

## **ЗМІСТ**

<b>Вступ .....</b>	<b>4</b>
<b>Розділ 1. Сучасні уявлення про хронічну мієлоїдну лейкемію .....</b>	<b>7</b>
1.1 Поняття “хронічна мієлоїдна лейкемія”. Актуальність захворювання .....	7
1.2 Клінічна картина, діагностика ХМЛ .....	9
1.3 Лікування та прогноз ХМЛ .....	13
<b>Розділ 2. Аналіз амбулаторних карт хворих на ХМЛ .....</b>	<b>23</b>
<b>Розділ 3. Аналіз амбулаторних карт хворих на ХМЛ згідно призначення ІТК .....</b>	<b>26</b>
<b>Розділ 4. Аналіз амбулаторних карт хворих на ХМЛ згідно ефективності лікування.....</b>	<b>28</b>
<b>Висновки .....</b>	<b>38</b>

## УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ

ХМЛ – Хронічна мієлоїдна лейкемія

Ph – Філадельфійська хромосома

ЛФГ – Лужна фосфатаза гранулоцитів

ІТК – Інгібітори тирозинкінази

ало-ТГСК – Трансплантація алогенних гомопоетичних стовбурових клітин

ІФН-а – Інтерферон-а

ТК – Тирозинкіназа

ПГВ – Повна гематологічна відповідь

ВЦВ – Велика цитогенетична відповідь

ПЦВ – Повна цитогенетична відповідь

ЧЦВ – Часткова цитогенетична відповідь

МЦВ – Мала цитогенетична відповідь

МінЦВ – Мінімальна цитогенетична відповідь

ВМВ – Велика молекулярна відповідь

ГМВ – Глибока молекулярна відповідь

ПЛР – Полімеразна ланцюгова реакція

ЗТ-ПЛР – Полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією

BCR-ABL1 – мутація химерного гену

NICE – Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги ( Велика Британія)

ММС – Множинна медикаментозна стійкість

NCCN – об'єднання 33 онкологічних центрів у Сполучених Штатах

ЕНА – Європейська гематологічна асоціація

ESMO – Європейське товариство медичної онкології

## ВСТУП

Лейкемія, або лейкоз, представляє собою онкологічний процес у системі крові, який супроводжується формуванням мутованих клітин у кістковому мозку, що часто потрапляють в кровоносний потік. Міжнародно визнаним терміном для цього захворювання є "лейкемія".[2,3]

Одним із таких захворювань є хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ).

Це одна із форм пухлини, яка виникає внаслідок соматичної мутації однієї з клітин мієлопоєзу. Основним клітинним компонентом цієї пухлини є дозріваючі і зрілі елементи гранулоцитопоезу, зокрема нейтрофіли. Розповсюдження таких пухлинних клітин у кістковому мозку приводить до дефіциту нормальних кров'яних клітин та порушення їх функцій. Це може викликати анемію, геморагічні синдроми, погіршення імунітету та виникнення інфекційних ускладнень. Сам процес також сприяє пухлинній інтоксикації через розпад патологічних клітин і викид пухлинних токсинів в кров.[8]

Згідно з інформацією, наданою Європейським медичним онкологічним товариством (European Society of Medical Oncology), рівень захворюваності на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ) становить від 10 до 15 осіб на 100 тис. населення. Захворюваність лейкемією варіює в залежності від форми захворювання і може виникати у людей будь-якого віку. Хоча ця хвороба найчастіше виявляється у пацієнтів у віці від 40 до 50 років, при цьому частота захворюваності серед чоловіків та жінок приблизно однакова.[6]

Етіологія хвороби залишається невизначеною. Сучасні дослідження показали, що філадельфійська хромосома (Ph1), яка характерна для ХМЛ, пов'язана з мієлоїдною метаплазією кровотворних органів і гіперплазією мієлоїдної тканини. Утворення химерного онкогена BCR-ABL1 та експресія химерної матричної РНК є результатом транслокації ділянок 22-

ї та 9-ї хромосом, що призводить до цієї аномалії. Підвищена проліферація клону стовбурових клітин і блокування апоптозу є результатом постійної тирозинкіназної активності цього білка. Це сприяє нездатності клітин до самознищення та забезпечує перевагу клонального кровотворення над нормальним кровотворенням.[4]

Клінічний ландшафт хронічного мієлоїдного лейкозу ХМЛ повністю змінився після появи інгібітора тирозинкінази (ІТК) іматинібу приблизно в 1999 році у Великобританії, особливо після того, як цей препарат був схвалений у різних клінічних умовах Національним інститутом клінічної майстерності (NICE) з 2003 року. Нещодавно з'явилося кілька ІТК другого покоління, які отримали схвалення NICE. Сьогодні серійне вимірювання рівня транскрипту BCR-ABL1 є ключовим у лікуванні ХМЛ. Понад 90% пацієнтів, у яких сьогодні діагностовано хронічну фазу, можуть розраховувати на нормальну тривалість життя і, швидше за все, такі хворі помирають від чогось, не пов'язаного з ХМЛ або його лікуванням. Незважаючи на таку позитивну картину, у повсякденному лікуванні ХМЛ виникає кілька проблем, частково через вибір між п'ятьма ІТК, а також через те, що багато пацієнтів обслуговуються в центрах, які приймають відносно невелику кількість пацієнтів з ХМЛ. Це спонукало міжнародні групи до кількох наборів рекомендацій щодо лікування ХМЛ.[1,7]

European LeukemiaNet (ELN) нещодавно опублікувала свій четвертий набір рекомендацій, отриманих від 34 членів комісії з 14 країн (чотири за межами Європи). Вони визначають реакцію пацієнтів на лікування як оптимальну (лікування слід продовжувати без змін), невдачу (лікування слід змінити) або проміжну категорію, що називається попередженням (слід ретельно розглянути можливість продовження або зміни лікування), на основі серійних рівнів транскриптів BCR-ABL1.[5,6]

Рекомендації Національної комплексної онкологічної мережі (NCCN) щодо ХМЛ були отримані подібним чином від 28 онкологів-гематологів у

Сполучених Штатах. У них використовується подібна тристороння категоризація серійних відповідей (червоний/жовтий/зелений), але значення міжнародної шкали BCR-ABL1 (IS)  $\leq 1\%$  через 12 місяців лікування та далі є достатнім для зеленої категорії, тоді як рівень  $\leq 0,1\%$  на цей момент часу необхідний для оптимальної категорії в рекомендаціях ELN. [6]

### **Мета роботи:**

Проаналізувати літературно- інформаційні джерела з питань особливостей протікання та лікування хворих на ХМЛ.

Розкрити ефективність терапевтичної стратегії призначення інгібіторів тирозинкінази у пацієнтів із ХМЛ.

Проаналізувати ефективність лікування хворих ІТК.

### **Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати дані літератури щодо протікання ХМЛ та лікування ІТК.
2. Провести ретроспективний аналіз амбулаторних карт хворих на ХМЛ.
3. Визначити частоту застосування та схеми лікування препаратами ІТК.
4. Провести аналіз ефективності лікування хворих ХМЛ інгібіторами тирозинкінази.

### **Матеріали дослідження.**

Амбулаторні карти хворих на ХМЛ, які отримували лікування, перебуваючи на диспансерному обліку поліклінічного відділення на базі Тернопільської клінічної обласної лікарні.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ

#### 1.1 Поняття “хронічна мієлоїдна лейкемія”. Актуальність захворювання.

Мієлопроліферативне новоутворення, відоме як хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ), є результатом клональної проліферації пухлинно зміненої поліпотентної стовбурової клітини кісткового мозку. Це перше захворювання, спричинене «філадельфійською хромосомою». Воно вражає клітини кісткового мозку від попередників до проміжних форм, які знаходяться у процесі диференціації і встановлюється на підставі підтвердження наявності злоякісного новоутворення, яке походить із мієлоїдної тканини з  $t(9;22)(q3.4;q1.1)$ , так званої філадельфійської хромосоми, яку визначають за допомогою цитогенетичного дослідження методом ПЛР в зразках периферійної крові або кісткового мозку, і наявністю BCR-ABL транскрипту.[2,3]

На хронічній стадії у результаті змін починають неконтрольно ділитися зрілі гранулоцити.[1] Збільшується кількість юних форм лейкоцитів, які поетапно прогресують у розмноженні та заповненні кісткового мозку, а потім виходять у периферичну кров, проникають у печінку і селезінку. Філадельфійська хромосома (Ph) виникає в результаті обміну довгих плечей 9-ї та 22-ї хромосом; це призводить до злиття генів BCR і ABL1 і створення химерного гену BCR-ABL1. Білок bcr-abl, який було створено, демонструє постійну тирозинкіназну активність, що призводить до збільшення проліферації клону стовбурових клітин кісткового мозку, уповільнення процесу апоптозу та зменшення адгезії лейкозних клітин до стромы кісткового мозку. Заміна викликає синтез білків, що посилює ділення. Основною причиною захворювання є генна мутація, яка може виникнути випадково або внаслідок іонізуючого опромінення чи дії хімічних канцерогенів. [2,3] Філадельфійська аномалія не є вродженою.

Також до причин виникнення можна віднести хіміо- або променеву терапію, тривалий прийом певних ліків.

Раніше хвороба майже не піддавалась лікуванню, але завдяки сучасним препаратам і підходам до лікування таких хворих з'явилась можливість покращити якість життя й подовжити його тривалість. [5,8]

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 15.08.2022 №24-04/18553/2-22 в Україні, за статистичними даними поширеність ХМЛ в 2020 році становила 2483 випадків захворювання.

На частку захворювання припадає 15% від усіх онкопатологій крові. Річна захворюваність складає 1–1,5/100 000 нас.

Згідно з даними Уніфікованого клінічного протоколу «Хронічна мієлоїдна лейкемія» в Україні від 2015 року, поширеність захворювання становить від 1 до 2 на 100 тис. людей на рік і становить 15-20% від загальної кількості гемобластозів у дорослих. Тим не менш, не було виявлено значних етнічних або географічних відмінностей у розповсюдженні ХМЛ. Середній вік цього захворювання становить 60-65 років, але й є хворі середнього віку. Наприклад, на момент встановлення діагнозу середній вік хворих в Україні становив 43 роки. Показник захворюваності на ХМЛ становить 0,87 випадків на 100 000 осіб, включаючи 0,94 випадків у чоловіків і 0,81 випадків у жінок.[2]

У 1844 році був здійснений перший опис хвороби, який належить Донне.

Наступного року, у 1845 році, Вірхов вперше офіційно описав хворобу, як лейкоз. В 1960 році вчені Новелл і Хангерфорд відкрили філадельфійську хромосому.[4]

Основою для подальших досліджень ХМЛ стало відкриття гену BCR-ABL1 Гроффеном у 1984 році.



## 1.2 Клінічна картина. Діагностика ХМЛ.

Захворювання зазвичай майже не проявляє симптомів, і лише деякі пацієнти відзначають загальну слабкість, стомлюваність і підвищену пітливість. Захворювання часто виявляється випадково, без будь-яких клінічних симптомів, але з помітним лейкоцитозом і незначним відсотком незрілих гранулоцитів у крові. [4]

У період виражених клінічних симптомів хвороби спостерігається прогресування загальнотоксичних симптомів, пов'язаних із незвичайним збільшенням процесів новоутворення лейкоцитів. На цьому етапі відмічається адинамія, загальна слабкість, пітливість, задишка, серцебиття, біль в кістках, субфебрильна температура та відчуття ваги або болю в лівому підребер'ї через збільшення селезінки.[5]

Селезінка збільшується поступово, часто до значної спленомегалії, яка може призвести до інфаркту селезінки, ознаками якої є гострі болі в лівому підребер'ї, іррадіація в ліве плече та спину, нудота, блювання, підвищення температури тіла та різка болісна реакція при пальпації.

З плином часу, лімфатичні вузли, особливо шийні та пахвові, збільшуються і стають значно щільнішими.[3] З'являються неспецифічні зміни на шкірі, такі як бульбашкові і бульозні висипання, пустули, петехії, папули та вузлики. Лейкемічні інфільтрати можуть також впливати на лімфатичні вузли та інші органи, такі як мигдалики, гортань і легені.[8]

Для ХМЛ характерно чотири стадії:

Хронічна фаза. У цей період можуть бути слабкість, втома та важкість у животі, але клінічні ознаки відсутні. Враховуючи, що фаза може тривати до п'яти років, важливо регулярно перевіряти показники крові, коли відчуваються ці симптоми, і обов'язково потрібно консультиватися з лікарем.[3]

У перші дні захворювання периферична кров має помірний нейтрофільний лейкоцитоз ( $12-15 \times 10^9$  г/л), а також збільшення базофілів і незначне зрушення вліво (до мієлоцитів) у лейкоцитарній формулі.[2]

Фаза акселерації. Для цієї фази характерно, що від десяти до дев'ятнадцяти відсотків клітин у крові та кістковому мозку є патологічними. Деякі симптоми анемії включають кровотечі, підвищену втому та підвищений ризик розвитку інфекційних захворювань, а також біль у суглобах та наявність петехіальних висипань через дефіцит тромбоцитів. В такому випадку необхідна госпіталізація та лікування пацієнта. У міру розвитку клінічних симптомів кількість лейкоцитів збільшується до високих позначок ( $100-300 \times 10^9$ ) і більше. Лейкоцитарна формула в основному складається з гранулоцитів (85-95 %), а також незрілих компонентів мієлоїдного ряду, таких як метамієлоцити, промієлоцити. [9,11]

Характерним також є поодинокі бласти, збільшення кількості базофілів і еозинофілів (базофільно-еозинофільна асоціація), збільшення кількості тромбоцитів (зазвичай від 400 до  $800 \times 10^9$ ), зниження рівня еритроцитів і гемоглобіну.

Фаза бластної кризи. У фазі бластної кризи спостерігається стрімке збільшення кількості патологічних клітин, перевищуючи 20%, що викликає стан, аналогічний гострому мієлобластному лейкозу за клінічними проявами. Цей період супроводжується високою температурою тіла, збільшенням селезінки та загальною слабкістю. Протягом термінальної фази бластної кризи лейкоцити істотно збільшуються, а лейкоцитарна формула вказує на значну кількість бластних клітин.[2,7] В цей період відбувається різке пригнічення еритроцито- і тромбоцитопоезу. Мієлограма демонструє переважання таких клітинних елементів, як:

- метамієлоцити,

- мієлоцити,
- промієлоцити.

Фаза ремісії. Контроль аномальних клітин у крові та кістковому мозку визначає фазу ремісії в ХМЛ. Яку можна досягти за допомогою нових препаратів і ефективних терапевтичних стратегій. Ключові досягнення в цій галузі включають:

1. Призначення інгібіторів тирозинкінази (ІТК): I покоління (імаїніб) та II покоління (нілотиніб, дазатиніб, понатиніб, глівек). [12,15]
2. Молекулярні дослідження дозволяють більш точно визначати стан хворого, рівень пухлинної активності та відстежувати ефективність лікування.[16,18]
3. У складних ситуаціях показана трансплантація кісткового мозку, оскільки це дозволяє відновити здорові клітини та підтримувати стан хворого.[13,21]

Важливо зазначити, що хід лікування та досягнення фази ремісії можуть варіювати в залежності від індивідуальних характеристик пацієнта та його реакції на терапію.[11,16]

Ускладнення при ХМЛ включають порушення органів зору, зміни в органах травлення (геморагічний пронос, біль в животі, анорексію), а також вплив на нервову, дихальну та серцево-судинну системи. Порушення мозкового кровообігу проявляється головним болем та адинамією. Лейкемічні інфільтрати можуть впливати на нервову систему, що призводить до різних неврологічних симптомів. Загалом, клінічна картина хвороби полісимптомна та виразна у своїх проявах, а погіршення стану хворих настає на термінальному етапі захворювання. [3]

Для діагностики ХМЛ характерним є зміни периферичної крові, а саме:

- Нейтрофільний лейкоцитоз зазвичай перевищує 20 000/мкл і може досягати 700 000/мкл. На момент встановлення діагнозу середнє значення може становити приблизно 100 000/мкл.[6]
- Характерним є зсув лейкоцитарної формули вліво аж до рівня бластів, але зазвичай це не більше 10%. Вони включають промієлоцити, метамієлоцити та, рідше, еритробласти. Наявність бластів у периферичній крові є основним критерієм для визначення того, на якому етапі розвитку хвороба. Додатковими ознаками є базофілія та тромбоцитоз, які виявляються у приблизно 30% хворих на момент постановки діагнозу.[6]
- Аспіраційна біопсія використовується для оцінки каріотипу та відсотка бластів у кістковому мозку, що важливо для визначення фази хвороби. Підвищений відсоток клітин-попередників нейтрофільного та мегакаріоцитарного рядів є типовою ознакою гіперклітинності кісткового мозку.[3]
- Трепанобіопсія також підтверджує гіперклітинність кісткового мозку, а іноді може показати збільшення ангиогенезу та ретикулінового фіброзу.[6,22]
- Цитогенетичні дослідження: виявляють транслокації t(9;22), що вказує на Ph хромосому. На більш складних стадіях хвороби з'являються додаткові цитогенетичні аберації. Наявність хромосоми Ph і спостереження за реакцією на лікування вимагають цитогенетичних досліджень.[22,24]
- Для виявлення гена BCR-ABL1 використовується якісна або кількісна ЗТ-ПЛР.[3]
- Наявність транскрипту (мРНК) гена BCR-ABL1 можна визначити за допомогою дослідження ЗТ-ПЛР периферичної крові чи кісткового мозку. Кількісна ЗТ-ПЛР оцінює концентрацію за допомогою міжнародної шкали. Це дозволяє відстежувати залишкове захворювання та відповідь на лікування.

- Біохімічний аналіз: включає підвищення вмісту сечової кислоти, вітаміну В12, лактатдегідрогенази, калію, кальцію, зниження вмісту холестерину та глюкози. [3,10]
- За даними цитогенетичних та молекулярногенетичних досліджень проводиться моніторування відповіді на терапію пацієнтів із ХМЛ.

Тому ці обстеження необхідні для обґрунтованого вибору оптимального лікування.

### 1.3 Лікування та прогноз ХМЛ

З розвитком медицини набуває популярності індивідуалізоване лікування ХМЛ, яке враховує генетичні та молекулярні особливості пацієнта для підбору найкращого лікування.

Найбільш значущим моментом в історії лікування ХМЛ стало відкриття 1998 року, коли Дракер провів перше клінічне дослідження з використанням препаратів ІТК, а саме іматинібу в лікуванні цієї хвороби. Це дослідження відкрило новий етап у терапії ХМЛ і встановило початок призначенню молекулярно спрямованих ліків для лікування онкологічних захворювань, які використовуємо по сьогоднішній день.[4]

Іматиніб став першим препаратом, застосування якого дало змогу пригнітити патологічний пул клітин, відновити нормальний гемопоез та досягти не тільки повної цитогенетичної ремісії, а й тривалої глибокої молекулярної ремісії та підвищити виживаність без прогресування до 93%. Але, незважаючи на отримані позитивні результати лікування пацієнтів з ХМЛ іматинібом, у певної частини пацієнтів не отримали очікуваної відповіді на терапію. У дослідженні IRIS було показано, що приблизно 30% пацієнтів у хронічній фазі захворювання при лікуванні іматинібом у 1-й лінії не досягли повної цитогенетичної відповіді протягом 1 року. Крім того, приблизно у 10% хворих виникає рецидив у 5-річний період

спостереження, у тому числі у 10% пацієнтів з повною цитогенетичною відповіддю. Іншою причиною резистентності є клональна еволюція з появою додаткових хромосомних аномалій.[4,16,17]

Привертає увагу феномен множинної медикаментозної стійкості (ММС). У розвитку ММС особливу роль відіграють білки, що входять у родину АВС-транспортерів (ATP Binding Cassette transporters), а саме Pgp-170, гіперекспресія якого супроводжується активним зниженням внутрішньоклітинного накопичення лікарських препаратів. Всі ці причини зумовили розробку і впровадження ІТК другого покоління (нілотинібу, бозутинібу, дазатинібу), які перевищують за ефективністю імаїніб і мають більш виражену активність проти мутантних форм кінази BCR-ABL, що дозволило побороти у частини хворих резистентність до імаїнібу. [23,24] Проте у деяких пацієнтів може розвиватися резистентність або непереносимість ІТК другого покоління. В таких випадках у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та з первинною або вторинною резистентністю до ІТК або їх непереносимістю виникає потреба в альтернативних варіантах лікування.[11,22]

До методів лікування ХМЛ належать:

- Медикаментозна терапія
- Пересадка стовбурових клітин
- Лейкоцітаферез
- Променева терапія
- Спленектомія

Для досягнення ефективного лікування керуємося рекомендаціями міжнародних медичних протоколів (NCCN, АНА, ЕНА, ESMO). [7,26]

Основна мета терапії полягає в досягненні максимального зниження кількості атипичних клітин у периферичній крові та кістковому мозку з метою досягнення довгострокової ремісії. У випадку розвитку бластної

кризи використовується лікування за схемою, що застосовується при гострих лейкозах.

Якщо терапія медикаментами не виправдовує очікувань й не дає результатів, то прибігають до пересадки стовбурових клітин. [10,11]

Важливо зазначити, що хід лікування та досягнення фази ремісії можуть варіювати в залежності від індивідуальних характеристик пацієнта та його реакції на терапію. При дослідженні цього питання слід звертатися до найновіших клінічних досліджень. Розробка інгібіторів тирозинкінази (ІТК), дія яких спрямована на елімінацію BCR:ABL1-позитивних клітин, сприяла суттєвому покращенню результатів лікування пацієнтів із ХМЛ. [2,6] Таке лікування спрямоване на запобігання резистентності й досягнення ремісії, шляхом пригнічення пухлинного клону. Схему лікування підбирає лікар в залежності від симптоматики і стадії лейкозу. [15,17]

Основним методом лікування є вплив ІТК на пухлинний клон клітин.

Препарати цієї групи є високоефективними і майже не викликають побічних реакцій.

#### Протокол лікування ХМЛ.

Згідно протоколу лікування в I лінії використовуються такі препарати:

- Іматиніб 400 мг один раз на добу
- Гідроксисечовина + (ІНФ- $\alpha$ )
- Монотерапія ІФН- $\alpha$ .

До другої лінії лікування належать наступні препарати (якщо терапія з іматинібом була невдала): або комбінація

- Дазатиніб 100 мг 1 раз на добу
- Нілотиніб 400 мг 1 раз на добу

- Бозутиніб 400 мг 1 раз на добу

При непереносимості двох ІТК проводиться:

- АлоТСК від сумісних братів/сестер.
- Пошук неспорідненого донора стовбурових клітин.

Третя лінія, невдача або непереносимість двох ІТК:

- Гідроксисечовина + (ІНФ- $\alpha$ )
- Монотерапія (ІНФ- $\alpha$ )
- АлоТСК рекомендується для всіх пацієнтів, які підходять для процедури.

При переході від одного ІТК до іншого завжди має братися до уваги наявність і тип мутації, побічні реакції і токсичність попереднього ІТК, а також супутні захворювання. Такі дані свідчать про необхідність індивідуалізованого підходу до лікування ХМЛ, в т. ч. з урахуванням вікових характеристик пацієнтів.[9,11]

Гідроксисечовина застосовується до початку терапії ІТК, поки діагноз ХМЛ не було остаточно підтверджено за допомогою молекулярних чи цитогенетичних методів дослідження. [8,9]

Критерії відповіді.

Зменшення кількості клітин з філадельфійською хромосомою (Ph+ клітин) до рівня ремісії, який визначається цитогенетичним дослідженням (цитогенетична ремісія) або молекулярним аналізом (молекулярна ремісія), дозволяє досягти повного одужання або продовження тривалості виживання. За даними цитогенетичних та молекулярно-генетичних досліджень проводяться моніторингування відповіді на терапію пацієнтів із ХМЛ. Тому вивчення цього питання є важливим для обґрунтованого вибору оптимального лікування та отримання відповіді на дію ІТК.

1. Критерії гематологічної відповіді:



Повна гематологічна відповідь (ПГВ), яка включає:

- а) Лейкоцити <10 000/мкл
- б) Тромбоцити <450 000/мкл в)
- в) Нормальний нейтрофілопоез
- г) <5% базофілів у периферичній крові
- д) нормальний розмір селезінки при об'єктивному огляді.

2. Класифікація цитогенетичної відповіді (відсоток клітин Ph+ в кістковому мозку) визначається за такими критеріями:

• Велика відповідь (ВЦВ):

а) Повна (ПЦВ) – відсутність Ph+ клітин (0%)

б) Часткова (ЧЦВ) – від 1% до 35%

• Мала відповідь (МЦВ) – від 36% до 65%

• Мінімальна відповідь (МінЦВ) – від 66% до 95%

• Відсутність відповіді – понад 95% клітин мають Ph+.

3. Критерії молекулярної відповіді (кількість транскрипту BCR-ABL1):

• Велика молекулярна відповідь (ВМВ):

Кількість BCR-ABL1  $\leq$  0,01%.

• Глибока молекулярна відповідь (ГМВ):

а) Молекулярна відповідь МВ4.0:

- Кількість BCR-ABL1  $\leq$  0,01%.

б) Молекулярна відповідь МВ4.5:

- Кількість BCR-ABL1  $\leq$  0,0032%.

в) Молекулярна відповідь МВ5:

- Кількість BCR-ABL1 = 0,001%.

Лікування хронічної фази включає:

1. Інгібітори тирозинкінази (ІТК) – іматиніб, дазатиніб, нілотиніб, бозутиніб, понатиніб.
2. Трансплантація алогенних гемопоетичних стовбурових клітин (ало–ТГСК).
3. Інтерферон  $\alpha$  (ІНФ- $\alpha$ ) і гідроксисечовина (як паліативне лікування у деяких випадках).[5,15]

Вибір лікування залежить від різних факторів, таких як доступність препаратів, токсичність, ризик у прогностичних шкалах та супутні захворювання. Іматиніб, нілотиніб або дазатиніб можуть використовуватися в лікуванні. Інші препарати можуть бути вибрані у випадках резистентності або непереносимості першого засобу, призначеного вище.[6,17]

Порівняльна характеристика препаратів лікування ХМЛ

Іматиніб:

Іматиніб – це невелика молекула білка, яка є потужним інгібітором тирозинкінази BCR-ABL та кількох інших рецепторів тирозинкінази. Окрім того, іматиніб може пригнічувати клітинну активність, спричинену активацією цих рецепторів. Його ефективність базується на гематологічних і цитогенетичних відповідях на лікування та виживанні без прогресування хвороби. За винятком призначення у хронічній фазі, відсутні контрольовані дослідження, які показують позитивний клінічний ефект у вигляді поліпшення симптомів або збільшення виживання.

Тасігна, Іматеро, Глівек:

Тасігна, Іматеро та Глівек є препаратами, основою яких є іматиніб.

Бозутиніб:

Бозутиніб є антинеопластичним засобом, інгібітором протеїнкінази. Він пригнічує кіназу BCR-ABL1, зупиняючи розвиток ХМЛ.

Дазатиніб:

На відміну від іматинібу, дазатиніб, який походить від тіазолкарбоксаміду, має іншу структуру. Цей препарат пригнічує активні і неактивні форми кіназного домену abl.

Нілотиніб:

Нілотиніб, похідник амінопіримідину, має зв'язок з неактивною формою кіназного домену abl. У дослідженнях було виявлено, що нілотиніб і іматиніб мають меншу силу інгібування BCR-ABL1.

Понатиніб:

Наявність мутації T315I вимагає єдиного ефективного лікування. У дослідженнях було виявлено, що понатиніб інгібує BCR-ABL1 більш ефективно, ніж іматиніб.

Ало-ТГСК:

Ало-ТГСК може бути розглянуто для пацієнтів з мутацією T315I, які не відповідають на лікування понатинібом. Він також рекомендований для хворих з хронічною фазою, які не відповідають на лікування двома або більше ІТК.

Інтерферон  $\alpha$  та гідроксисечовина:

Інтерферон  $\alpha$  використовується у вагітних жінок і хворих, які після невдачі лікування ІТК не підходять для ало-ТГСК. Перед підтвердженням діагнозу гідроксисечовина використовується для короткострокового циторедукційного лікування. Однак він не впливає на клони Ph<sup>+</sup> клітин і не значно впливає на тривалість виживання.

## Моніторинг ефективності терапії

Лікування іматинібом має на меті зменшити кількість лейкозних клітин Ph або BCR-ABL1 позитивних, а також отримання ПГВ, ПЦВ і ВМВ.[16,17]

Для відстеження лікування проводяться наступні аналізи:

- 1) загальні аналізи крові кожні 2 тижні до досягнення ПГВ, а потім кожні 2–3 місяці;
- 2) цитогенетичні дослідження – після 3–6 місяців, їх можна не проводити у випадку оптимальної молекулярної відповіді; потім кожні 12 місяців, якщо немає можливості проводити регулярні молекулярні дослідження.
- 3) проведення молекулярних досліджень кожні три місяці. Сприятливим прогностичним фактором є отримання значення BCR-ABL1 нижче 10% у третій місяць терапії та нижче 1% у шостий місяць терапії.
- 4) вивчення мутації гена BCR-ABL1 у випадках невдачі лікування; це має бути зроблено перед плановою зміною ІТК через резистентність до інгібіторів тирозинкінази або перед застосуванням іншого лікування.[16,17]

## Якість життя хворих ХМЛ

До недавнього часу всі існуючі протоколи лікування ХМЛ дозволяли хворим жити лише короткочасно, але їхня якість страждала через тяжкі побічні ефекти. Уряди розвинених країн, де витрати на лікування в основному покриваються державним бюджетом, давно підтримують цю унікальну можливість збереження пацієнтів з ХМЛ. У 2008 році Міністерство охорони здоров'я України запустило програму підтримки пацієнтів із ХМЛ «Право жити». За словами Віктора Писаренка, голови правління Всеукраїнської громадської організації «Асоціація хворих на хронічний мієлолейкоз «Осанна», у програму забезпечення хворих на ХМЛ ліками закладено принцип розділеної відповідальності: частину витрат беруть на себе бюджети країн, а частина необхідної кількості

препаратів поставляється як гуманітарна допомога. Таким чином, 70% препаратів планувалося отримувати як гуманітарну допомогу, а 30% — за рахунок держави. У результаті 560 хворих розпочали безкоштовне лікування сучасними препаратами, що дало змогу повернутися до життя, праці, виховання дітей та будувати плани на майбутнє.[9,11]

Багато факторів, включаючи стадію захворювання, ефективність лікування, наявність побічних ефектів, психологічний стан пацієнта та підтримка оточуючих, впливають на якість життя хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ). [15,20]

Деякі фактори, які можуть впливати на якість життя пацієнтів, які страждають на ХМЛ:

1. Фізичний стан: ХМЛ може спричинити фізичні симптоми, такі як біль, слабкість, втома та інші. Можна зменшити ці симптоми та покращити фізичний стан за допомогою підтримуючого лікування, яке включає прийом ліків і зміну способу життя.
2. Емоційний стан: пацієнти, які мають ХМЛ, можуть відчувати стрес, тривогу та депресію. Пацієнти можуть покращити якість життя та боротися з емоційними проблемами за допомогою психологічної підтримки, психотерапії та підтримки друзів і родини.
3. Соціальна підтримка: для пацієнтів з ХМЛ близькі, родина та групи підтримки можуть бути дуже важливими. Пацієнти можуть отримати відчуття спільноти та розуміння, працюючи з людьми, які також проходять через подібні труднощі.[15,18]

Побічні ефекти та лікування ХМЛ: деякі методи лікування можуть мати побічні ефекти, які можуть вплинути на якість життя пацієнтів. Якість життя може бути оптимізована шляхом моніторингу та управління цими ефектами, а також дотримання балансу між користю та ризиком лікування.

Загалом, покращення якості життя хворих на ХМЛ вимагає комплексної стратегії, яка враховує фізичні, емоційні та соціальні потреби пацієнтів.

Матеріальна складова життя хворих на хронічну мієлойдну лейкемію (ХМЛ) включає в себе низку факторів, включаючи доступ до медичної допомоги, витрати на лікування, фінансову стабільність. Ось кілька основних факторів, які можуть вплинути на матеріальний стан цих пацієнтів.[3,5]

1. Вартість лікування: лікування ХМЛ може бути дорогим, особливо якщо використовуються нові та інноваційні методи, такі як молекулярно-ціліві ліки або трансплантація кісткового мозку. Пацієнти та їхні родини можуть бути змушені витратити багато грошей на ліки, лабораторні тести, консультації лікарів і госпіталізацію.

2. Страхове покриття: доступність медичного страхування може вплинути на те, як пацієнти отримують необхідне лікування. Витрати на лікування можуть бути фінансово недосяжними для багатьох пацієнтів, якщо їм не вистачає страхового покриття.

3. Фінансова стабільність: Хвороба може вплинути на здатність пацієнта працювати та заробляти гроші. Зменшення доходу сім'ї та погіршення фінансового становища можуть бути результатом відмови від роботи або скорочення робочого часу.

4. Соціальні допомоги: Деякі країни надають хворим на рак різні форми соціальної допомоги, наприклад пільги на ліки, фінансову допомогу та допомогу у пошуку роботи. [14,18]

В наш час Україна має достатній асортимент інгібіторів тирозинкінази для лікування ХМЛ, доступних як у рамках державного забезпечення, так і на комерційній основі.

## РОЗДІЛ 2

### АНАЛІЗ АМБУЛАТОРНИХ КАРТ ХВОРИХ НА ХМЛ

Нами проведено ретроспективний аналіз 30 амбулаторних карток хворих на ХМЛ, які отримували амбулаторне лікування і перебували на диспансерному обліку поліклінічного відділення на базі Тернопільської клінічної обласної лікарні.

Отримані відомості свідчать про рівномірний розподіл хворих за статевою приналежністю, оскільки було виявлено, що половина пацієнтів – чоловіки, а інша половина – жінки.

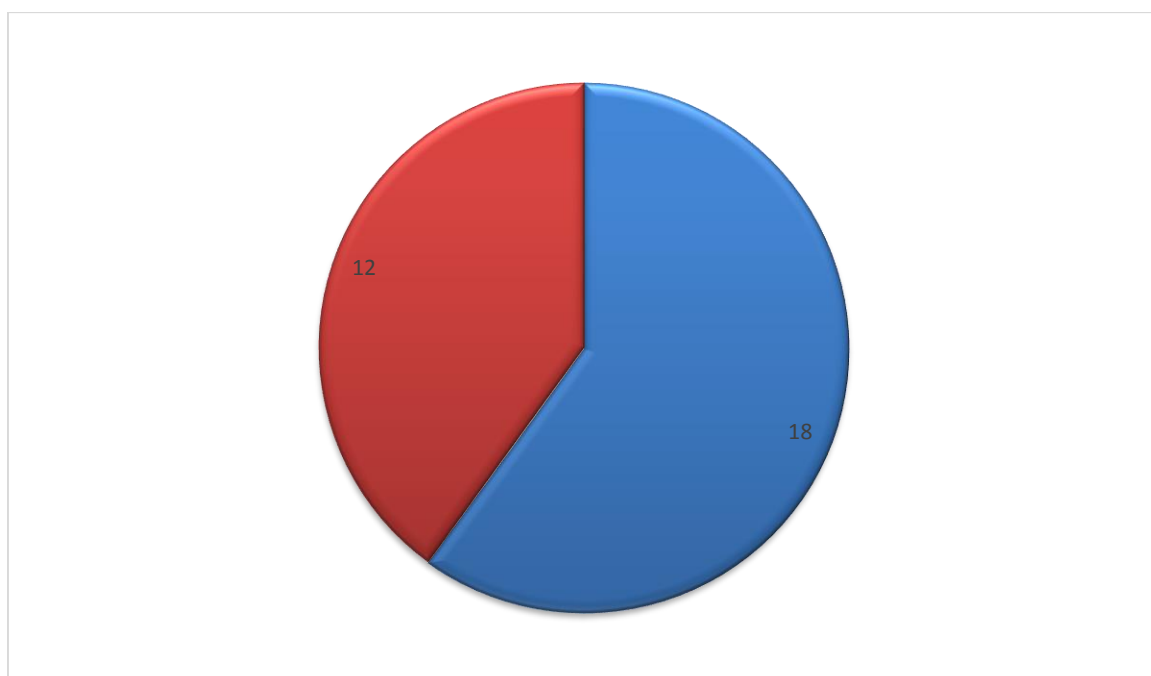


Рисунок 2. 1 Статистичні дані про місце проживання.

У висновку до рисунка 2.1, який відображає статистичні дані щодо місця проживання, можна зазначити, що розподіл хворих на хронічний мієлоїдний лейкоз виявився наступним:

- Сільське населення складало 40%, з них чоловіки — 7 (58,33%), жінки — 5 (41,67%), всього 12 осіб.
- Міське населення становило 60%, чоловіки — 8 (44,4%), жінки — 10 (55,6%), всього 18 осіб.

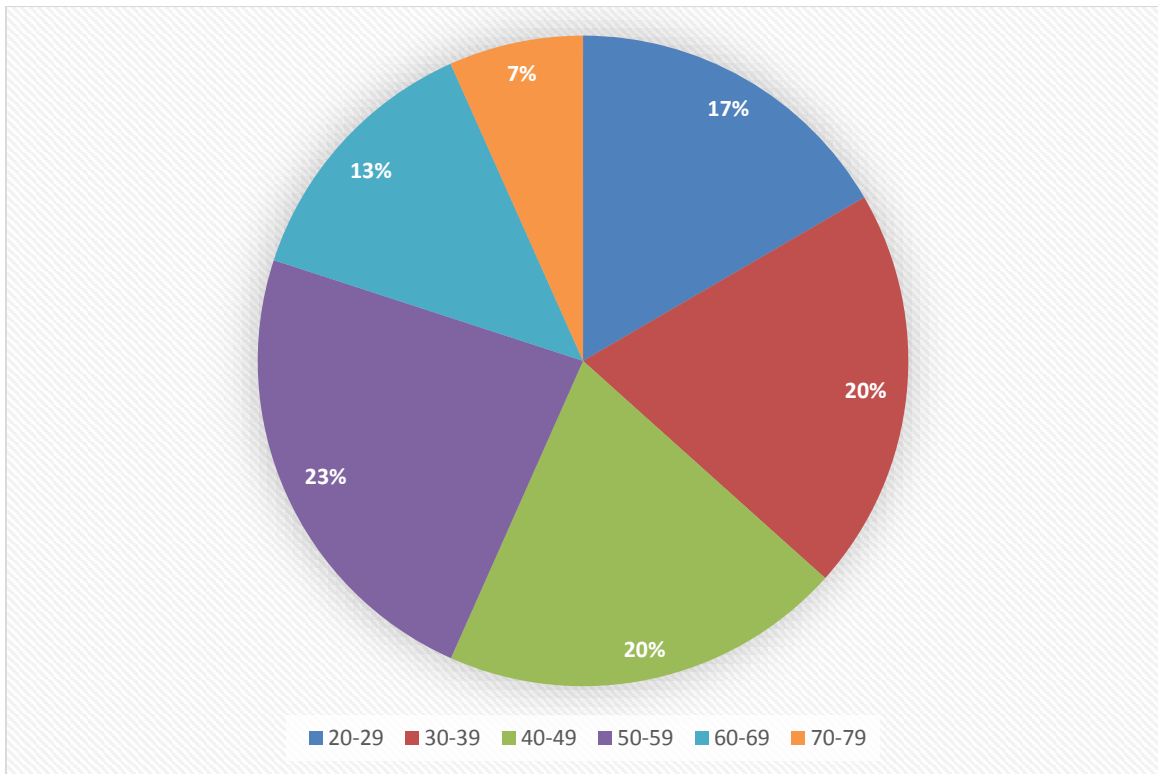


Рисунок 2.2 Дані про вік встановлення діагнозу.

У висновку до рисунка 2.3, який представляє дані про вік встановлення діагнозу, можна відзначити, що історія хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію демонструє різноманіття вікових груп у момент діагностики.

Серед пацієнтів:

- У віці від 20 до 29 років діагноз було виявлено у 5 осіб, що становить 16,6% від усього обсягу дослідження.
- У віці від 30 до 39 років хворобу діагностували у 6 осіб, що складає 20% загальної кількості.
- Від 40 до 49 років діагноз поставили у 6 хворих, що також становить 20%.
- У віці від 50 до 59 років було виявлено у 7 хворих (23,33%).
- Лейкоз виявили в 4 осіб у віці від 60 до 69 років (13,3%).
- Найстарші хворі, віком від 70 до 79 років, становили 2 особи, що складає 6,67% від усього обсягу дослідження.



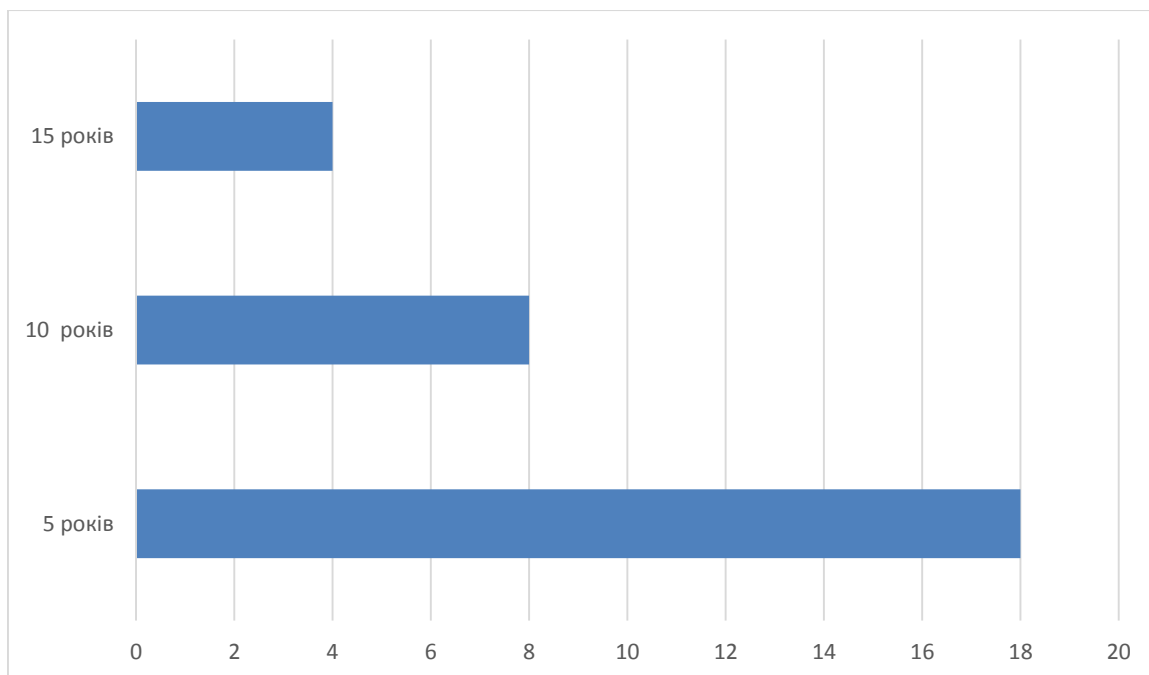


Рисунок 2.3 Тривалість захворювання.

На основі даних рисунка 2.4 можна зазначити, що терміни тривалості захворювання у хворих різноманітні. Розподіл хворих за тривалістю хвороби виглядає наступним чином:

- Група хворих із захворюванням 5 років налічувала 18 осіб, що становить 60% від усього обсягу дослідження.
- У випадку тривалості захворювання 10 років було виявлено 8 хворих, що складає 26,7%.
- Група хворих із тривалістю хвороби до 15 років складала 4 особи, що представляє 13,3% від усього обсягу.

Ці дані вказують на різноманітні періоди захворювання серед хворих, що потребують індивідуального підходу до лікування та догляду.

## РОЗДІЛ 3

### АНАЛІЗ АМБУЛАТОРНИХ КАРТ ХВОРИХ НА ХМЛ ЗГІДНО ПРИЗНАЧЕННЯ ІТК

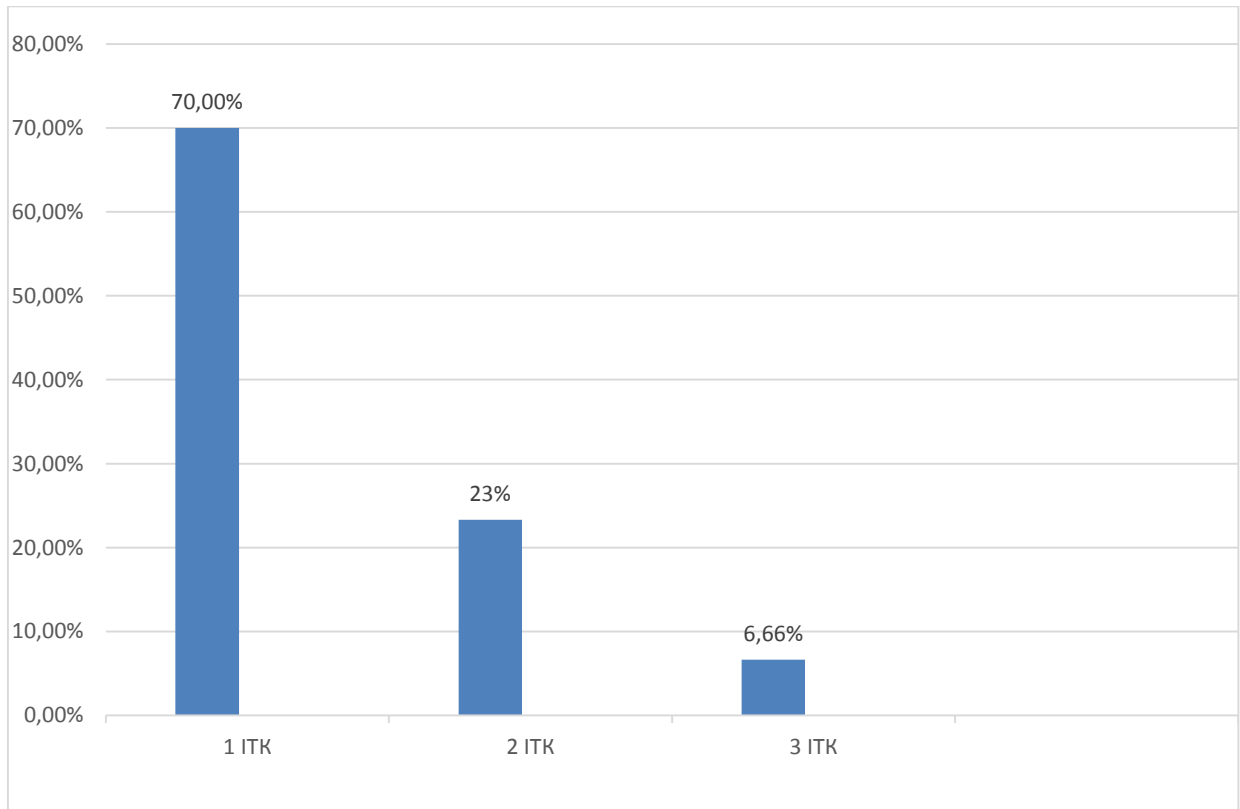


Рисунок 3.1 Кількість ІТК

У розглянутій групі пацієнтів, зображеній на рисунку 3.1 встановлено наступний розподіл за кількістю ІТК:

- 70% хворих отримували лікування одним ІТК, а саме 60% Іматеро, 25% Тасігна і 15 % ін(глівек, бозуліф дазатиніб)
- 23,3% хворих приймали два інгібітори тирозинкінази, (комбінація іматеро\тасігна, неопакс\тасігна)
- 6,6% хворих отримували лікування трьома інгібіторами тирозинкінази (іматеро\неопакс\тасігна).

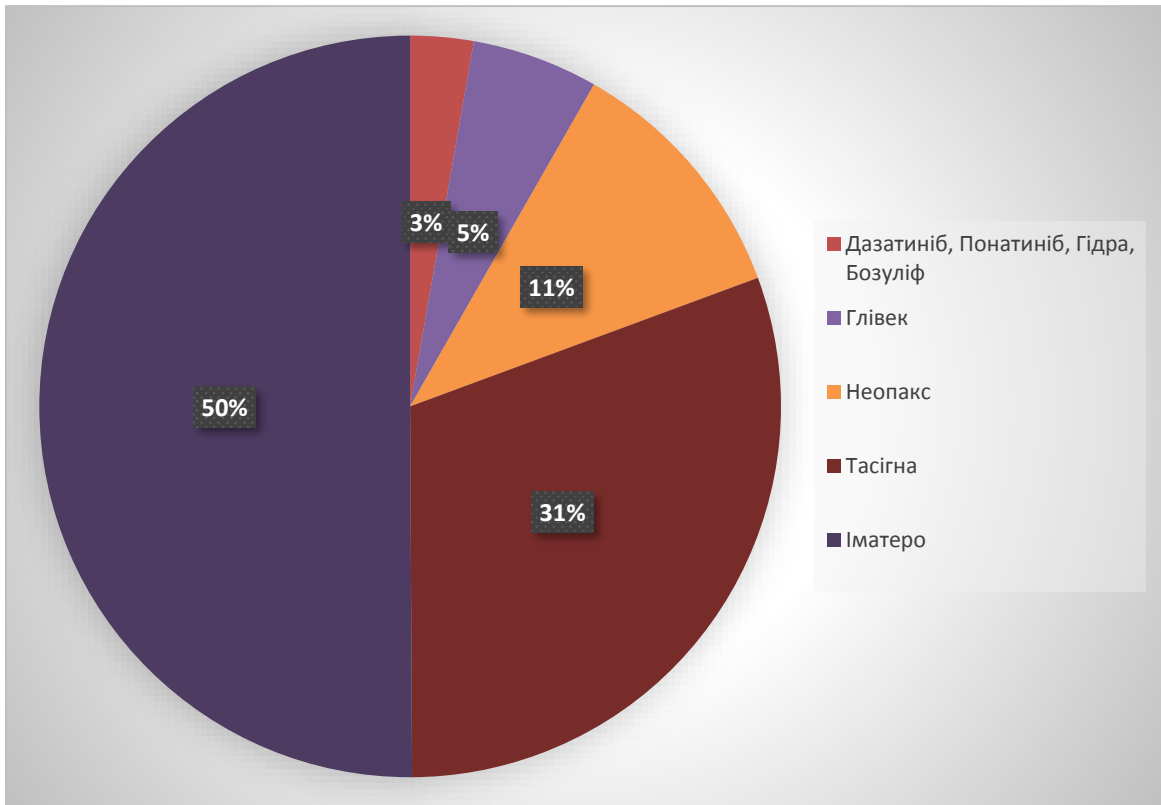


Рисунок 3. 2 Препарати ІТК

У світлі рисунка 3.2, який відображає дані щодо препаратів ІТК, варто відзначити різноманітність підходів до призначення цих препаратів у вивченій групі хворих. Зокрема, 3,3% хворих використовували препарати ІТК, такі як дазатиніб, понатиніб, гідроксикарбамід (ГІДРА) та бозуліф. 6,6% пацієнтів отримували глівек, 13,3% – неопакс, 36,6% – тасігна, а найширше застосування мало іматеро, який призначався 60% обраного контингенту.

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ АМБУЛАТОРНИХ КАРТ ХВОРИХ НА ХМЛ ЗГІДНО ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ

У групі віком від 20 до 29 років було чотири хворих і у кожного з них відмічалась повна цитологічна відповідь - 100%.

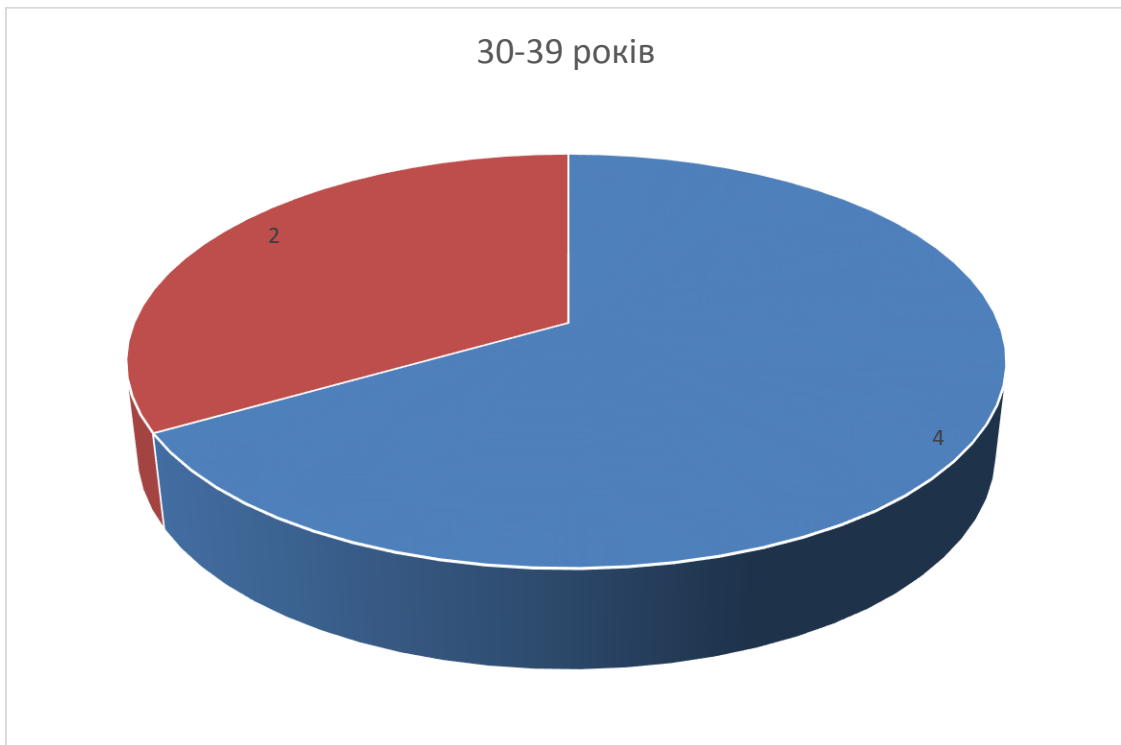


Рисунок 4.1 Цитологічна відповідь у групі 30-39 років.

Як видно з діаграми шість хворих (60%) у групі віком від 30 до 39 років показали повну цитологічну відповідь (ПЦВ), а дві особи (40%) показали часткову цитологічну відповідь (ЧЦВ).

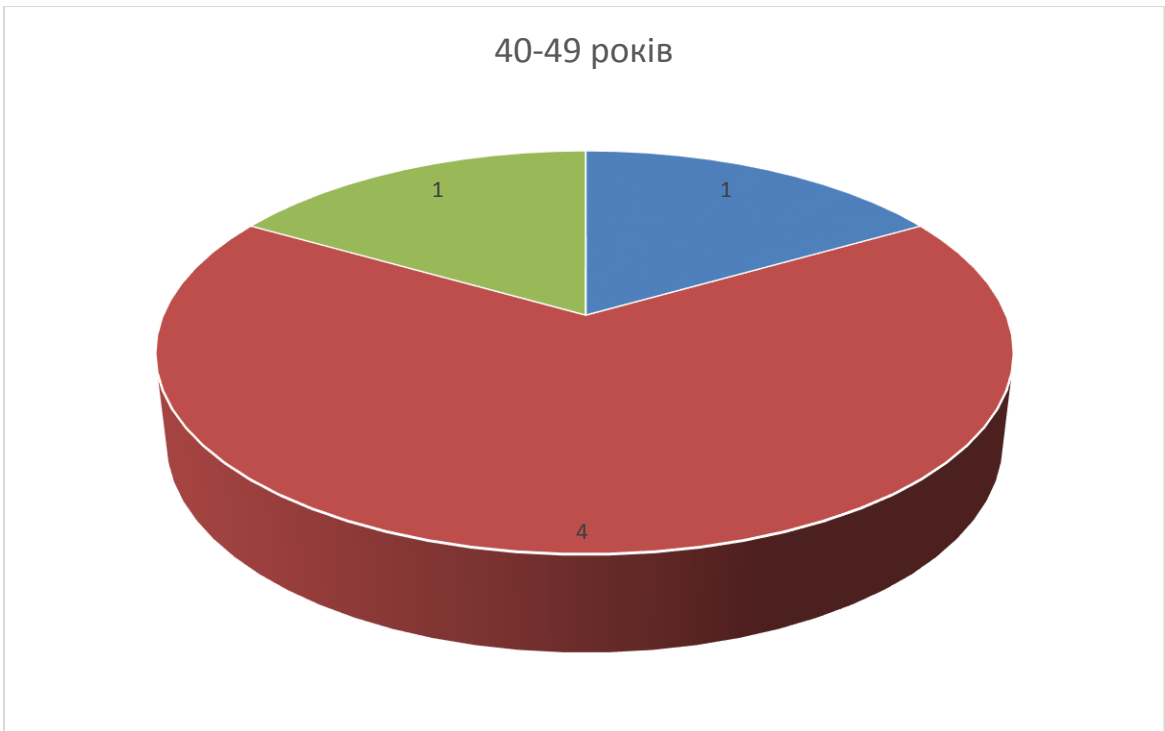


Рисунок 4.2 Цитологічна відповідь у групі 40-49 років.

Як видно на рисунку у групі віком від 40 до 49 років було виявлено чотири людини (60%) з частковою цитологічною відповіддю (ЧЦВ), одну людину (20%) з повною цитологічною відповіддю (ПЦВ) і одну людину (20%) з відсутністю цитологічної відповіді.

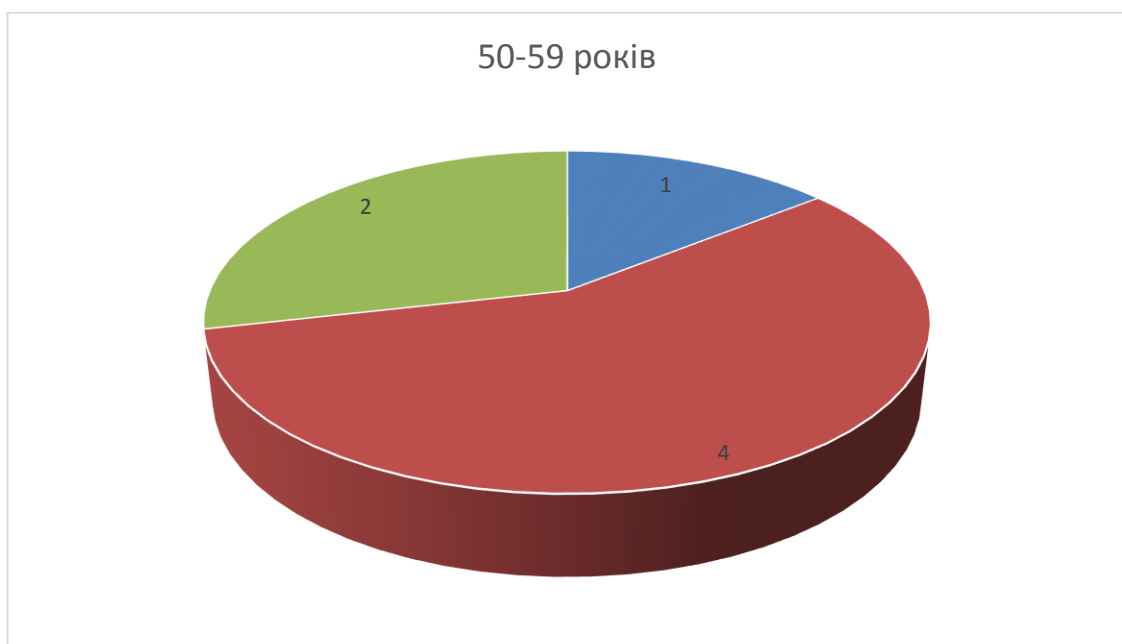


Рисунок 4.3 Цитологічна відповідь у групі 50-59 років.

Рисунок 4.3 висвітлює, що у групі хворих у віці від 50 до 59 років було виявлено чотири хворих (57%) з частковою цитологічною відповіддю (ЧЦВ), один хворий (14%) з повною цитологічною відповіддю (ПЦВ) і два хворих (28%) з відсутністю цитологічної відповіді.

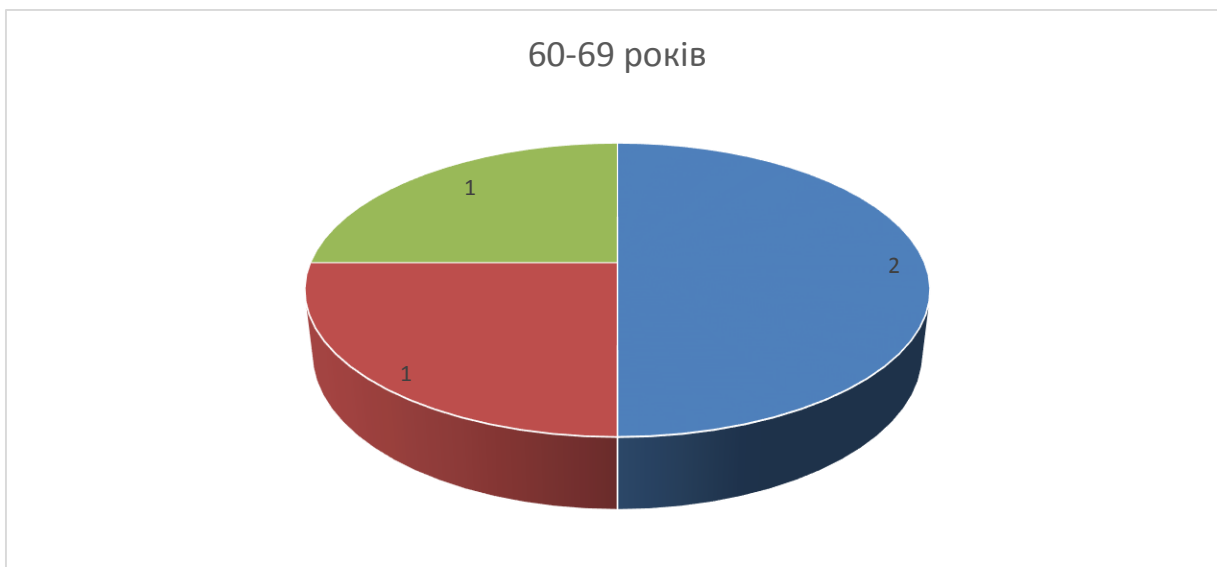


Рисунок 4.4 Цитологічна відповідь у групі 60-69 років.

Дана діаграма показує, що у групі хворих у віці від 60 до 69 років було виявлено одну особу (25%) із частковою цитологічною відповіддю (ЧЦВ), дві особи (50%) із повною цитологічною відповіддю (ПЦВ) і одну особу (25%) із відсутністю цитологічної відповіді.

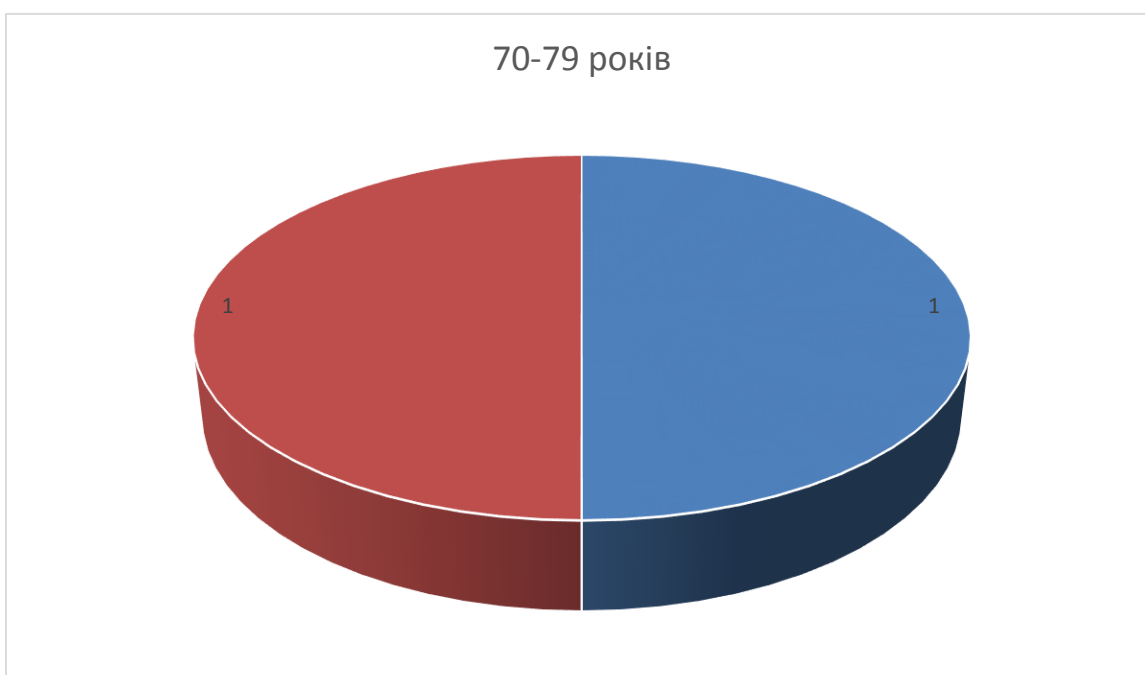


Рисунок 4.5 Цитологічна відповідь у групі 70-79 років.

У групі хворих, дані якої зображені на рисунку 4.5, у віці від 70 до 79 років зафіксовано одну особу (50%) із повною цитологічною відповіддю (ПЦВ) та одну особу (50%) із мінімальною цитологічною відповіддю (МінЦВ).

В загальному були отримані дані, які говорять про отримання ПЦВ – у 50% хворих, а це 15 пацієнтів, ЧЦВ – отримано у 36,7% хворих, що відповідає 11 пацієнтам, МЦВ було досягнуто у 1 хворого, що становило 3,3%, і ВЦВ – відповідало 10% хворим, а це троє хворих.

Таким чином, час досягнення цитологічних відповідей різняться в залежності від вікової категорії, що вказує на вплив віку пацієнтів щодо ефективності лікування.

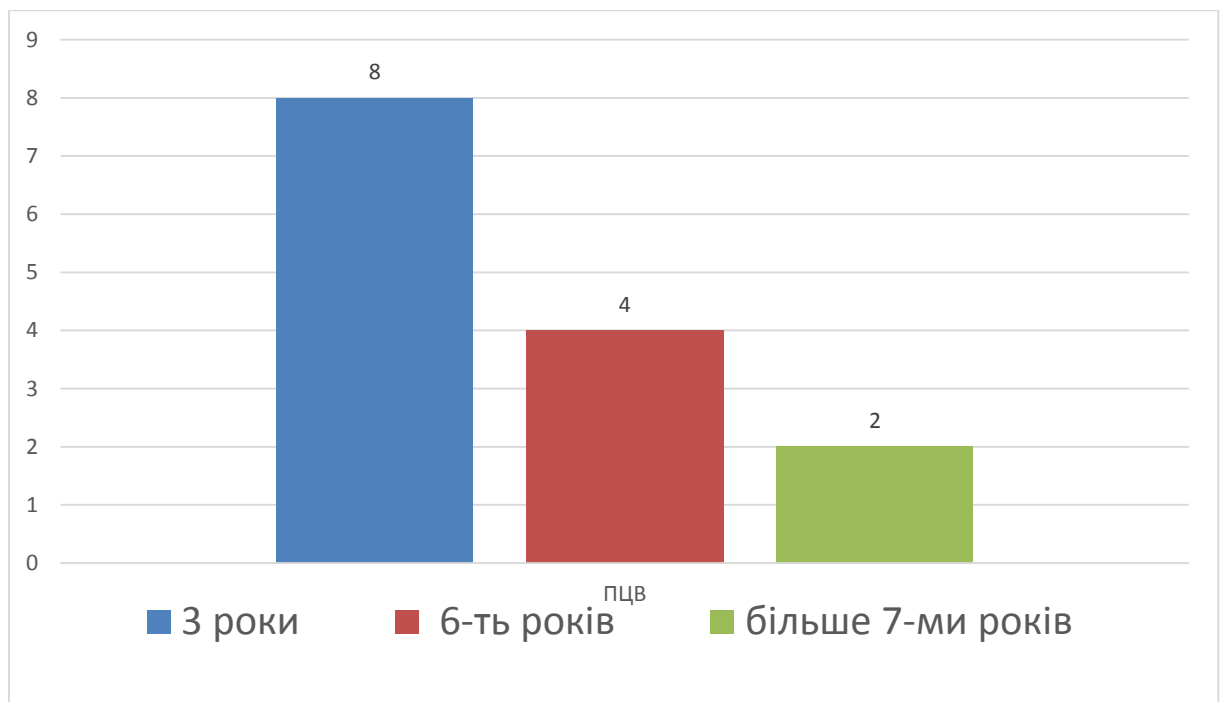


Рисунок 4.6 Темп досягнення ПЦВ.

Повна цитологічна відповідь, згідно даних рисунку 4.6, виникала протягом 3 років у 8 хворих, протягом 6 років у 4 хворих, і більше 7 років у 2 осіб, загалом 14 хворих.

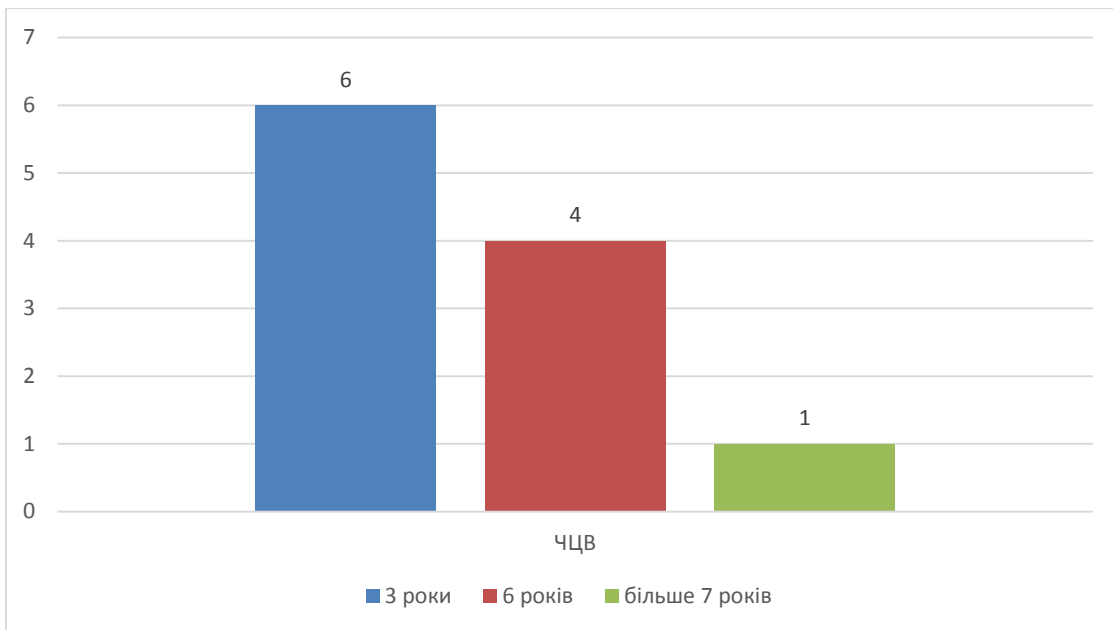


Рисунок 4.7 Темп досягнення ЧЦВ.

Дані рисунку 4.7 показують, що часткова цитологічна відповідь виникала протягом 3 років у 6 хворих, протягом 6 років у 4 хворих, і більше 7 років у 1 хворого, загалом 11 хворих.

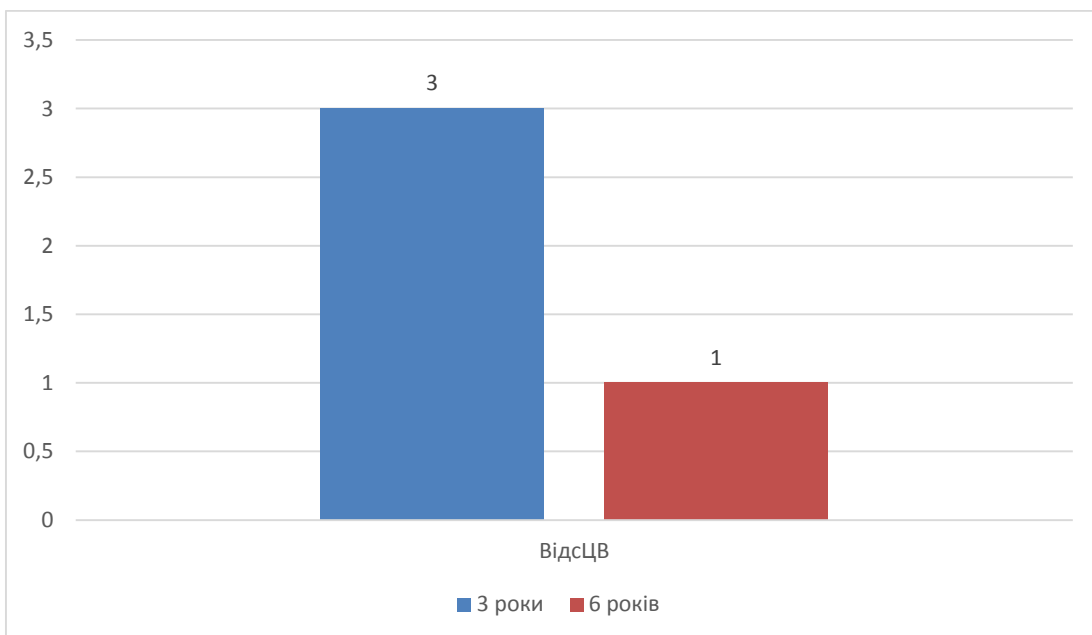


Рисунок 4.8 Темп досягнення ВЦВ.

Згідно даних рисунку 3.2.3 відсутність цитологічної відповіді досягалась протягом 3 років у 3 хворих, протягом 6 років у 1 хворого, загалом 4 хворих.



Мінімальна цитологічна відповідь спостерігалася у одного хворого через два роки терапії.

У п'яти хворих, з яких три жінки та два чоловіки, було виявлено анемію середнього ступеню, а також збільшену селезінку у двох хворих.

Анемія є частим ускладненням ХМЛ, і вона може бути результатом надмірного вироблення аномальних мієлоїдних клітин, які замінюють нормальні клітини кісткового мозку. Інфільтрація лейкоїдних клітин часто призводить до збільшення селезінки, що може призвести до змін розміру та функції. Тяжкість або дискомфорт у лівому верхньому квадранті живота можуть бути результатом збільшеної селезінки. Це також може вплинути на здатність селезінки зберігати тромбоцити та еритроцити.

Загальний контекст хронічної мієлоїдної лейкемії та її ускладнень, таких як анемія та збільшена селезінка, підкреслює важливість індивідуального лікування та систематичного моніторингу, щоб зменшити негативний вплив цих ускладнень на якість життя та клінічний хід пацієнтів.

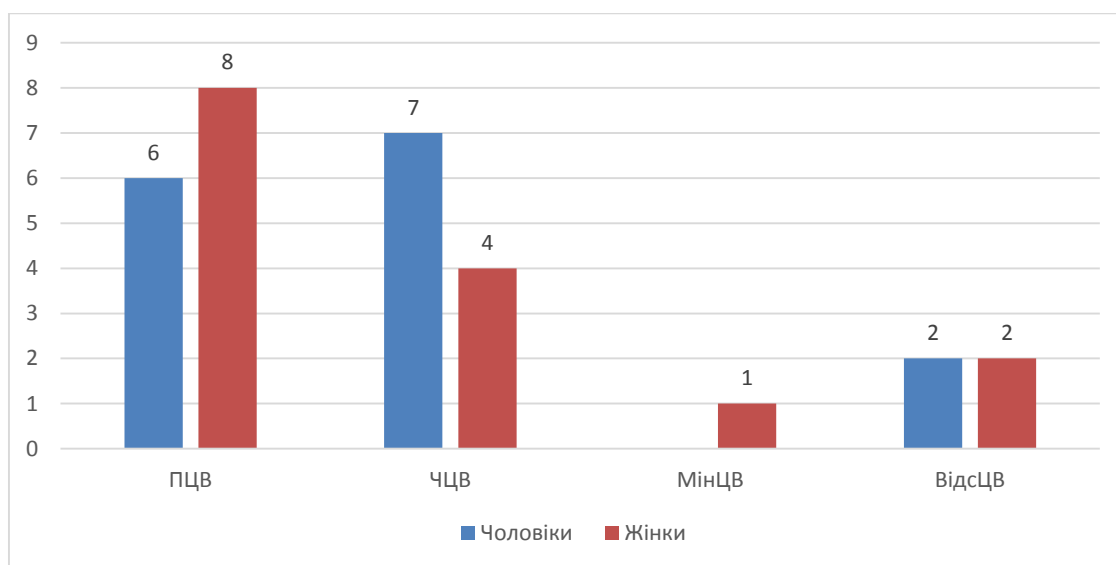


Рисунок 4.9 Розподіл цитологічних відповідей хворих за статтю.

У аналізі цитологічних відповідей виявлено, що 8 жінок та 6 чоловіків з 14 хворих досягли повної цитологічної відповіді (ПЦВ). Часткова цитологічна відповідь (ЧЦВ) була зафіксована у 4 жінок та 7 чоловіків, загалом 11 хворих. Відсутність цитологічної відповіді (ВіЦВ) була у 2 жінок та 2 чоловіків, усього 4 хворих. Мінімальна цитологічна відповідь (МіЦВ) була зафіксована у 1 жінки та загалом у 1 хворої.

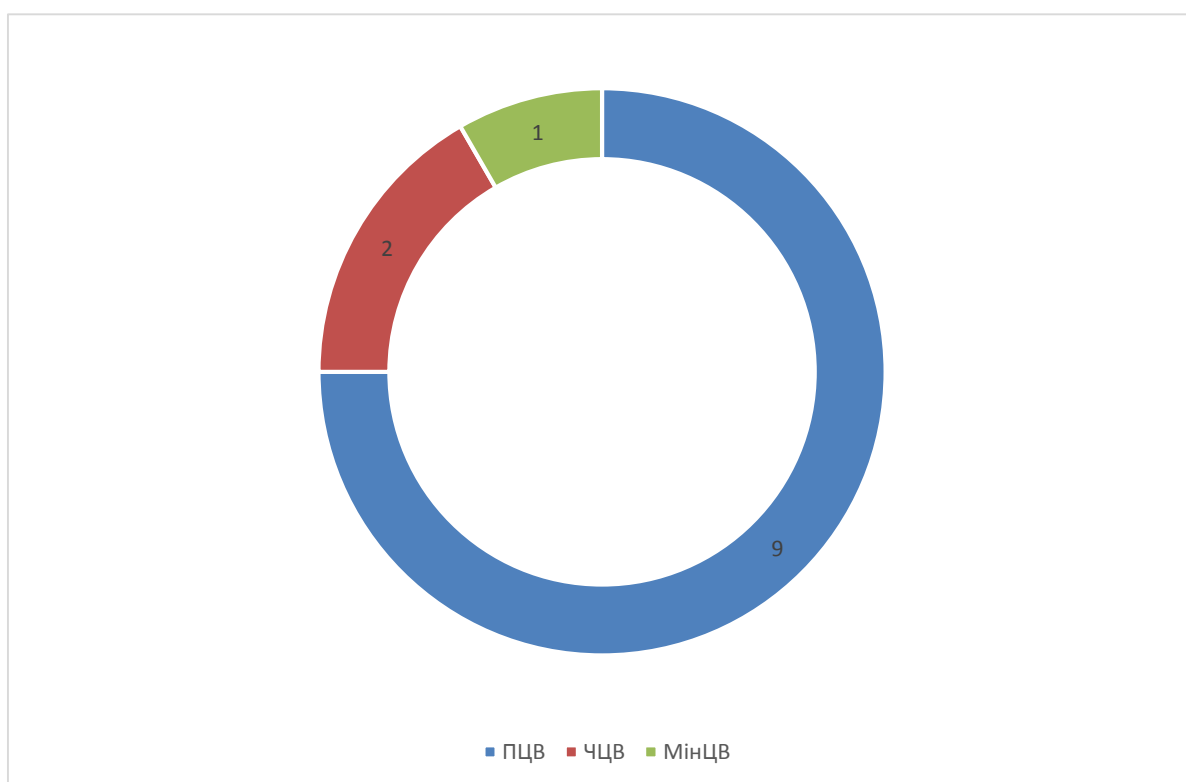


Рисунок 4.10 Цитологічна відповідь на лікування препаратом Іматеро.

Дані рисунку 4.10 показали такий результат: Дванадцять осіб, а це 40% хворих, отримували лікування препаратом "Іматеро". З них дев'ять хворих – це 75% мали повну цитологічну відповідь (ПЦВ), дві хворих – часткову цитологічну відповідь (ЧЦВ), та один хворий мав мінімальну цитологічну відповідь (МіЦВ).

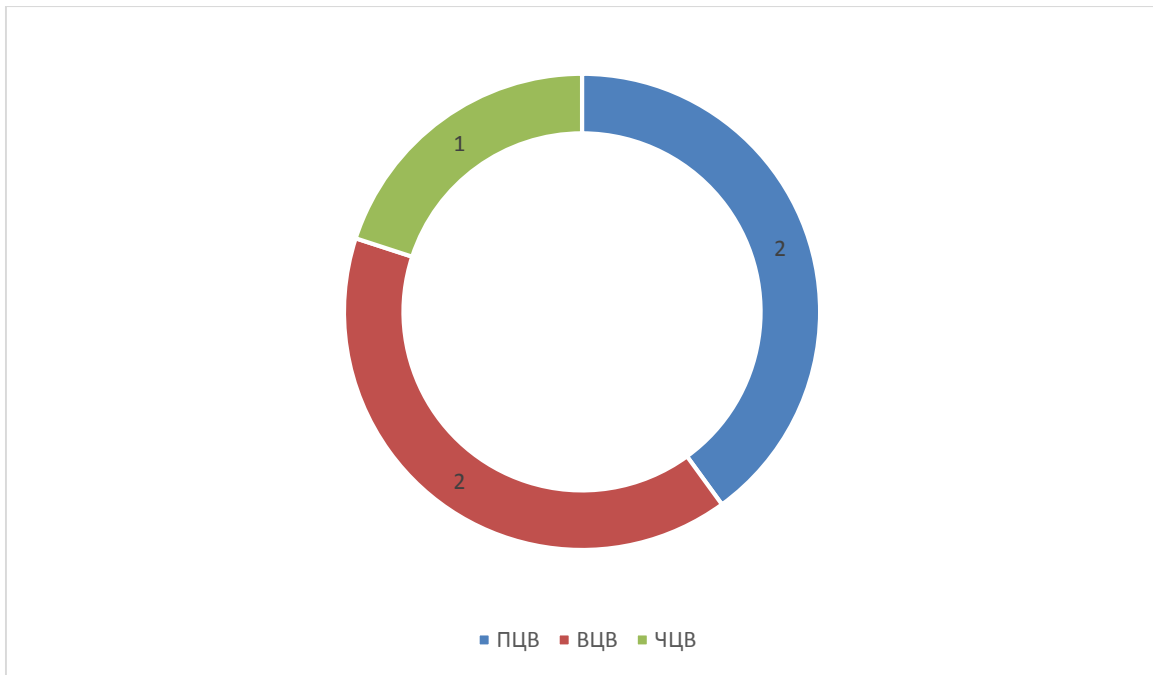


Рисунок 4.11 Цитологічна відповідь на лікування препаратом Тасігна

Аналізуючи рисунок 4.11 маємо: П'ять хворих використовували препарат Тасігна. З них двоє хворих відзначилися повною цитологічною відповіддю (ПЦВ), двоє хворих – частковою цитологічною відповіддю (ЧЦВ), та одна хвора мала відсутність цитологічної відповіді (ВідЦВ).

Двоє хворих отримували лікування комбінацією препаратів Іматеро і Тасігна. Один хворий досяг повної цитологічної відповіді (ПЦВ), тоді як у іншого виявлено часткову цитологічну відповідь (ЧЦВ).

Один хворий отримував терапію комбінованим застосуванням препаратів Неопакс та Тасігна і виявив часткову цитологічну відповідь (ЧЦВ).

Один хворий отримував комбіновану терапію препаратами Гідра та Тасігна і проявив часткову цитологічну відповідь (ЧЦВ).

При використанні препаратів, таких як Глівек, Бозуліф і Дазатиніб, зафіксовано відсутність цитологічної відповіді (ВідЦВ) у двох хворих, і часткову цитологічну відповідь (ЧЦВ) у ще однієї хворої.

Дві хворих отримували комбіновану терапію препаратами Неопакс, Іматеро та Тасігна і одна хвора проявила часткову цитологічну відповідь (ЧЦВ), й одна відповідно ПЦВ.

Двоє хворих отримували лікування комбінацією препаратів Іматеро і Неопакс. У обох виявлено часткову цитологічну відповідь (ЧЦВ).

Ще двоє хворих отримували комбіновану терапію препаратами Тасігна і Понатиніб і досягли ПЦВ.

Аналізуючи вище наведені дані, можна сказати, що ХМЛ - важлива медико-соціальна проблема сучасності, увага до якої зумовлена тим, що із захворювання з загальною виживаністю лише 5 років ХМЛ перетворився на хворобу, при якій пацієнти можуть мати нормальну якість та тривалість життя. Така визначна зміна відбулася завдяки впровадженню в клінічну практику інгібіторів тирозинкінази. І найбільше з позитивної точки зору зарекомендував себе препарат Іматиніб, який на сьогодні є провідним препаратом у лікуванні мієлолейкозу. Навіть токсичність препаратів ІТК своєрідна і відрізняється від токсичності більшості класичних цитостатиків. При найменшій пригнічуючій дії на кровотворення ці препарати частіше викликають шкірні висипи, діарею, алергічні реакції, порушення загального стану, втому.[14]

Таким чином, в основу ефективного лікування хворих з ХМЛ інгібіторами тирозинкінази покладена сучасна діагностика, а також своєчасне призначення препаратів і, обов'язково, з подальшим моніторингом протікання хвороби. Сьогодні в Україні для лікування пацієнтів з ХМЛ є достатній арсенал ІТК. Такі пацієнти мають вільний доступ до лікування в рамках державного забезпечення – як до препаратів 1-ї лінії, так і до препаратів 2-ї лінії. Друга лінія терапії ІТК має призначатися згідно з міжнародними рекомендаціями, зважаючи на адекватну відповідь на попереднє лікування ІТК, та передбачає своєчасне переведення пацієнтів на будь-який препарат з урахуванням супутньої

патології. Такий підхід дозволить підвищити ефективність лікування ІТК і покращити якість життя пацієнта з ХМЛ.

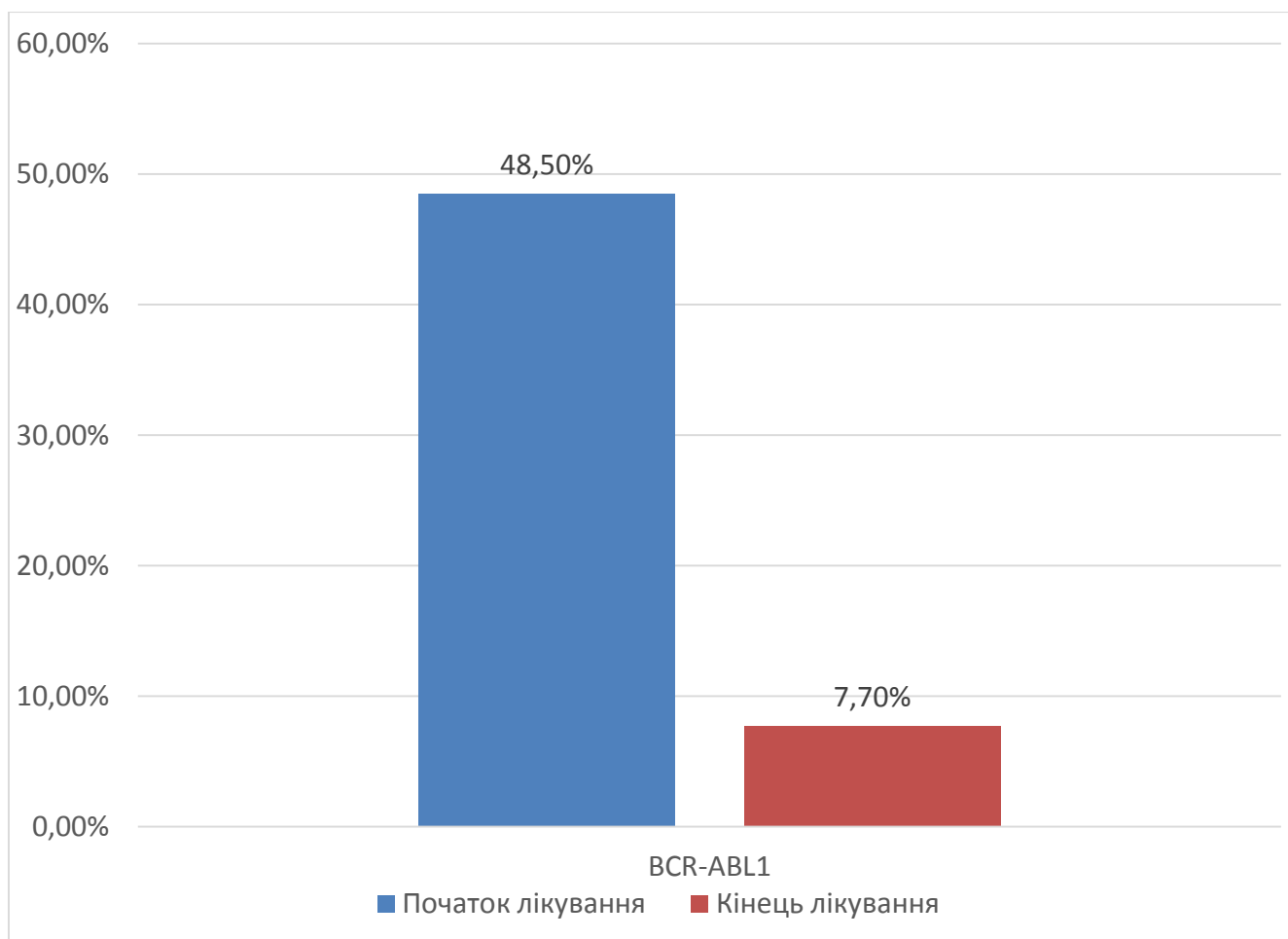


Рисунок 4.12 Середнє значення РН-хромосоми до початку і після лікування ІТК

Середнє значення Рн-хромосоми у хворих на ХМЛ на початку лікування – 48.5% і після прийому ІТК – 7.7%.

## ВИСНОВКИ

1. ХМЛ – це вид хронічних лейкемій, які серед усіх злоякісних захворювань крові складають близько 15-20%. За поширеністю ХМЛ у країнах Європи та Північної Америки посідає 3-тє місце після гострих лейкемій і хронічної лімфоїдної лейкемії. А за даними Європейського товариства медичної онкології (European Society of Medical Oncology – ESMO), захворюваність на ХМЛ коливається в межах 10-15 випадків на 100 тисяч населення.

2. Аналіз амбулаторних карт хворих показав, що найбільша кількість хворих на ХМЛ припадає на вікову категорію від 40 до 59 років, що становить – 46.6%.

3. Проведені нами дослідження показали, що співвідношення між міським і сільським населенням, становило 60% проти 40% відповідно.

4. На основі отриманих даних, було зазначено, що терміни тривалості захворювання у пацієнтів різні. Тривалість захворюванням 5 років налічувала найбільшу кількість хворих – а це 18 осіб, що становило 60%, а 13,3% - це було 4 хворих із тривалістю захворювання до 15 років.

5. Були відображені дані щодо прийому препаратів ІТК згідно стандартів лікування, в т. ч. в рамках державного забезпечення.

Зокрема, 3,3% хворих використовували препарати ІТК, такі як дазатиніб, понатиніб, гідроксикарбамід (ГІДРА) та бозуліф, а найширше застосування мав препарат іматеро, який призначався 60% хворим.

6. Ефективність лікування з використанням ІТК підтверджена результатами досліджень, що свідчать про успішне лікування ХМЛ. Так, у групі хворих, віком від 20 до 29 років, нараховувалось п'ять пацієнтів, у кожного з яких була досягнута ПЦВ.

В загальному були отримані дані, які вказували на наявність ПЦВ – у 50% хворих, і у 10% хворих була отримана ВЦВ. І лише у 3,3% - а це 1 хворий була отримана МЦВ.

7. У підсумку цього дослідження встановлено, що лікування хворих на ХМЛ полягає в застосуванні нових класів протипухлинних препаратів, а саме ІТК і тим самим уже сьогодні дозволяє підвищувати результативність лікування, продовжувати і покращувати якість життя хворих.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Сиволап В.Д. та співроб. Класифікація терапевтичних захворювань. – Запоріжжя. – 2010 -203 с.
2. Сиволап В.Д. та співроб. - Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб крові та кровотворних органів. - Навчально-методичний посібник до практичних занять та самостійної роботи студентів з дисципліни «Внутрішня медицина». – Запоріжжя. – 2010. – 243 с.
3. Діагностика та лікування захворювань системи крові \А.С. Свінцицький, С.А. Гусєва, С.В. Скрипниченко, І.О. Родіонова. – К.; Медкнига, 2011. С. 73-147.
4. Внутрішня медицина: Терапія: Підручник. / Н.М. Середюк, І. П. Вакалюк, О.С. Стасимин та інші. – 4-е вид. виправ. – К.: Медицина, 2013 - 688 с.
5. Дмитренко І., Дягіль І., Мінченко Ж., Мартіна З. та ін. Прогностичні фактори відповіді на терапію інгібіторами тирозинкіназ в українській когорті пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія: Проблеми регуляції фізіологічних функцій. – 2018. – №24. – С. 17-24.
6. Новак В. Л., Масляк З. В., Берекета Я. Д., Юрчишак І. М. та ін. Показники діяльності гематологічної служби в Україні в 2017 році. – Львів: ТзоВ «ЗУКЦ», 2018. – 44 с.
7. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії : довід.-посіб. / Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова ; за ред. Ю. М. Мостового. - 18-е вид., допов. і переробл. - К. : Центр ДЗК, 2015. - 680 с.



8. Л. П. Кузнєцова, Т. В. Богослав, Ю.І. Решетілов, С. М. Дмитрієва, О. О. Кравченко.;- /Хвороби крові та кровотворних органів.,-/ Навчальний посібник, - Запоріжжя 218. - 123 с.
9. Внутрішня медицина: Терапія: Підручник. / Н.М. Середюк, І. П. Вакалюк, О.С. Стасимин та інші. – 4-е вид. виправ. – К.: Медицина, 2013 - 688 с.
10. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії : довід.-посіб. / Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова ; за ред. Ю. М. Мостового. - 18-е вид., допов. і переробл. - К. : Центр ДЗК, 2015. - 680 с.
11. Наказ МОЗ України № 711 від 02.11.2015 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз».
12. Сиволап В.Д. та співорб. Класифікація терапевтичних захворювань. – Запоріжжя. – 2010 -203 с.
13. Сиволап В.Д. та співорб. - .Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб крові та кровотворних органів. - Навчально-методичний посібник до практичних занять та самостійної роботи студентів з дисципліни «Внутрішня медицина». – Запоріжжя. – 2010. – 243 с.
14. Електронний документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Діагностика і лікування хронічного мієлоїдного лейкозу», 2015.
15. Наказ МОЗ України від 27.12.2013 р. № 1150 «Про затвердження Примірною табеля матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів».

16. Наказ МОЗ України від 31.03.2015 № 183 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
17. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 739 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів консультативно-діагностичного центру».
18. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України».
19. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, British Committee for Standards in Haematology, 2011.
20. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2012.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia. Version 2.2014.
22. Baccarani M., Deininger M. W., Rosti G., Hochhaus A. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia // Blood. – 2013. – 2013. – Vol. 122, No 6. – P. 872-884.
23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia. Version 2.2014.
24. Chaitanya P. K., Kumar K. A., Stalin B., Sadashivudu G. et al. The role of mutation testing in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure and their outcomes after treatment modification: single-institutional experience over 13 years // Indian. J. Med. Paediatr. Oncol. – 2017. – Vol. 38, No 3. – P. 328–333.
25. Порівняльний аналіз за поверхневими і внутрішньоклітинними  $\alpha 1$ -кислим глікопротеїном і фібронектином лімфоцитів крові хворих

- на гострі та хронічні мієлолейкози / Г. С. Маслак // Біологічні студії. - 2014. - т. 8, № 1. - С. 117-124.
26. Дослідження клініко-економічної ефективності антинеопластичних препаратів для лікування гострого мієлоїдного лейкозу : Симоненко. М. / А. Немченко. - Харків, 2024. - 66 с.
27. Клінічні особливості ураження нервової системи при хронічному мієлолейкозі / О. О. Піддубна // Вісник проблем біології та медицини. – 2019. – Вип. 2, т. 2 (151). – С. 147–150.
28. Smith G., Apperley J., Milojkovic D. et al. (2020) A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. – 2020 British Society for Haematology
29. Хронічний мієлоїдний лейкоз: рекомендації – Український Медичний Часопис\|. – Жярікова Ю. В. – 2020., 15с.
30. Chisholm-Burns M.A., Wells B.G., Schwinghammer T.L. et al. Pharmacotherapy principles & practice. - The McGraw-Hill Companies, Inc., 2008. – 1671 p.

