

# Результати дослідження вмісту молекул середньої маси у плазмі крові пацієнтів на різних стадіях прогресування хронічної мієлоїдної лейкемії

**І.М. Майкут-Забродська**

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) – клональне пухлинне захворювання, спричинене злоякісним переродженням стовбурових гемопоетичних клітин, за якого в результаті специфічної транслокації ділянок між 9-ю і 22-ю хромосомами формується химерний ген BCR-ABL. Саме цей генетичний «дефект» забезпечує неконтрольовану проліферацію мієлоїдних клітин.

**Мета дослідження:** аналіз показника вмісту молекул середньої маси (МСМ) у плазмі периферичної венозної крові у хворих на ХМЛ на різних стадіях перебігу захворювання та теоретичне обґрунтування підходів до корекції виявлених змін.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 77 пацієнтів із ХМЛ, які були розподілені на три групи згідно зі стадією захворювання. До контрольної групи увійшли 20 осіб, які були первинними донорами Київського міського центру крові. Проаналізовано основні параметри, що характеризують стан білкового і вуглеводного обмінів.

Групи пацієнтів були близькими за віком, статтю, антропометричними показниками, тривалістю захворювання. Усі пацієнти при госпіталізації до стаціонару були обстежені із застосуванням клінічних, лабораторних, інструментальних та спеціальних методів досліджень, у разі необхідності консультувалися фахівцями суміжних спеціальностей. Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP.

**Результати.** На сьогодні відомі фактори, що обумовлюють виникнення ХМЛ, а саме: хромосомні аномалії, іонізуюче опромінення, захворювання кровотворної системи, токсичний вплив лікарських засобів та забрудненого оточуючого середовища тощо.

Встановлено зміни показника вмісту МСМ у плазмі крові пацієнтів із ХМЛ порівняно з контрольною групою. У міру прогресування захворювання поглиблюється дисбаланс обміну МСМ.

Ступінь вираженості порушень вмісту МСМ у плазмі крові хворих на ХМЛ супроводжується ендогенною інтоксикацією організму, оскільки МСМ є універсальними маркерами ендогенної метаболічної інтоксикації.

**Висновки.** Зміни вмісту молекул середньої маси у плазмі хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію диктують необхідність подальшого поглибленого вивчення їх ролі у патофізіології захворювання для подальшого лікування і зменшення проявів ендогенної інтоксикації.

В основі ефективного лікування пацієнтів з ХМЛ лежить сучасна діагностика, своєчасне призначення препаратів з подальшим моніторингом перебігу хвороби.

**Ключові слова:** хронічна мієлоїдна лейкемія, молекули середньої маси, плазма крові.

## Medium-mass molecules in plasma of patients at different stages of chronic myeloid leukemia progression

**І.М. Maikut-Zabrodska**

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal tumor disease caused by malignant transformation of hematopoietic stem cells, in which a chimeric BCR-ABL gene is formed as a result of specific translocation of areas between the 9th and 22nd chromosomes. This genetic «defect» ensures the uncontrolled proliferation of myeloid cells.

**The objective:** to analyse the content of medium-mass molecules (MMM) in peripheral venous blood plasma of patients with CML at different stages of the disease and theoretical justification of approaches to the correction of detected changes.

**Materials and methods.** The study enrolled 77 patients with CML, who were divided into three groups according to the stage of disease. The control group included 20 people who were primary donors of the Kyiv City Blood Center. The main parameters characterizing the state of protein and carbohydrate metabolism were analyzed.

All patients groups were similar in terms of age, sex, anthropometric parameters, and duration of the disease. All patients during hospitalization were examined by clinical, laboratory, instrumental and special research methods, and if necessary, consulted by specialists.

Statistical processing of the results was done by methods of variational statistics, using the Microsoft Excel XP computer program.

**Results.** Today, there are known factors that determine the development of CML, namely: chromosomal abnormalities, ionizing radiation, hematopoietic system diseases, toxic effects of drugs and polluted environment, etc.

Changes in the content of MMM in plasma of patients with CML compared to the control group were determined. As the disease progresses, the imbalance of MMM metabolism deepens.

The severity of plasma MMM content violations of CML patients is accompanied by endogenous body intoxication, since MMM are universal markers of endogenous metabolic intoxication.

**Conclusions.** Changes in the content of medium-mass molecules in the plasma of patients with chronic myeloid leukemia dictate the need for further in-depth research to determine role in the pathophysiology of the disease for further treatment and reduction of the manifestations of endogenous intoxication.

Effective treatment of patients with CML is based on modern diagnostics, timely prescription of drugs and subsequent monitoring of the course of the disease.

**Keywords:** *chronic myeloid leukemia, medium mass molecules, blood plasma.*

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) – мієлопроліферативне захворювання, яке за частотою виявлення посідає 3–4 місце серед лейкемій, найчастіше діагностується у віковій категорії 40–50 років з однаковою частотою серед чоловіків та жінок [2, 11, 21, 25, 32]. Розвиток хвороби пов'язаний з реципрокною транслокацією між 9-ю та 22-ю хромосомами, внаслідок чого утворюється химерний онкоген *vcr-abl*, що відповідає за синтез протеїну p210 з вираженою тирозинкіназною активністю [6, 17, 27, 28, 35].

Захворювання має такі фази [20, 30, 32]:

- хронічну (триває кілька років),
- фазу акселерації (триває від кількох місяців до кількох тижнів або не діагностується взагалі),
- термінальну (бластний криз – триває кілька місяців).

У хронічній фазі хворі зазвичай зберігають активний спосіб життя, працездатність, лікуються амбулаторно, тривалість цієї фази залежить від методу лікування і чутливості до того чи іншого препарату [4, 9, 10, 14]. У фазі акселерації спостерігається резистентність до попередньої терапії і захворювання починає прогресувати, набуваючи ознак бластного кризу [12, 15, 22]. Принциповим є те, що у цій фазі ще можлива регресія захворювання з тривалою стабілізацією процесу за умови своєчасної корекції терапевтичної тактики із застосуванням нових програм лікування [5, 14, 23, 29, 34]. У термінальній фазі розвивається резистентність до більшості цитостатичних препаратів, ефективність яких значно нижча, ніж при гострій лейкемії, ремісії рідкісні та короткотривалі [16, 17, 35].

В Україні щорічно реєструють 400–500 випадків вперше виявленої хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ). На початок року усього налічувалось 2597. Протягом останніх трьох років загальна кількість хворих суттєво не змінювалась, тому можна чекати стабільної ситуації із захворюваністю на ХМЛ і в майбутньому. Водночас у більшості областей відмічається скорочення тривалості хронічної фази з раннім розвитком бластного кризу.

За даними зарубіжних авторів, середня тривалість хронічної фази становить 36 міс у пацієнтів, що лікувались бусульфаною, 48 міс у хворих, що лікувались гідроксисечовиною, і понад 76 міс у тих пацієнтів, які лікувались препаратами інтерферону. В Україні цей показник коливається у межах 18–26 міс, що свідчить про низьку ефективність лікувальних заходів і необхідність впровадження нових методів лікування для забезпечення високоякісної спеціалізованої допомоги хворим на ХМЛ.

Доведено, що для пухлинних клітин властивий більш інтенсивний перебіг метаболічних процесів [9, 25, 35]. Групу речовин, яку назвали «молекули серед-

ньої маси» (МСМ), вважають маркерами метаболічної інтоксикації, але не дивлячись на їхню фундаментальну значущість, залишаються недостатньо вивченими метаболічні процеси за їх участю у пацієнтів із ХМЛ.

**Мета дослідження:** дослідження показника вмісту МСМ у плазмі периферичної венозної крові у пацієнтів із ХМЛ залежно від стадії прогресування захворювання для теоретичного обґрунтування підходів до корекції виявлених змін та оцінювання можливого діагностичного і прогностичного значення.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено дослідження основних параметрів, що характеризують стан білкового і вуглеводного обміну у 77 пацієнтів на різних стадіях перебігу ХМЛ. До I групи увійшли 19 пацієнтів з хронічною стадією захворювання, до II групи – 33 хворих фази акселерації, до III групи – 25 осіб з бластним кризом. Стадії перебігу ХМЛ визначали відповідно до сучасних критеріїв: I стадія хронічна, II стадія акселерації, III стадія – бластного кризу.

Перебіг хронічної фази в обстежених пацієнтів характеризувався поступово прогресуючими змінами в гемограмі: розвивався гіперлейкоцитоз, збільшувалась кількість нейтрофільних гранулоцитів, спостерігалось зрушення формули крові вліво до промієлоцитів або поодиноких бластів, відносна лімфоцитопенія, збільшення кількості базофілів і еозинофілів (базофільно-еозинофільна асоціація), тромбоцитоз. Анемія для хронічної фази не характерна, пацієнтів з анемічним синдромом серед учасників дослідження не виявлено. У мієлограмах спостерігали підвищення загальної кількості клітин кісткового мозку за рахунок гранулоцитарного паростка (до 90–95%), збільшення загальної кількості клітин базофільного й еозинофільного паростків понад 6,5%, зниження лужної фосфатази в нейтрофільних гранулоцитах. При гістологічному дослідженні кісткового мозку в трепанобіоптатах виявляли гіперплазію гемопоетичної тканини за рахунок клітин гранулоцитарного паростка, іноді у поєднанні з мегакаріоцитарним.

У пацієнтів II групи, які були в стадії акселерації, спостерігали поступовий розвиток резистентності до терапії, що раніше була ефективною, і появу ознак прогресування гемобластозу (наростання лейкоцитозу, збільшення незрілих форм гранулоцитів, промієлоцитів і мієлоцитів, відсотка бластних клітин, збільшення тромбоцитів, наявність прогресуючої спленомегалії, анемії, ознак наростаючої пухлинної метаболічної інтоксикації тощо). Для оцінювання фази акселерації перебігу ХМЛ під час дослідження використовували критерії European Leukemia Net (ELN, 2009) і World Health Organization (WHO, 2008).

Для пацієнтів III групи, які були в термінальній стадії (бастний криз), властивою була наявність бластних клітин при дослідженні мієлограми понад 30% (критерій ELN, 2009) або 20% (критерій WHO, 2008), виявлено ділянки екстрamedулярного кровотворення в інших, окрім печінки і селезінки, органах. У гемограмах в період бластного кризу спостерігали анемію важкого ступеня, тромбоцитопенію і агранулоцитоз. За даними морфологічних, цитохімічних і імунологічних досліджень бластних клітин у 12 пацієнтів при бластному кризі виявляли мієлобластний варіант, у 8 хворих – лімфобластний, у 5 – недиференційований варіант.

Підтвердженням діагнозу ХМЛ було виявлення в клітинах крові і кісткового мозку характерного цитогенетичного маркера – Ph-хромосоми t(9;22)(q34;q11) і гена *BCR-ABL* при молекулярному дослідженні відповідно до сучасних рекомендацій [1, 6, 27, 31, 33, 35].

Групи пацієнтів були близькими за віком, статтю, тривалістю захворювання. У дослідження були включені пацієнти із ХМЛ і здорові особи, які надали письмову згоду на участь у дослідженні і відповідали вимогам критеріїв включення/виключення.

Усі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р. з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти під час госпіталізації до стаціонару були обстежені із застосуванням клінічних, лабораторних, інструментальних та спеціальних методів досліджень, у разі необхідності консультувалися фахівцями суміжних спеціальностей.

Обстеження і лікування хворих проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної

асоціації (Сеул, 2008), відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р., № 1118 від 21.12.2012 р.). Усі пацієнти із ХМЛ отримували лікування відповідно до протоколів, затверджених МОЗ України [24].

До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб, які були первинними донорами Київського міського центру крові виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації). Усі донори обстежені відповідно до вимог «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженого Наказом МОЗ України від 01.08.2005 р. за № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів».

Вміст МСМ визначали методом за Н.И. Габриелян, В.И. Липатовой (1984) [7]. Результати дослідження вмісту МСМ у плазмі крові обстежених виражали в умовних одиницях (од) оптичної щільності, що визначали цілими значеннями в 1 мл плазми крові.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP. Достовірність різниці оцінювали, використовуючи коефіцієнт відмінності Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 наведена гендерно-вікова структура обстежених осіб контрольної групи і хворих на ХМЛ.

За даними табл. 1, групи обстежених осіб були однорідними за гендерно-віковими та антропометричними показниками ( $p > 0,05$ ).

Аналіз отриманих даних продемонстрував, що вже на першій стадії було встановлено зміни показника вмісту МСМ у плазмі крові пацієнтів із ХМЛ порівняно з контрольною групою (табл. 2).

Таблиця 1

#### Демографічні дані обстежених пацієнтів із ХМЛ і осіб контрольної групи (M±m)

Показник	Пацієнти із ХМЛ, n=77	Контрольна група, n=20	Вірогідність відмінності (p)
Вік, роки	47,5±12,1	44,3±9,01	>0,05
Стать (чоловіки/жінки)	35/42	10/10	>0,05
Зріст, см	169,9±7,3	171,4±6,9	>0,05
Маса тіла, кг	80,4±14,3	79,6±12,7	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	27,8±4,6	27,2±4,1	>0,05

Таблиця 2

#### Зміни показника молекул середньої маси в плазмі крові у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією на різних стадіях захворювання (M±m), од

Показник	Пацієнти із ХМЛ, стадії захворювання, n=77			
	Контрольна, n=20	I – хронічна, n=19	II – акселерації, n=33	III – бластний криз, n=25
Молекули середньої маси, од. оптичної щільності	0,24±0,008	До лікування 0,26±0,001* Через 3 тиж лікування 0,25±0,002*/****	До лікування 0,29±0,002*/**/**** Через 3 тиж лікування 0,27±0,002*/**/****	До лікування 0,31±0,002*/** Через 3 тиж лікування 0,29±0,003*/**/****

Примітки: \* – вірогідно порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ); \*\* – вірогідно порівняно з ХМЛ хронічної стадії ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – вірогідно порівняно з ХМЛ у стадії бластного кризу ( $p < 0,05$ ); \*\*\*\* – вірогідно у процесі лікування ( $p < 0,05$ ).

Як видно з наведених у табл. 2 даних, у міру прогресування ХМЛ вміст МСМ у плазмі крові достовірно зростає ( $p < 0,05$ ), відзначали найбільш виражені зміни показника ( $p < 0,05$ ) на стадії бластного кризу, на всіх стадіях перебігу ХМЛ він піддавався корекції при протокольному лікуванні, але не досягав контрольних значень ( $p > 0,05$ ). У плазмі крові пацієнтів цієї групи не було виявлено достовірних розбіжностей вмісту МСМ залежно від статі ( $p > 0,05$ ).

Результати проведених досліджень свідчать, що ступінь вираженості порушень вмісту МСМ у плазмі крові пацієнтів із ХМЛ у стадії бластного кризу супроводжувався найвиразнішою ендogenous інтоксикацією організму, оскільки загальновідомо, що МСМ є універсальними маркерами ендogenous метаболічної інтоксикації. До МСМ належать прості і складні пептиди, глікопептиди і нуклеопептиди, а також такі гормальні регулятори, як глюкагон, інсулін, різноманітні «тропіни» і їхні компоненти, нуклеотиди, спермін і цілий ряд неідентифікованих сполук. Значну частину МСМ складають продукти розщеплення фібрину, вітаміни, гормони і гормоніди, що потрапляють у кров із травного тракту, а також метаболіти, які утворюються при біохімічній деградації білків.

Біохімічна структура МСМ є неоднаковою при різних захворюваннях і залежить від характеру патологічного процесу та його ускладнень. Основна кількість МСМ інактивується або частково руйнується в середині проксимальних тубул нирок, а вільні амінокислоти, що утворюються внаслідок означеного процесу, реабсорбуються через звичайну транспортну систему. Встановлено, що за фізіологічних умов 95% МСМ вилучається шляхом гломерулярної фільтрації. Зменшення екскреторної функції нирок і неповний протеоліз супроводжуються збільшенням концентрації МСМ у плазмі крові. Вміст МСМ зростає за станів, які супроводжуються метаболічною ендogenous інтоксикацією організму [7].

Цілком очевидно, що на вміст МСМ у плазмі крові впливають і токсичні ефекти медикаментозного лікування, і порушення дезінтоксикаційної функції печінки і видільної системи [3, 18, 19, 26]. Результати досліджень низки авторів свідчать, що збільшення проявів інтоксикаційного синдрому у пацієнтів із ХМЛ, окрім генетичних порушень, впливу іонізуючого опромінен-

ня під час обстежень, відіграє певну роль у виникненні резистентності до лікування [5, 8, 12, 29, 30, 34].

Збільшення вмісту МСМ є маркером метаболічної ендogenous інтоксикації у хворих на ХМЛ. Показник вмісту МСМ можна розглядати як додатковий лабораторний діагностичний критерій ступеня важкості перебігу ХМЛ, оскільки їх рівень змінюється відповідно до прогресування важкості цього захворювання. Визначення показника МСМ можна рекомендувати до широкого впровадження у закладах охорони здоров'я не тільки для оцінки ступеня важкості перебігу ХМЛ, її динаміки, а й для обґрунтування розширення обсягу терапевтичних заходів для корекції метаболічних порушень при цьому захворюванні. Показник вмісту МСМ у плазмі пацієнтів із ХМЛ є лабільним і змінюється в процесі лікування, тому його можна використовувати і для оцінки ступеня компенсації вторинних метаболічних порушень.

## ВИСНОВКИ

1. Визначення показника вмісту молекул середньої маси (МСМ) у плазмі хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ) має важливе діагностичне та прогностичне значення, може бути рекомендовано як додатковий лабораторний критерій для оцінювання ступеня вторинних порушень метаболізму і вираженості інтоксикаційного синдрому при цьому захворюванні, так і для ефективності комплексного лікування.

2. На підставі отриманих даних можна стверджувати, що у міру прогресування ХМЛ прогресує і синдром ендogenous інтоксикації, що може впливати на розвиток органних дисфункцій.

3. Виявлені зміни показника вмісту МСМ у плазмі хворих на ХМЛ диктують необхідність подальшого поглибленого вивчення їх ролі у патофізіології захворювання та теоретичного обґрунтування для включення в комплекс лікувальних заходів лікарських засобів, що покращують дезінтоксикаційну функцію печінки та сприяють зменшенню проявів ендogenous інтоксикації.

**Конфлікт інтересів:** автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Фінансування:** дослідження не мало спонсорської підтримки.

## Відомості про автора

**Майкут-Забродська Іванна Михайлівна** – Кафедра гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (096) 605-50-56. E-mail: [ivanna\\_zabrodska@ukr.net](mailto:ivanna_zabrodska@ukr.net)  
ORCID: 0000-0003-3945-3608

## Information about author

**Maikut-Zabrodska Ivanna M.** – Department of hematology and transfusiology, Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (096) 605-50-56. E-mail: [ivanna\\_zabrodska@ukr.net](mailto:ivanna_zabrodska@ukr.net)  
ORCID: 0000-0003-3945-3608

## ПОСИЛАННЯ

- Argote JA, Dasanu C. ASXL1 mutations in myeloid neoplasms: pathogenetic considerations, impact on clinical outcomes and survival. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(5):757-63. doi: 10.1080/03007995.2016.1276896.
- Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2851-7. doi: 10.1200/JCO.2015.66.2866.
- Breccia M, Foà R. Current information and recommendations on the discontinuation of TKI inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(3):23. doi: 10.1007/s11912-018-0669-y.
- Dmytrenko IV, Minchenko ZnM, Fedorenko VG, Dyagil IS. Significance of additional chromosomal abnormalities in the outcomes after the second line nilotinib

- therapy in CML patients. *Int J Med Res Health Sci.* 2019;5(1):33-9.
5. Edesa WA, Abdel-malek RR. Impact of imatinib interruption and duration of prior hydroxyurea on the treatment outcome in patients with chronic myeloid leukemia: Single institution experience. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2015;27(2):69-75. doi: 10.1016/j.jnci.2015.03.004.
6. Etienne G, Dulucq S, Huguet F, Schmitt A, Lascaux A, Hayette S, et al. Incidence and outcome of BCR-ABL mutated chronic myeloid leukemia patients who failed to tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Med.* 2019;8(11):5173-82. doi: 10.1002/cam4.2410.
7. Gabrieljan NI, Lipatova LI. Opyt issledovaniya pokazatelej srednih molekul v krovi dlja diagnostiki nefrologicheskich zabolevanij u detej. *Laboratornoe delo.* 1984;3:138-40.
8. Gillies M, Haylock R, Hunter N, Zhang W. Risk of leukemia associated with protracted low-dose radiation exposure: Updated Results from the National Registry for Radiation Workers Study. *Radiat Res.* 2019;192(5):527-37.
9. Greer JP, Arber DA, Glader B, et al. *Wintrobe's clinical hematology* 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 2278 p.
10. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia.* 2015;29(6):1336-43. doi: 10.1038/leu.2015.73.
11. Höglund M, Sandin F, Simonson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol.* 2015;94(Suppl2):241-7. doi: 10.1007/s00 277-015-2314-2.
12. Hughes A, Yong ASM. Immune effector recovery in chronic myeloid leukemia and treatment-free remission. *Front Immunol.* 2017;8:469. doi: 10.3389/fimmu.2017.00469.
13. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood.* 2016;128(1):17-23. doi: 10.1182/blood-2016-01-694265.
14. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol.* 2018;93(3):442-59. doi: 10.1002/ajh.25011.
15. Jiang Q, Qin Y, Lai Y, Jiang H, Shi H. Dasatinib treatment based on BCR-ABL mutation detection in imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2016;37(1):7-13. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.01.002.
16. Kaleem B, Shahab S, Ahmed N, Shamsi TS. Chronic myeloid leukemia – prognostic value of mutations. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(17):7415-23. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.17.7415.
17. Krishna Chandran R, Geetha N, Sakthivel KM, Suresh Kumar R, Jagathnath Krishna KMN, Sreedharan H. Impact of Additional Chromosomal Aberrations on the Disease Progression of Chronic Myelogenous Leukemia. *Front Oncol.* 2019;(9):88. doi: 10.3389/fonc.2019.00088.
18. Lopina N, Dmytrenko I, Hamov D, Lopin D, Dyagil I. Novel score-based decision approach in chronic myeloid leukemia patients after acute toxic imatinib-induced liver injury. *Cureus.* 2019;11(4):e4411. doi: 10.7759/cureus.4411.
19. Lopina N, Dyagil I, Gamov D, Zhuravlyova L, Dmytrenko I, Lopin D, et al. Case report of acute toxic imatinib-induced hepatitis in a patient with chronic myeloid leukemia, sulfa allergy, and rheumatoid arthritis. *Cureus.* 2018;10(8):e3136. doi: 10.7759/cureus.3136.
20. Maikut-Zabrodskaia IM, Derpak YY, Vidyborets SV. Chronic mieloid leucemia: issues of pathogenesis, features of methabolic disorders, risk factors, prognostication of development. In: *Monografische Reihe «Europäische Wissenschaft»* Entwicklung der soziokulturellen sphaere und des gesundheitssystems in der modernen gesellschaft. Karlsruhe: Scientific World – NetAkhat AV; 2021, p. 86-100. doi: 10.21893/2709-2313.2021-07-05-011.
21. Malhotra H, Radich J, Garcia-Gonzalez P. Meeting the needs of CML patients in resource-poor countries. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019(1):433-42. doi: 10.1182/hematology.2019000050.
22. Patel AB, O'Hare T, Deininger MW. Mechanisms of Resistance to ABL Kinase Inhibition in Chronic Myeloid Leukemia and the Development of Next Generation ABL Kinase Inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(4):589-612. doi: 10.1016/j.hoc.2017.04.007.
23. Pavlovsky C, Chan O, Talati C, Piniella-Ibarz J. Ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Future Oncol.* 2019;15(3):257-69. doi: 10.2217/fon-2018-0371.
24. Ministry of Health of Ukraine. About the approval of clinical protocols for providing medical care to patients from the specialty «Hematology». 2010. Order No. 647; 2010 June 07. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0647282-10#Text>.
25. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R, et al. Chronic myeloid leukemia, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(9):1108-35. doi: 10.6004/jnccn.2018.0071.
26. Recoche I, Rousseau V, Bourrel R, Lapeyre-Mestre M, Chebane L, Despas F, et al. Drug-drug interactions with imatinib: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(40):e5076. doi: 10.1097/MD.0000000000005076.
27. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(3):172-83. doi: 10.1038/nrc1567.
28. Rossari F, Minutolo F, Orciuolo E. Past, present, and future of BCR-ABL inhibitors: from chemical development to clinical efficacy. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):84. doi: 10.1093/annonc/mdy159.
29. Sacha T, Saglio G. Nilotinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Future Oncol.* 2019;15(9):953-65. doi: 10.2217/fon-2018-0468.
30. Samal P, Chakrabarti P, Nath UK. A prospective, randomized study to compare the combination of imatinib and cytarabine versus imatinib alone in newly diagnosed patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *Indian J Cancer.* 2019;56(3):211-15. doi: 10.4103/ijc.IJC.303.18.
31. Soverini S, Rosti G, Baccarani M, Martinelli G. Molecular Monitoring. *Curr Hematol Malig Rep.* 2014;9(1):1-8. doi: 10.1007/s11899-013-0192-z.
32. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. *JAMA Oncol.* 2015;1(1):97-105. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.89.
33. Xu P, Guo D, Shao X, Peng M, Chen B. Characteristics and mutation analysis of Ph-positive leukemia patients with T315I mutation receiving tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Targets Ther.* 2017;10:4731-8. doi: 10.2147/OTT.S142482.
34. Zhang BS, Chen YP, Lv JL, Yang Y. Comparison of the efficacy of nilotinib and imatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019;29(7):631-4. doi: 10.29271/jcsp.2019.07.631.
35. Yoo HL, Kim SH, Choi SY, Lee SE, Kim DW. Optimal Time Points for BCR-ABL1 Tyrosine Kinase Domain Mutation Analysis on the Basis of European LeukemiaNet Recommendations in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(7):406-12. doi: 10.1016/j.clml.2019.02.003.

Стаття надійшла до редакції 23.08.2022. – Дата першого рішення 29.08.2022. – Стаття подана до друку 03.10.2022