновь диагностированных нелеченных больных ХМЛ [1, 3, 7].

Метод флюоресцентной in situ гибридизации (FISH) хромосом является более чувствительным и позволяет обнаружить 1 опухолевую клетку на 200-500 клеток костного мозга. При использовании метода FISH можно определить Ph+клон клеток даже при отсутствии делящихся клеток. Для выявления BCR-ABL слитного гена используют ДНК-зонды, меченные различными флюорохромами [1, 7, 9, 15, 16, 22].

СЦИ и FISH-анализ используются как для диагностики ХМЛ, так и для мониторинга эффективности терапии ХМЛ ингибитором тирозинкиназ (см таблицу 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика методов диагностики и мониторинга ХМЛ

Название метода	Анализируемые факторы					
	Материал	Количество анализируемых клеток	Наличие делящихся клеток	Чувствительность	Длительность выявления	Возможность выявления дополнительных изменений
Стандартное цитогенетическое исследование	Костный мозг	15-25	Да	$10^{-1}-10^{-2}$	48-72 часа	Да
Метод FISH (Fluorescence in situ hybridization)	Периферическая кровь / Костный мозг	100-1000	Нет	$10^{-1}-10^{-4}$	6-12 часов	Нет
ПЦР (полимеразная цепная реакция)	Периферическая кровь / Костный мозг	1000-1000000	Нет	$10^{-4}-10^{-6}$	6-8 часов	Нет

В соответствии с рекомендациями European Leukemia Net (2006) контрольные СЦИ или FISH-анализ (в случае отсутствия митозов клеток костного мозга) на фоне терапии ХМЛ ингибитором тирозинкиназ проводят 1 раз в 6 мес. до достижения полного цитогенетического ответа, а затем 1 раз в год (табл. 2) [14].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) применяется как для диагностики ХМЛ, так и для мониторингирования минимальной остаточной болезни (МОБ) в процессе терапии. С помощью ПЦР или FISH-анализа диагноз подтверждается в тех 5% случаев, при которых СЦИ Ph-хромосому не выявляет. Для проведения исследования можно использовать образцы как крови, так и костного мозга. Чувствительность этого метода высока и позволяет обнаружить одну единственную клетку со специфической ДНК или РНК среди 10^4-10^6 клеток. Более чем у четверти из Ph-негативных пациентов с помощью ПЦР выявляют химерный ген BCR-ABL [1, 7, 9, 15, 16, 22].

Молекулярный мониторинг уровня BCR-ABL-транскрипта при помощи количественной ПЦР в реальном времени все чаще используется в качестве оценки ответа на лечение у пациентов с ХМЛ. Этот метод становится особенно важным в эру терапии ХМЛ ингибитором тирозинкиназ, когда резидуальный уровень лейкозных клеток обычно ниже уровня чувствительности цитогенетического исследования [1, 7, 22].

Мониторинг у больных ХМЛ, получающих глиевек, проводится путем определения уровня экспрессии BCR-ABL-транскрипта до начала терапии и затем каждые 3 месяца. Этот подход позволяет оценить динамику терапии и предсказать возможность развития рецидива.

Значимость молекулярного анализа определяется также тем, что уровень молекулярного ответа служит предиктором безрецидивной выживаемости.

Для оценки динамики терапии на первый план в настоящее время выходят количественные ПЦР-исследования и поиск прогностически важных уровней транскрипта BCR-ABL. Для определения минимальной остаточной болезни (МОБ) применяют методику количественной ПЦР в режиме реального времени (Real-time PCR, RQ-PCR). В основе метода лежат: регистрация накопления продуктов реакции в реальном времени и построение калибровочных кривых по реальным процессам, происходящим в каждой конкретной пробирке [1, 7, 9, 22].

Результат исследования методом ПЦР в реальном времени выражают отношением уровня экспрессии гена BCR-ABL к уровню экспрессии контрольного (housekeeping) гена. В качестве контрольных наиболее часто используют гены ABL, BCR, $\beta 2$ -М. Полным молекулярным ответом считаются случаи, когда BCR-ABL-транскрипт выявить не удастся. Опыт ведения пациентов с ХМЛ при использовании монотерапии иматинибом показал необходимость регулярного цитогенетического и молекулярно-генетического мониторинга ремиссии [1, 7, 9].

В клиническом исследовании IRIS у вновь выявленных больных ХМЛ, получающих терапию глиевеком в дозе 400 мг/сут, в 4% случаев не удалось достигнуть полной гематологической ремиссии по истечении 3 мес. терапии, в 16% случаев не достигнут большой цитогенетический ответ после 12 мес. терапии и у 23% – после 18 мес. терапии. Таким образом, приблизительно у 20-25% пациентов с только что установленным диагнозом

ХМЛ отмечается субоптимальный ответ или резистентность к гливеку в дозе 400 мг/сут. [4, 12, 13, 15, 18, 19, 27].

Таблица 2

Рекомендации European Leukemia Net (ELN – 2006) по ведению пациентов с хроническим миелолейкозом [14]

Время	Неудача терапии	Субоптимальный ответ	Оптимальный ответ	Наблюдение с особым вниманием
На момент установления диагноза	Н/П	Н/П	Н/П	Высокий риск; Делеция 9q+ Дополнительные хромосомные аномалии в Ph+клетках
3 месяца после начала терапии	Нет ПГО	Менее чем ПГО; Ph+>95%	ПГО; Ph+≤65%	Н/П
6 месяцев после начала терапии	Менее чем ПГО; Нет ЦО (Ph+>95%)	Менее чем ЧЦО (Ph+>35%)	Как минимум ЧЦО (Ph+<35%)	Н/П
12 месяцев после начала терапии	Менее чем ЧЦО (Ph+>35%)	Менее чем ПЦО (Ph+≤35%)	ПЦО	Менее чем БМО
18 месяцев после начала терапии	Менее чем ПЦО	Менее чем БМО	БМО	Н/П
В любое время	Потеря ПГО* Потеря ПЦО** Дополнительная хромосома к Ph+ Мутации [#]	Дополнительные хромосомные аномалии в Ph+клетках*** Потеря БМО*** Мутации ^{##}	Стабильный или снижающийся МО	Любой подъем уровня транскрипта; прочие хромосомные аномалии в Ph+клетках

Примечание:

1. Н/П – неприменимо; ПГО – полный гематологический ответ; ПЦО – полный цитогенетический ответ; ЧЦО – частичный цитогенетический ответ; БМО – большой молекулярный ответ;
2. * Должно быть подтверждено в двух повторных анализах, если отсутствует взаимосвязь с прогрессированием в фазу акселерации/бластный криз;
3. ** Должно быть подтверждено в двух повторных анализах, если отсутствует взаимосвязь с потерей ПГО или прогрессированием в фазу акселерации/бластный криз.*** Должно быть подтверждено в двух повторных анализах, если отсутствует взаимосвязь с потерей ПГО или ПЦО;
4. [#] С низким уровнем чувствительности к иматинибу. ^{##} С высоким уровнем чувствительности к иматинибу;
5. «Неудача терапии» – продолжение терапии иматинибом в существующей дозировке более не подходит данному пациенту;
6. «Субоптимальный ответ» – пациент может получить пользу от продолжения терапии иматинибом, однако, долгосрочный результат может быть не благоприятным;
7. «Наблюдение с особым вниманием» - для данного пациента стандартное дозирование иматиниба может оказаться не лучшим вариантом лечения, требуется пристальное наблюдение.

В большинстве случаев при терапии гливексом достигается восстановление нормального поликлонального кроветворения, однако, с помощью полимеразной цепной реакции все же у некоторых больных удается обнаружить BCR-ABL-позитивные клетки.

Первичная резистентность (или рефрактерность) определяется как отсутствие гематологического ответа через 3 месяца, малого цитогенетического ответа – через 6 месяцев, БЦГО – через 12 месяцев, ПЦГО – через 18 месяцев терапии. Вторичная, или приобретенная, резистентность – это потеря гематологического, цитогенетического или молекулярного ответов либо прогрессия заболевания до фазы акселерации или бластного криза [5, 14].

Изучение причин резистентности к гливексу показало, что у ряда больных с течением времени появляется значительное (до 10 раз) увеличение экспрессии гена BCR-ABL, а в части клеток обнаруживается амплификация гена (иногда определяются 2 гена BCR-ABL, что отражает появление в части клеток второй Ph-хромосомы).

Частой причиной, выявленной почти у трети больных с приобретенным снижением чувствительности к гливексу, являются точечные мутации в тирозинкиназном участке BCR-ABL. Из-за замены одной из аминокислот изменяется конформация белка в том домене, где происходит связывание с АТФ, в результате чего нарушается встраивание гливека. Было выявлено восстановление, подавленной лечением активности BCR-

ABL после появления точечных мутаций. Поскольку мутации не обнаруживаются до начала лечения гливеком, возможно, что гливек может способствовать селекции нечувствительных клеток [5, 14].

Кроме того, в некоторых клетках у больных с развившимся снижением чувствительности к гливеку была обнаружена повышенная экспрессия гена множественной лекарственной устойчивости MDR. Функцией продуцируемого этим геном Р-гликопротеина (Pgp) является связывание и выведение из клетки чужеродных веществ, в том числе лекарств. Высказывается мнение, что опухолевые клетки, несущие патологический ген BCR-ABL, имеют меньшую чувствительность к факторам, вызывающим апоптоз. Это может играть важную роль не только в прогрессировании заболевания, но и в возникновении устойчивости к лечению.

В настоящее время для лечения больных в хронической фазе ХМЛ доза гливека составляет 400 мг/сут. Увеличение дозы препарата до 600-800 мг/сут позволяет преодолеть резистентность у 25-40 % больных в хронической фазе ХМЛ [5, 8, 14].

В результате поисков путей преодоления резистентности к терапии гливеком было создано два препарата: нилотиниб (Novartis Pharmaceuticals, Швейцария) и дазатиниб (Bristol-Mayers Squibb, США). При создании нилотиниба было предпринято изменение структуры иматиниба, которое привело к соединению нилотиниба с «АТФ-карманом» ABL-тирозинкиназы в значительно большем количестве участков, что позволило при исследовании *in vitro* в 20-25 раз успешнее блокировать активность ABL-тирозинкиназы. Дазатиниб в отличие от гливека и нилотиниба блокирует активность ABL-тирозинкиназы не только в ее неактивной конформации, как два первых препарата, но и в активной конформации [2, 23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Рукавицын О.А., Абдулкадыров К.М. Диагностика и дифференциальная диагностика хронического миелолейкоза // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 544-551.
2. Волкова М.А. Новые возможности в терапии хронического миелолейкоза: дазатиниб // Клиническая онкогематология. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 218-225.
3. Домрачева Е.В., Асеева Е.А. Роль цитогенетических исследований при лечении хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 25-35.
4. Зарицкий А.Ю., Ломаи Э.Г., Виноградова О.Ю. [и др.]. Результаты многоцентрового исследования терапии гливеком больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 13-17.
5. Круглов С.С., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. [и др.]. Резистентность при терапии гливеком у больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 17-25.
6. Кузнецов С.В. Новые подходы к лечению хронического миелолейкоза // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 41-46.
7. Куцев С.И. Эволюция мониторинга лечения хронического миелоидного лейкоза // Гематология и трансфузиология. – 2009. – Т. 54, № 4. – С. 37-44.
8. Ломаи Е.Г., Моторин Д.В., Романова Е.Г. [и др.]. Хронический миелолейкоз – до и после применения иматиниба (часть I) // Онкогематология. – 2009. – № 2. – С. 4-16.
9. Мисюрин А.В., Аксенова Е.В., Крутов А.А. [и др.]. Молекулярная диагностика хронического миелолейкоза // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 35-40.
10. Туркина А.Г. Клиническое значение молекулярно-генетических и иммунофенотипических характеристик хронического миелолейкоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 1998. – 48 с.
11. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом: Пособие для врачей. – М.: Тверь, 2008. – 36 с.
12. Baccarani M., Martinelli G., Rosti G. [et al.]. Imatinib and pegylated human recombinant interferonalpha2b in early chronic-phase chronic myeloid leukemia // Blood. – 2004. – Vol. 104. – P. 4245-4251.
13. Baccarani M., Rosti G.A. de Vivo [et al.]. A randomized study of interferon-alpha versus interferon-alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 1527-1535.
14. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. [et al.]. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European leukemiaNet // Blood. – 2006. – Vol. 108. – P. 1809-1820.
15. Cortes J., Talpaz M., O'Brien S. [et al.]. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate // Clinical. Cancer Research. – 2005. – Vol. 11. – P. 3425-3432.
16. Dewald G.W., Wyatt W.A., Juneau A.L. [et al.]. Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR/ABL fusion and monitor response to therapy in chronic myeloid leukemia // Blood. – 1998. – Vol. 91. – P. 3357-3365.
17. Druker B.J. Imatinib as a paradigm of targeted therapies // Adv. Cancer. Res. – 2004. – Vol. 91. – P. 1-30.

18. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. [et al.]. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 2408-2417.
19. Gardembas M., Rousselot P., Tulliez M. [et al.]. Results of a prospective phase 2 study combining Imatinib Mesylate and Cytarabine for the treatment of Philadelphia-positive patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase // Blood. – 2003. – Vol. 102. – P. 4298-4305.
20. Gunz F.W. The epidemiology and genetics of the chronic leukemias // Clin.Haematol. – 1977. – Vol. 6. – P. 3-20.
21. Heisterkamp N., Stephenson J. R., Groffer J. [et al.]. Localization of the abl oncogen adjacent to traslocation breakpoint in chronic myelocytie leukemia // Nature. – 1983. – Vol. 306. – P. 239-242.
22. Kaeda S.A., Chase A., Goldman J.M. Cytogenetic and molecular monitoring of resudal desease in chronic myeloid leukemia // Acta Hematol. – 2002. – Vol. 107. – P. 64-75.
23. Kantarjan H.M., Giles F., Wunderle L. [et al.]. Nilotinib (AMN107), a novel, highly active selective tyrosine kinase inhibitor in patients with Philadelphia chromosome (Ph) positive chronic myelogeneous leukemia (CML) or acute lymphocytic leukemia (ALL) who resistant to imatinib mesylate therapy // N. Eng. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 2542-2551.
24. Mayer B.J., Baltimor D. Mutagenic analysis of the role of SH2 and SH3 domains in regulation of the Abl tyrosinekinases // Mol. Cell. Biol. – 1994. – Vol. 14. – P. 2883-2894.
25. Melo J.V. BCR-ABL gene variants // Ballieres Clin. Hematol. – 1997 – Vol. 10. – P. 203-222.
26. Nowell P.C., Hungerford D.A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia // Science. – 1960. – Vol. 132. – P. 1497-1497.
27. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. [et al.]. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 994-1004.

Сарсенгалиева Айнагуль Кабибулловна, старший лаборант кафедры внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. 44-74-96, e-mail: gys22@list.ru

Заклякова Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, профессор АГМА, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: zaklagma@mail.ru

Овсянникова Елена Георгиевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: elenaagma@mail.ru

Лунев Дмитрий Александрович, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail:agma@astranet.ru