

ГОУ «Таджикский государственный  
медицинский университет им. Абуали ибни Сино»

УДК: 616.155.392 – 036.22.

На правах рукописи

**Мирзокаримова Насиба Салимовна**

**Клинико-эпидемиологические особенности различных форм лейкоз в  
условиях жаркого климата Республики Таджикистан**

**Диссертация на соискание учёной  
степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.04 –Внутренние болезни**

**Научный руководитель:**

Академик РАН, РАМН

Заслуженный деятель науки и техники РТ,

д. м. н., профессор Одинаев Ф.И.

Душанбе – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Список сокращений и условных обозначений</b> -----	4
<b>Введение</b> -----	5
<b>Общая характеристика работы</b> -----	5
<b>Глава 1. Обзор литературы</b> -----	14
1.1. Современные эпидемиологические аспекты лейкоemий, заболеваемость, распространённость и смертность-----	14
1.2. Факторы, влияющие на развитие и течение лейкоemий-----	19
1.3. Основные клинические симптомы и синдромы лейкоemий-----	22
1.4. Значение региона обитания и климатоэкологических факторов в развитии лейкоemий-----	24
1.5. Состояние водно-солевого обмена в условиях жаркого климата-----	27
<b>Глава 2. Материал и методы исследования</b> -----	31
2.1. Клиническая характеристика больных-----	31
2.2. Методы исследований-----	32
<b>Глава 3. Результаты комплексного клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования больных</b> -----	36
3.1. Региональные особенности эпидемиологии лейкоemий по данным в Республике Таджикистан-----	36
3.2. Факторы риска развития и структура лейкоemий-----	38
3.3. Основные клинические симптомы и синдромы у пациентов с лейкоemией в условиях жаркого климата Республики-----	39
3.4. Влияние сезона года на развитие кардиореспираторных осложнений у пациентов с лейкоemией в условиях Республики Таджикистан-----	41
3.5. Состояние пищеварительной системы при лейкоemии-----	55
3.6. Особенности поражения почек при лейкоemии-----	59
3.7. Психовегетативные нарушения у пациентов с лейкоemиями-----	61
3.8. Состояние гемокоагуляционных показателей у пациентов с различными формами лейкоза в различные периоды года-----	64

3.9. Особенности электролитных нарушений у пациентов с лейкемией в разные сезоны года-----	66
<b>Глава 4. Разработка мероприятий по коррекции нарушений электролитного обмена у пациентов с лейкемией в условиях жаркого климата Республики Таджикистан-----</b>	<b>70</b>
<b>Обсуждение результатов-----</b>	<b>75</b>
<b>Заключение-----</b>	<b>85</b>
<b>Рекомендации по практическому использованию результатов-----</b>	<b>84</b>
<b>Список литературы-----</b>	<b>87</b>
<b>Список опубликованных работ соискателя.....</b>	<b>116</b>

**Список сокращений и условных обозначений**

АЧТВ	– Активированное частичное тромбопластиновое время
ВРК	– время рекальцификации
ГБАО	– Горно-Бадахшанскую автономную область
ДГ	– доплерография
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
КТВР	– компьютерная томография высокого разрешения
МДС	– миелодиспластический синдром
ММ	– множественная миелома
ОКС	– общий анализ крови
ОПМЛ	– острый промиелоцитарный лейкоз
ОПН	– острая почечная недостаточность
ОНДЛ	– острый недифференцированный лейкоз
ОМЛ	– острый миелобластный лейкоз
ОЛЛ	– острый лимфобластный лейкоз
ОЛ	– острый лейкоз
ПХТ	– полихимиотерапия
РС	– пневмоцистная пневмония
РТ	– Республика Таджикистан
РРП	– районы Республиканского подчинения
РФЛ	– различные формы лейкоза
ССС	– сердечно-сосудистая система
ТПГ	– толерантность плазмы к гепарину
ХЛ	– хронический лейкоз
ХЛЛ	– хронический лимфолейкоз
ЭКГ	– электрокардиография
Эр	– эритремия
ЭхоКГ	– эхокардиография

## Введение

**Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации.**

В последние годы отмечается рост распространенности и более тяжелое течение различных форм лейкемии [Савченко В.Г., 2018]. Ежегодно болезнь обнаруживают приблизительно у 20000 взрослых; каждый год болезнь уносит около 16 000 жизней. Такая тенденция наблюдается как в России, так и в других странах, которая и достигает 10 случаев на миллион населения ежегодно [Абдулкадыров К.М., 2013].

Эпидемиологические аспекты тесно переплетены с этиопатогенетическими механизмами развития лейкемии, включая три основных фактора: генотип, фенотип и окружающую среду. Природно-климатические условия, согласно исследованиям, проведенным под эгидой ВОЗ, рассматриваются как факторы внешнего риска, способные отрицательно влиять на функционирование различных органов и систем человеческого организма, а также на распространенность, течение, гематологические показатели и исход заболеваемости с гемобластозами [Ахмерзаева, З.Х., 2017].

**Степень изученности научной задачи.** В совокупности указанные факторы могут быть использованы как достоверные данные при прогнозировании особенностей течения заболевания [Солиев Д. К., 2011].

Основной целью прогноза заболевания являются изучение неблагоприятного течения заболевания и обеспечение адекватных лечебных и профилактических мероприятий, направленных на предотвращение осложнений, и улучшение качества жизни пациента [Воробьев А.И., 2017].

Высокая температура и влажность воздуха затрудняют теплоотдачу, вызывают перегрев организма, что проявляется ухудшением реологических свойств крови, дегидратацией организма и нарушением водно-электролитного баланса, сопровождающиеся диспепсическими расстройствами, кардиоваскулярными осложнениями и другими

патологическими состояниями [Жураев А.Б., 2010; Ревич Б.А., 2011; Бойцов С.А., 2018].

Особенности климата Республики Таджикистан (РТ) - резкая континентальность и засушливость - определяются географическим положением внутри огромного Евразийского материка вдали от основных источников влаги океанов [Шофакирова П.Р., 2009].

В РТ с учётом региональных особенностей изучены некоторые социально-демографические аспекты заболеваемости населения лейкозами, эффективность программной терапии острого лейкоза, инфекционные и неинфекционные осложнения различных форм лейкоза [Рахмонова О.Д., 1995; Рахматов М.К., 2011; Меликова Т.И., 2015; Мустафакулова Н.И., 2018).

Динамические наблюдения за пациентами с лейкемией в РТ в различные сезоны года показали значительное ухудшение состояния больных, усиление потери жидкости кожей, развитие различных осложнений и учащение рецидивов заболевания и смертельных случаев в летний период года (Мустафакулова Н.И., 2017).

Несмотря на вышеприведенную литературу последних лет, вопросы распространенности и особенностей течения лейкемий в условиях жаркого климата Республики Таджикистан не нашли достаточного своего отражения.

#### **Теоретические и методологические основы исследования.**

Представленное диссертационное исследование выполнено в рамках государственного задания НИР: «Клинико-эпидемиологические особенности различных форм лейкемии в условиях жаркого климата Республики Таджикистан». Предметом исследования являются больные различными формами лейкемии, Исследование проводилось на кафедре внутренних болезней №3 ТГМУ имени Абуали ибни Сино, в гематологических отделениях, базирующихся в Национальном медицинском центре МЗ Республики Таджикистан и Согдийской областной клинической больницы им. С. Кутбиддинова за период 2013-2018 гг. В основу работы положены принципы доказательной медицины, в соответствии с современными

представлениями о диагностике и лечении лейкоemий. Выполненная работа расширяет представление о распространённости и клиническом течении различных форм лейкоemий в условиях жаркого климата Республики Таджикистан, возможностях диагностики и способах эффективной и своевременной коррекции минерального обмена с целью поддержания хорошего уровня контроля. Диагностический комплекс предусматривал применение общеклинических, биохимических, клинико-функциональных исследований сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочевыделительной систем, **исследования** пунктата костного мозга, спинномозговой жидкости, эпидемиологических и психовегетативных исследований у 1590 больных РФЛ и определялся поставленными задачами. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ГУ НМЦ РТ (протокол №9 от 23.04.19).

### **Общая характеристика работы**

**Цель работы:** Установить распространённость и особенности течения лейкоemий в условиях жаркого климата Республики Таджикистан и разработать лечебно-профилактические меры для своевременного выявления и коррекции нарушений водно-солевого баланса.

**Объектом исследования** служили 1590 пациентов с РФЛ, из них 54,9 % (873 человека) составили мужчины, средний возраст -  $53,7 \pm 17,33$ , а 44,5% (717 человек) - женщины, средний возраст -  $51,3 \pm 15,27$ .

**Предмет исследования** явилось изучение клинико-эпидемиологических особенностей и заболеваемости РФЛ, впервые выявленных за 2013-2018гг. Рассчитывали как отношение числа заболеваний с впервые установленным диагнозом к средней численности населения, умноженное на 1000.

#### **Задачи исследования:**

1. Установить эпидемиологические показатели (распространённость и заболеваемость) лейкоemии в условиях жаркого климата на основе анализа

обращаемости больных в гематологические отделения Государственного учреждения Национального медицинского центра РТ (ГУ НМЦ РТ) и Согдийской областной клинической больницы им. С. Кутбиддинова в период с 2013 по 2018 гг.

2. Определить особенности клинического течения лейкозиев в зависимости от сезона года.
3. Изучить психовегетативные нарушения у пациентов с лейкозиев.
4. Изучить структуру инфекционных и неинфекционных осложнений изучаемой патологии.
5. Сопоставить состояние водно-солевого баланса у пациентов с лейкозиев в различные периоды года.
6. Разработать профилактические и лечебные меры, снижающие действие температурного стресса, для своевременной коррекции, развившихся нарушений со стороны водно-солевого обмена у пациентов с лейкозиев.

**Методы исследования.** В работе применялись клиническо-функциональные, лабораторные (общие анализы, биохимия крови), инструментальные методы исследования (ЭКГ, доплерография, УЗИ внутренних органов, рентгенологические методы исследования). исследование пунктата костного мозга и спинномозговой жидкости, эпидемиологические и психовегетативные исследования.

**Область исследования.** Клиническая гематология соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни: подпункт 3.1. Региональные особенности эпидемиологии лейкозиев по данным в Республике Таджикистан, 3.2. Факторы риска развития и структура лейкозиев, 3.3. Основные клинические симптомы и синдромы у пациентов с лейкозиев в условиях жаркого климата Республики, 3.4. Влияние сезона года на развитие кардиореспираторных осложнений у пациентов с лейкозиев в условиях Республики Таджикистан, 3.5. Состояние пищеварительной системы при лейкозиев, 3.6. Особенности поражения почек при лейкозиев, 3.7. Психовегетативные нарушения у

пациентов с лейкомиями, 3.8. Состояние гемокоагуляционных показателей у пациентов с различными формами лейкоза в различные периоды года, 3.9. Особенности электролитных нарушений у пациентов с лейкоемией в разные сезоны года, 3.10. Разработка мероприятий по коррекции нарушений электролитного обмена у пациентов с лейкоемией в условиях жаркого климата Республики Таджикистан.

**Этапы исследования.** Написание диссертации проводилось поэтапно. Первым этапом нами была изучена литература по данной проблематике. Затем была сформирована тема и цель диссертации. Учитывая особенности воздействия жаркого климата на течение РФЛ, нами были изучены распространённость, заболеваемость, инфекционные и неинфекционные осложнения со стороны органов и систем, состояние психо-вегетативного статуса и минерального обмена. Далее проведены и рекомендованы коррекция и профилактические меры минеральных нарушений.

#### **Основная информационная и исследовательская база**

Основными информационными источниками и исследовательской базой является кафедра внутренних болезней №3 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», гематологические отделения, базирующихся в Национальном медицинском центре МЗ Республики Таджикистан и Согдийской областной клинической больницы им. С. Кутбиддинова. В работе были изучены и проанализированы литературные источники последних 10 лет, как отечественных, так и зарубежных авторов.

#### **Достоверность результатов диссертации**

Достоверность результатов диссертации подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов исследований.

**Научная новизна.** Впервые установлено, что наибольшее количество поступивших больных с острой и хронической лейкоемией наблюдалось в

летне-осенний период года. Наиболее благоприятными сезонами оказались – зима. Впервые обнаружено, что из общего количество пациентов из Согдийской области среди структур острых лейкозиев пациенты с ОМЛ, ОЛЛ и ХМЛ занимали ведущее место, тогда как ХЛЛ среди пациентов Хатлонской области занимали ведущее место. Пациенты ММ, эритремией, ОПМЛ и ОНД составили наименьшее количество в структуре острых и хронических лейкозиев.

Впервые выявлено, что у пациентов с острой лейкозией в условиях жаркого климата РТ были более выражены геморрагический, анемический и интоксикационный синдромы, которые в свою очередь приводят к прогрессированию висцеральных поражений и развитию высокой частоты инфекционных и неинфекционных осложнений с полиорганной недостаточностью.

Впервые доказано, что в жаркий период года по сравнению с зимним наиболее частыми висцеральными осложнениями: экссудативный плеврит и интерстициальная пневмония; инфекционно-аллергический миокардит, экссудативный перикардит и нейрорлейкемия, со стороны пищеварительной и мочевыделительной системы токсический гепатит холецистит, реактивный панкреатит, энтеропатии; пиелонефрит и ОПН.

Впервые установлено, что своевременная коррекция водно-солевого баланса на фоне базисной терапии в жаркий период года у пациентов с острой и хронической лейкозией улучшает общее состояние, восстанавливает метаболизм веществ, предотвращая последующие патологические реакции.

### **Теоретическая значимость исследования**

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов.

**Практическая значимость работы** заключается в установлении влияния жаркого климата на распространенность, особенности течения, выявление группы риска по развитию рецидива заболевания и смертности от лейкоз, а также в установлении роли жаркого климата, как фактора риска развития инфекционных и неинфекционных осложнений лейкоз со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной и нервной систем, в разработке комплекса мероприятий по первичной профилактике и лечебных мероприятий, снижающих действие температурного стресса у пациентов с лейкоз.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. За период с 2013 по 2018гг среди населения Республики Таджикистан обнаружено повышение распространенности лейкоз, что позволяет отнести Согдийскую (2,59 на 100 000 населения) и Хатлонскую (1,99), области к регионам с высоким уровнем заболеваемости лейкоз. Наибольшее количество поступивших больных с острой и хронической лейкоз наблюдалось в летне-осенний период года (46,6% и 42,2%; 23,2% и 38,6%). Наиболее благоприятными сезонами оказались – зима (11,7% и 12,5%) и весна (15,20% и 6,5%).
2. Из общего количества пациентов из Согдийской области (873 чел.) среди структур острых лейкоз пациенты с ОМЛ – 262(75,8%), ОЛЛ – 243(50,8%) и ХМЛ – 203 чел. (64,4%) занимали ведущее место, тогда как ХЛЛ занимал главенствующую роль среди пациентов Хатлонской области -197(65,6%). Пациенты с ММ, эритремией, ОПМЛ и ОНД составили наименьшее количество в структуре острых и хронических лейкоз.
3. У пациентов с острой лейкоз в жаркий летний период года по сравнению с холодным превалировал геморрагический, анемический и интоксикационный синдромы, которые в свою очередь приводили к прогрессированию висцеральных поражений и развитию высокой частоты инфекционных и неинфекционных осложнений с полиорганной недостаточностью.

4. В жаркий период года по сравнению с зимним, наиболее частыми висцеральными осложнениями лейкоemий явились: экссудативный плеврит (15,0% и 43,0%) и интерстициальная пневмония (11,0% и 27,0%); инфекционно-аллергический миокардит, экссудативный перикардит (27,0% и 13,0%) и нейрoлейкемия (37,0% и 7,7%), со стороны пищеварительной и мочевыделительной системы - токсический гепатит (52,5% и 68,2), холецистит (33,1% и 27,6%), реактивный панкреатит (20,3% и 29,1%), энтеропатии (19,0% и 25,0%); пиелонефрит (56,0% и 77,0%) и ОПН (23,0% и 33,0%).
5. Сочетанное влияние высокой температуры тела с проливным потом у пациентов с ОЛ и высокой температурой внешней среды способствовала тяжелейшему течению заболевания, с выраженными сдвигами в состоянии водно-солевого обмена, а в гематологических показателях в виде тяжёлой степени анемии и тромбоцитопении.
6. Своевременная коррекция водно-минерального обмена на фоне базисной терапии в жаркий период года у пациентов с острой и хронической лейкоemией улучшает общее состояние, восстанавливает метаболизм веществ, предотвращая последующие патологические реакции.

#### **Личный вклад диссертанта**

Автор лично проводила подробный анализ современной отечественной и зарубежной литературы, охватывающей представления о различных формах лейкоemий и их висцеральных осложнениях; участвовала в постановке клинического диагноза, в проведении стерильной пункции, в интерпретации миелограммы, гематологических, рентгенологических, электрокардиографических, ЭхоКГ показателей. Диссертантом лично был проведен тщательный анализ результатов исследования. Результаты исследования обработаны лично самим автором с использованием современных статистических методов.

### **Апробация работы и информация о результатах их применения**

Основные положения диссертации обсуждены на ежегодных научно-практических конференциях с международным участием ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибн Сино» (Душанбе, 2016, 2017, 2018 2019), а также различных международных симпозиумах, конференциях (2016, 2017, 2018), на заседании объединенной межкафедральной экспертной проблемной комиссии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» по терапевтическим дисциплинам (Душанбе, протокол №4, 2017г. и протоколом №6, 2020г). Основные положения и материал диссертации внедрены в практику обследования пациентов в гематологическом отделении ГУ НМЦЗ РТ.

**Публикации по материалам диссертации.** Опубликованы **35** научных работ, в том числе 8 в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ, ВАК при Президенте РТ, Scopus.

**Объём и структура диссертации:** Диссертационная работа изложена на 122 - страницах компьютерного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения и списка литературы, включающего 261 источника (из них 92 отечественных и 169 зарубежных). Работа содержит 7 таблиц и 26 рисунков.

## ГЛАВА I. Обзор литературы

### 1.1. Современные эпидемиологические аспекты лейкозиев, заболеваемость, распространённость и смертность

Многие научные исследования подтверждают данные о росте заболеваемости лейкозиев во всем мире [1,78,87,90].

Всего злокачественные новообразования в 2004 году по данным некоторых учёных, составили 468029 человек, из них гемобластозы достигали до 21 907. Заболеваемость гемобластозами среди женщин составила – 14,5; среди мужчин - 15,9 [79, 88, 89, 214, 257].

На уровень заболеваемости лейкозиев, прежде всего, влияют климатогеографические, медико-демографические и экологические факторы риска развития [24, 33, 14].

Во всех странах мира заболеваемость лейкозиев находится приблизительно на уровне 10 на 100 000 населения, а в Европе колеблется от 0,3 - 6,0 на 100 тыс. населения. Самые низкие показатели отмечаются в Африканских странах. Так в Нигерии удельный вес лейкозиев составляет лишь 4,0%. Это можно объяснить подверженностью этой категории лиц острым инфекционным болезням [108, 109, 186].

Сравнительный анализ летальности в некоторых странах показал, что в Люксембурге у мужчин она возрастала до 211,14 на 100 тыс. населения, а в Никарагуа этот показатель оказался в 10 раз ниже - 20,85 на 100 тыс. населения, у женщин в Шотландии, пропорционально, - 138,80, тогда как в Египете в 7,6 раз ниже - 18,18 на 100 тыс. населения [109].

За период с 2003 по 2011 г. в некоторых регионах Российской Федерации уровень заболеваемости гемобластозами увеличился в 7 раз (4,1‰) [5, 7, 218]. В Амурской и Сахалинской областях уровень заболеваемости лейкозиев (5,2-5,7‰) увеличился в два раза по сравнению с Краснодарской и Томской областями (2,5-3,6‰) [85, 86]. Некоторое

увеличение заболеваемости связано как с истинным её увеличением, так и с улучшением диагностических мероприятий, с увеличением обращаемости населения за мед. помощью [6, 7, 152, 222].

Наблюдения последних лет показали, что распространённость злокачественных опухолей взаимосвязана с факторами риска окружающей среды [24, 103, 155, 217].

По исследованиям некоторых авторов, злокачественные опухоли и смертность занимают высокий уровень в странах, где развиты промышленные предприятия и транспортная инфраструктура [152, 153, 154]. В городских условиях сжигание бензина, выбросы дизельного топлива и выхлопных газов являются факторами риска развития злокачественных опухолей [134].

Большую значимость в развитии лейкемии имеет загрязнение экологии в связи сжиганием органического топлива и минерального топлива, контактом с красителями, работой в типографии и, кроме этого связано с электрическими и магнитными полями [72, 73, 156, 254].

Во всех странах на острые нелимфобластные лейкемии приходится до 15% от всех форм лейкемии. Наибольшая частота ОМЛ встречается в Китае - (1,43‰), в Японии (1,1‰), в Финляндии (0,71‰). Некоторыми авторами выявлены этнические и расовые различия в уровне заболеваемости гемобластозами [104, 106, 157, 255].

Высокие показатели заболеваемости лейкемией зарегистрированы в США, Германии, Дании, Австралии, Италии, Канаде, Сибири, Камчатской, Костромской областях и Красноярском крае [96, 97, 102, 105], тогда как низкие показатели наблюдались во Франции, Нидерландах, Польше, Индии и в Китае, однако, самая низкая заболеваемость зарегистрирована в Африке и Кыргызстане (0,3 для мужчин и 0,4 для женщин) [40, 30, 169, 201, 216].

Для эпидемиологической оценки, помимо заболеваемости, немаловажную роль играют показатели летальности. Уровень летальности у взрослых с лейкемией определяется с их возрастным аспектом [189, 191, 223].

Уровень урбанизации существенно влияет на развитие лейкоemий. Однако чаще болеют лейкоemией жители села. На Украине лейкоemией страдают с одинаковой частотой 2,5- 3,5‰ независимо от районов проживания [83, 188, 190].

Особого интереса заслуживает анализ распространенности злокачественных новообразований, в т.ч. лейкоemий и их взаимосвязь с климатогеографическими особенностями внешней среды [84, 158, 252].

Модернизация и индустриализация страны, насыщенность транспортом и промышленными предприятиями приводят к увеличению канцерогенных факторов и повышению онкологических заболеваний [162, 163, 168, 229].

Решающую роль в развитии онкологических заболеваний и смертности играют профессиональные принадлежности, загрязнение природной среды и экологическая обстановка [160, 161, 170, 253].

В распространенности онкологических заболеваний важно рассмотреть заболеваемость и смертность. Так, немаловажную роль играют в развитие раковых заболеваний изменения образа жизни населения (характер питания, курение, приём химиопрепаратов, связь с бензолом) [165, 167, 192, 221].

Онкологическая летальность в Люксембурге составила 211,14 на 100 тыс. населения; в Никарагуа - 138,80; в Шотландии 18,18 на 100 тыс. населения [97, 159, 164, 224].

Исследования онкологической заболеваемости, проведенные В.В. Двойриным и соавт., среди населения России, выявили рост показателей заболеваемости гемобластозами с 1970 по 2004 г. на 71% [5, 6, 7, 221]. Смертность и заболеваемость среди пациентов с лейкоemией среди мужчин превалирует в 1,5 раза по сравнению с женщинами среди лиц пожилого и старческого возраста [67].

Общая онкологическая заболеваемость и летальность выше у мужчин, чем у женщин примерно в 1,5 раза, а в старших возрастных группах эти различия еще больше - в 2 и более раз. Четко отличается возрастной аспект:

более 80% всех отмеченных злокачественных опухолей встречаются в возрасте 50 лет и старше

В настоящее время данный показатель не претерпел существенных изменений. Анализ данных по более мелким возрастным группам детей показал, что в возрасте от 0 до 4 лет смертность детей от лейкоза на 2,95‰ выше, чем у детей 5-14 лет [221].

В структуре причин смертности от злокачественных опухолей детского населения 1-ое место занимают лейкозы и злокачественные лимфомы (53,3%), затем следуют опухоли костей и соединительной ткани (15%). Анализ смертности от лейкозов в 29 странах показал, что её самые высокие показатели регистрируются в Греции, Финляндии, Дании, Норвегии (3,94,3‰) а низкие в Таиланде (0,2-0,1‰) [64]. Во всех изучаемых странах постепенно происходило снижение показателей смертности за счет улучшения лечения, ранней диагностики. По данным (216) за период 1973-1986г, показатель смертности от лейкемии в Китае составил 1,74 на 1 млн. детского населения [ 219].

В настоящее время данный показатель не претерпел существенных изменений.

Высокие показатели гемобластозов отмечены в США (штат Нью-Йорк), в Японии (Нагасаки) и Гавайях; низкие - в Индии (Бомбей), в Японии (Осака) и в России [98, 105, 151, 219].

В Рязани и в Новгороде обнаружены высокие показатели лейкемии (18,0 и 19,4 на 100 тыс. населения соответственно) и этнические особенности заболеваемости. У адыгейской национальности уровень лейкемии в 2-3 раза встречается меньше, чем среди русских, армян и украинцев [5, 6, 7, 99, 187].

В старших возрастных группах ОМЛ встречается чаще (80%), чем ОЛЛ и этот тип лейкоза чаще наблюдается у мужчин, чем среди женщин [12, 74, 75, 100, 138].

В Российской Федерации заболеваемость лейкозом достаточно высока [33].

Хронический лимфолейкоз, в основном, встречается у мужчин старше 50 лет и приходится до 25% всех случаев лейкозов [31, 32, 101, 220, 256].

Изучение эпидемиологии лейкозов в Азербайджане показал, что из 2100 случаев лейкемии 1408 (67%) составили пациенты с острыми лейкемиями и 692 (33%) с хроническими лейкемиями. Среди них преобладали острые миелоидные лейкемии - 749 (35,7%);

В числе хронических форм лейкемии наиболее чаще встречались ХЛЛ - 309 (14,7%) и ХМЛ - 305 (14,5%), тогда как сублейкемический миелоз - 41 (1,9%) и эритремия - 37 (1,8%) составили крайне малое количество [37, 38, 39,63, 211].

Изучение распространённости различных форм злокачественных опухолей среди детского населения (2951 больной) в Казахстане за 1997-2006 годы показало, что лейкемия занимает главенствующую роль (25%), объемный процесс головного мозга занимал второе место (19,1%), лимфомы — третье место (15,8%), злокачественные опухоли мягких тканей - четвертое место (9,9%), опухоли костей - пятое место (9,2%) [25, 26, 62, 107, 215].

В Узбекистане, в последние 10 лет, заболеваемость лейкемией прогрессивно увеличилась, составила на 1 млн. населения [82].

Среди взрослых в некоторых областях Республики Узбекистан и в Каракалпакстане в последнее десятилетие (2001–2010) наблюдался рост заболеваемости лейкемией.

Самое большое число больных регистрировалось в Андижанской области (37,9 %), далее — в Ферганской (18,2 %), затем Наманганской областях (16,3%), Каракалпакстане (10,7 %), в Самарканде (12,3 %), в Бухаре 9,1 %, в Намангане 8,1 %, Хорезмской — 189 (8,9 %) и Кашкадаринской областях (8 %) [82].

Возможно, это связано с экологической засоренностью Ферганской долины и массовым употреблением пестицидов в сельскохозяйственных работах и урановой радиацией в Андижанской области [21].

В Республике Таджикистан за период с 2000 по 2009 гг было обнаружено 1397 случаев лейкемии, в среднем заболеваемость составила 2,04 на 100 тыс. населения [94]. Согдийская (г. Худжанд, г. Табошар, г. Чкаловск, Гафуровский район) и Хатлонская область относятся к регионам с повышенной радиацией [94].

Таким образом, обзор отечественной и зарубежной литературы показывает, что заболеваемость лейкемиями во всех странах мира прогрессивно растет. Распространенность лейкемий тесно взаимосвязана с климатогеографическими особенностями внешней среды.

Модернизация и индустриализация страны, насыщенность транспортом и промышленными предприятиями приводят к увеличению канцерогенных факторов и повышению онкологических заболеваний. Острые лейкозы встречаются несколько чаще, чем хронические, и частота их увеличивается с годами. Все формы лейкемии в два раза чаще встречаются у мужчин, чем у женщин.

## **1.2. Факторы, влияющие на развитие и течение лейкемий**

Ионизирующая радиация занимает главенствующую роль в развитии лейкемий [3]. Повышенный риск заболевания ОМЛ отмечен в результате действия электромагнитных полей [92, 93, 193, 201].

Некоторые авторы утверждают, что встречались случаи лейкоза среди детей Республики Беларусь после аварии на Чернобыльской АЭС. Обнаружено, что рентгеновское облучение повышает риск для развития гемабластозов [71, 92, 251].

Имеются отдельные сообщения о том, что у лиц, живущих около электростанций, риск развития гемабластозов, рака матки и молочной железы возрастает в несколько раз [135, 140, 141, 204, 225].

Применение микроволновой печи в быту, неоднократное проведение ультразвукового исследования при внутриутробном развитии плода и

чрезмерное использование сотовой связи являются факторами высокого развития лейкоза [3, 132, 133, 137, 139].

С другой стороны, неблагоприятные факторы риска внешней среды (сухой и жаркий климат, состав почвы, загрязненность воздуха и воды, урбанизация, применение пестицидов, канцерогенных продуктов питания, ядохимикаты, бензол) играют большую роль [9, 21, 136, 203, 250].

На современном этапе имеется опасность развития "вейпинговой эпидемии». Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) утверждает о негативном влиянии курения кальяна на организм в связи с канцерогенным действием бензола, и развитием раковых опухолей, в том числе и лейкоза [173].

В Соединенных Штатах Америки установлены 59 летальных случаев от потребления электронных сигарет. В медицинском журнале (The New England Journal of Medicine) сообщается, что при потреблении электронных сигарет развивается "вейп-92-ассоциированное заболевание", отличающееся острым и внезапным началом, одышкой, сухим кашлем, выраженной дыхательной недостаточностью, общей слабостью, появлением двухсторонних инфильтратов и развитием интерстициальной пневмонии [22, 27, 149, 173, 202].

В Пенджикентском и Айнинском районах Таджикистана население занимается выращиванием табака, что в свою очередь негативно влияет на органы кроветворения [1, 136].

Полномасштабное и бесконтрольное применение пестицидов обостряет экологическую обстановку в Республике Узбекистан. Обнаружены случаи применения 50 кг/га пестицидов в Ферганской долине, в то же время в США на 1 га используют около 1,2 кг пестицидов [150, 226, 227, 259].

Установлено, что у мужчин, работавших на химических заводах не менее года, летальность от лейкемии увеличивается в 2 раза в связи с длительным контактом с токсическими веществами [63, 112, 171].

В развитии лейкоemий установлена значительная роль генетических факторов. Наследование лейкоemии сопровождается по аутосомнодоминантному пути [96, 110, 213, 258]. Наблюдались семейные формы ОМЛ. При некоторых генетических заболеваниях и аномалиях (болезнь Дауна, синдром Клайнфельтера, анемия Фанкони) подтверждено увеличение случаев лейкоemии [23, 111, 172, 178]. Доказано, что при болезни Дауна риск развития лейкоemии возрастает в 20-30 раз. Если у одного из монозиготных близнецов имеется лейкоемия, то вероятность заболевания другого составляет 25%. Многочисленные отечественные и зарубежные исследователи доказали, что у пациентов с лейкоемией отмечается высокая частота хромосомных aberrаций [23, 24, 61, 179, 228].

Предполагается значение вирусов гриппа, Эпштейн-Барра и герпеса в развитии лейкоemии [22, 110, 111].

У детей с синдромом Дауна есть увеличение риска возникновения лейкоза.

Многие исследователи указывают, что человеческий ретровирус (Т - клеточный вирус), вирус Эпштейна-Барра, вирус HTLV-1 играют большую роль в развитии лейкоза [130, 175, 177].

Факторами риска развития лейкоemий оказались контакты отцов и матерей с пестицидами, с бензолом и продуктами нефтепереработки.

Имеются сведения о негативном воздействии дерево- и мясоперерабатывающей промышленности в развитии лейкоemии [131, 176, 180, 205].

По некоторым данным, выявлено увеличение летальности от лейкоemии в группе мужчин, работавших в химической промышленности не менее года [60, 70, 141, 229, 230].

Некоторые медикаменты (левомицетин, циклофосфан, азатиоприн, лейкоеран, метотрексат, миелосан, б-меркаптопурин, этопозид) могут привести к развитию гемабластозов [4, 8, 17, 18, 84].

Курение матери в первый триместр беременности в 1,9 раз и курение отца в 1,4 раза увеличивают риск развития ОЛЛ у ребенка [10, 11, 39, 129].

Таким образом, в развитие лейкемии играет роль не только радиационное и электромагнитное облучение, ядохимикаты, пестициды, токсические химиопрепараты, вирусы, генетические факторы, но и неблагоприятные факторы риска внешней среды (сухой и жаркий климат, состав почвы, загрязненность воздуха и воды), несомненно, являются большим толчком.

### **1.3. Основные клинические симптомы и синдромы лейкемий**

Основные клинические симптомы складываются из пяти синдромов: гиперпластических, геморрагических, интоксикационных, иммунодефицитных и анемических. Во всех формах лейкемии наблюдаются нарушения функции костного мозга, в то же время отличаются по гематологическим показателям и в миелограмме [16, 18, 40,95, 181].

Начальные симптомы лейкемии не специфичны: появляется недомогание, сонливость, раздражительность. Далее присоединяются симптомы анемии и тромбоцитопении (геморрагические высыпания, кровотечения). Затем может присоединиться интоксикационный синдром (гипертермия, ангина). Присоединение гиперпластического синдрома (увеличение лимфоузлов, гепатоспленомегалия, лейкозная инфильтрация внутренних органов) свидетельствует о позднем этапе прогрессирования заболевания и генерализации опухоли [59, 127, 199, 248].

Длительное беспричинное лихорадочное состояние указывает на лейкемию [17, 118, 128, 174, 234].

Диагноз как острых, так и хронических форм лейкоза подтверждается только морфологически. Повышение процента бластных клеток в костном мозге при острых лейкозах и появление переходных клеток (созревающих и зрелых) при хронических лейкозах позволяют говорить о лейкозе [15, 114, 208, 236].

Клиническая картина лейкемии также зависит от места расположения увеличенного лимфоузла. При увеличении медиастинальных лимфоузлов появляются сухой кашель, одышка, при увеличении мезентериальных лимфоузлов отмечаются схваткообразные боли в животе, геморрагический жидкий стул, картина «острого живота» и кишечная непроходимость [17, 16, 146, 207, 235].

Увеличенные лимфатические узлы при острой лейкемии плотные, безболезненные, только после присоединения вторичного инфекционного процесса они становятся болезненными [113, 119, 143, 233].

Лейкозная инфильтрация с последующим некротическим распадом в ротовой полости может привести к гипертрофическому гингивиту, язвенно-некротическому стоматиту и тонзиллиту [121, 122, 145, 249].

Хотя клиническая картина всех вариантов лейкемий очень сходна, но имеются некоторые различия по вариантам течения. Так, для острого промиелоцитарного лейкоза характерны резко выраженный геморрагический и анемический синдромы, значительное увеличение лимфоузлов характерно для хронического лимфолейкоза [13, 14, 120, 144, 231].

В терминальных стадиях различных форм лейкемии появляются кожные лейкозные лейкемиды в виде лепроидного лица, экзематозных поражений и опоясывающего лишая [206, 209, 232]. Резкое увеличение кожных поражений у пациентов с хроническим миело - и лимфолейкозом подтверждает прогрессирование заболевания и наступление «бластного» криза [40, 115, 125, 212].

Поражение урогенитальной системы сопровождается гематурией, метроррагией, меноррагией, лейкозной инфильтрацией кавернозных пространств (приапизм) и почек вплоть до развития почечной недостаточности [45, 116, 124, 200, 260]. Поражение головного мозга с лейкозной инфильтрацией сопровождается развитием нейролейкемии [15, 30, 126, 247].

Клинические проявления нейрорлейкемии отличаются сильной головной болью, тошнотой, рвотой, ригидностью затылочных мышц, [9, 15, 33, 123, 198,].

Лейкемическое поражение поджелудочной железы сопровождается клиникой сахарного диабета, надпочечника - аддисоновой болезнью, щитовидной железы – гипотериозом.

Токсическое влияние полихимиотерапии сопровождается инфекционными осложнениями: картиной пневмонии, пиелонефрита, дисбактериоза кишечника, гнойного тонзилита и отита, энтероколита, токсического гепатита, менингита, септического состояния [35, 45, 46, 210, 255].

Таким образом, ранняя диагностика основных клинических синдромов различных форм лейкемии значительно приводит к уменьшению грозных осложнений и смертельных случаев. Клиническая картина всех вариантов лейкемий очень сходна, но имеются некоторые различия по вариантам течения. Так, для острого промиелоцитарного лейкоза характерны резко выраженный геморрагический и анемический синдромы, тогда как значительное увеличение лимфоузлов характерно для хронического лимфолейкоза.

Появление лейкозных инфильтраций на коже и висцеральных органах свидетельствует о прогрессировании и утяжелении заболевания, что говорит о необходимости усовершенствования терапии болезни.

#### **1.4. Значение региона обитания и климатоэкологических факторов в развитии лейкемий**

На современном этапе, по данным Всемирной организации здравоохранения, климатоэкологические факторы, несомненно, влияют на течение заболевания и являются главной причиной смертности [41].

Продолжительная, знойная и жаркая погода вызывает увеличение летальности среди старших возрастных групп и заболеваемости среди сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. [2, 26, 41, 261].

Некоторые отечественные и зарубежные учёные подчеркивают, что на состояние здоровья влияют несколько факторов: возрастной аспект, местожителство, природно-климатические, социально-бытовые и гигиенические условия [260].

Доказано, что сезоны года, несомненно, оказывают влияние на течение обменных процессов, состав клеток крови, температуры тела, водно-солевого обмена, сердечно-сосудистой системы [19, 26, 28, 35, 41].

Установлено, что спонтанные изменения метеорологических условий отрицательно влияют на состояние органов и систем [29, 56, 64, 237].

Внезапное изменение климатических условий приводит к перенапряжению индивидуальных механизмов приспособления, что в свою очередь способствует нарушениям физиологических процессов [57, 71, 194, 195, 238].

В современной клинической гематологии проблема изучения прогнозирования течения гемабластозов в определённых климато-географических регионах остаётся достаточно актуальной [20, 49, 239, 261].

В условиях жаркого климата случаи теплового удара учащаются, вследствие чего перегревание организма приводит к нарушению теплоотдачи организма. Резко ухудшается самочувствие пациентов, появляется потливость, головные боли, тошнота, рвота и обморочные состояния [43, 54, 58, 65].

На современном этапе остаются не изученными вопросы прогнозирования и течения основных форм лейкозий в зависимости от сезона года и факторов окружающей среды.

Изучение вопросов воздействия внешних факторов окружающей природной среды на развитие и течение лейкозии приобретает исключительную актуальность в разработке научно-обоснованных программ

для выделения чрезвычайных экологических зон бедствия, особенно в модернизированных и индустриализированных производственных центрах с многочисленными канцерогенными факторами влияния на организм человека [42, 55, 147, 240].

Во многих научных исследованиях указывается, что имеются определенные различия в факторах развития и территориальных показателях онкологической заболеваемости [19, 20, 36, 117].

Республика Таджикистан отличается жарким теплым, сухим, тропическим воздухом. В полуденные дни температура воздуха поднимается до 35-40°, а температура почвы достигает 60-70°C. Такая знойная погода неблагоприятно влияет на организм лейкозного больного. Высокая солнечная радиация способствует ухудшению состояния, может вызвать учащение рецидива заболевания и раковые клетки прогрессивно растут [64, 66, 196].

С другой стороны, промышленная структура Таджикистана состоит из более 93 видов химической, машиностроительной, текстильной, металлургической, строительной и других горно- перерабатывающих сфер промышленности [29, 42, 197]. Большую опасность оказывают химическая производительность и расположенные отдельные местности с высоким ионизирующим излучением, оказывающие канцерогенное действие в жилых массивах областных центров Республики Таджикистан [43, 47].

На современном этапе выявлены более 4,5 млн. канцерогенных средств, негативно влияющих на организм человека [49, 67, 68, 244, 245].

По показателям некоторых экспертов в областном центре — городе Худжанде, - имеются отдельные местности, где ионизирующее излучение составляет 80 и выше мкрн/час. Они расположены в жилых массивах областного центра.

По результатам исследования было обнаружено, что урановые объекты Согдийской области в Таджикистане расположены в близости от населенных пунктов. Тревожным является то, что могильники руд дождем и водами рек, а также ветром переносятся с одной территории на другую. Местные жители применяют речную воду и здесь же пасет животных [68, 69, 182, 183, 246].

По исследованиям некоторых авторов встречаются случаи лейкоза крупного рогатого скота в Средней и Восточной Европе, Скандинавии и Северной Америке [34, 48, 52, 181, 243].

Таким образом, здоровье человека зависит от множественных причин: от места проживания, климатических условий, от возрастного аспекта, социально-бытовых условий и образа жизни.

Несомненно, знойная, аномальная жара губительно влияет на организм лейкозного пациента. Высокая температура окружающей среды негативно влияя на организм, способствует учащению рецидива заболевания и прогрессивному росту раковых клеток.

### **1.5. Состояние водно-солевого обмена в условиях жаркого климата**

Выявление основных причин, взаимообусловленных связей между климатическими изменениями, с одной стороны, и утяжеление состояния пациентов с лейкемией, с другой стороны, на основе комплексного изучения водно-электролитного баланса может способствовать прогнозу осложнений со стороны внутренних органов и необратимых метаболических нарушений [44, 50, 77].

В условиях жаркого климата изменения водного обмена непосредственно взаимосвязаны с электролитными нарушениями. В жаркий период года с потом и мочой происходит усиленная потеря электролитов (калий, натрий, хлор), вызывая дефицит электролитов и серьезные расстройства функций органов и систем [44, 45, 50].

Основными факторами риска расстройств водно-электролитного баланса являются потеря жидкостей организма: кровотечение, рвота, диарея, высокая температура среды и тела) [44, 51, 91, 184].

В терминальных состояниях расстройства водно-электролитного баланса приводят к грозным и необратимым осложнениям. Это связано не

только с тяжестью состояния, но и с температурой окружающей среды и недостаточной инфузионной терапией.

Электролиты крови, участвуя во многих функциях организма входят в комплекс витаминов и гормонов [80, 81, 148, 242]. Повышение или же уменьшение концентрации этих элементов ведет к дисбалансу происходящих биохимических процессов [44, 45, 50, 185].

Организм на 75% состоит из воды и в аномально жаркие дни при проливной потливости человек может терять в сутки до 10-12 литров пота

Снижение общего объема циркулирующей крови и увеличение вязкости крови приведут к нарушению функции сердечно-сосудистой системы.

Водно-солевой обмен при гипертермии тела подвергается резким изменениям. При первой стадии гипертермии у пациентов возрастает потеря жидкости организмом в связи с проливной потливостью и частым мочеиспусканием.

Во второй стадии гипертермии синтез глюкокортикостероидов, альдостерона и АДГ в гипофизе увеличивается. После чего реабсорбция воды в канальцах почек увеличивается. На этих стадиях в тканях нарастают ионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{++}$ . В конечной третьей стадии гипертермии концентрация альдостерона и АДГ уменьшается, в связи с этим выведение жидкости из организма увеличивается.

Потоотделение, как защитная реакция организма, устремлена на поддержание температурного гомеостаза. При жаркой аномальной погоде степень потоотделения увеличивается до максимального уровня. Это, в свою очередь, влияет на минеральный состав пота и крови [1 69, 189, 190].

Установлена высокая корреляционная связь между степенью потоотделения и потерей уровня минеральных солей. Чем больше потоотделение, тем больше человеческий организм теряет ионы натрия и калия [45, 245].

Клинически все это проявляется в виде утомляемости, головных болей, и головокружения, и сердцебиения. При прогрессировании нарушений водно-солевого обмена происходят потеря сознания, обмороки, тошнота, рвота и развивается холодный и липкий пот, с сухостью во рту [207, 233, 235]. Изучение влияния климатогеографических условий внешней среды на течение лейкемии на современном этапе в клинической гематологии остаётся актуальным [119, 145, 231].

Климат Таджикистана среди огромного Евразийского материка отличается резкой континентальностью и засушливостью. В условиях жаркого климата РТ при заболеваниях и стрессовых ситуациях человеческий организм адаптируется к другим условиям проживания [144, 231, 232].

В условиях летнего жаркого климата и повышенной влажности воздуха происходит перегревание организма, что проявляется серьезными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной и эндокринной систем [123, 198, 247].

Высокая температура окружающей среды приводит к нарушению регуляции минерального обмена, функциональную способность почек, увеличивает теплоотдачу организма путём повышения потоотделения [46, 210, 261].

Одним из наиболее сложнейших и неизученных проблем является роль электролитных нарушений в генезе пароксизмальных аритмий у пациентов с лейкемией.

Таким образом, в районах субтропиков Республики Таджикистан остаются неизученными вопросы распространенности и особенности течения лейкемии в условиях жаркого климата. Исследования, проведенные в этой области, имеют первостепенное значение как для научного познания процессов нарушения в области водно-солевого обмена у пациентов с лейкемией, так и для решения многих практических задач, связанных с коррекцией дефицита минералов и жизнеугрожающих состояний.

Несмотря на увеличение противоаритмических средств, нарушения ритма при лейкемии не всегда поддаются купированию. Это и требует необходимости более глубокого и всестороннего изучения патогенетических механизмов появления аритмий и поиска новых подходов коррекции минерального дисбаланса.

## Глава 2. Материал и методы исследования

### 2.1. Клиническая характеристика обследуемых больных

Исследование проводилось на кафедре внутренних болезней №3 ТГМУ имени Абуали ибни Сино, в гематологических отделениях, базирующихся в Национальном медицинском центре МЗ Республики Таджикистан и Согдийской областной клинической больницы им. С. Кутбиддинова за период 2013-2018 гг. Диагноз острый и хронический лейкоз ставился согласно утверждённой Всемирной организацией здравоохранения Международной классификации болезней (10 пересмотра) и на основании Франко-Американо-Британской (FAB-1976) классификации.

В результате НИР было выявлено 1590 случаев лейкемии, из них 54,9 % (873 человека) составили мужчины, средний возраст -  $53,7 \pm 17,33$ , а 44,5% (717 человек) - женщины, средний возраст -  $51,3 \pm 15,27$ . Таким образом, лейкемией чаще болели мужчины, чем женщины (соотношение 1:1,2), в возрастном диапазоне 40-69 лет. Контрольную группу составили 100 здоровых лиц.

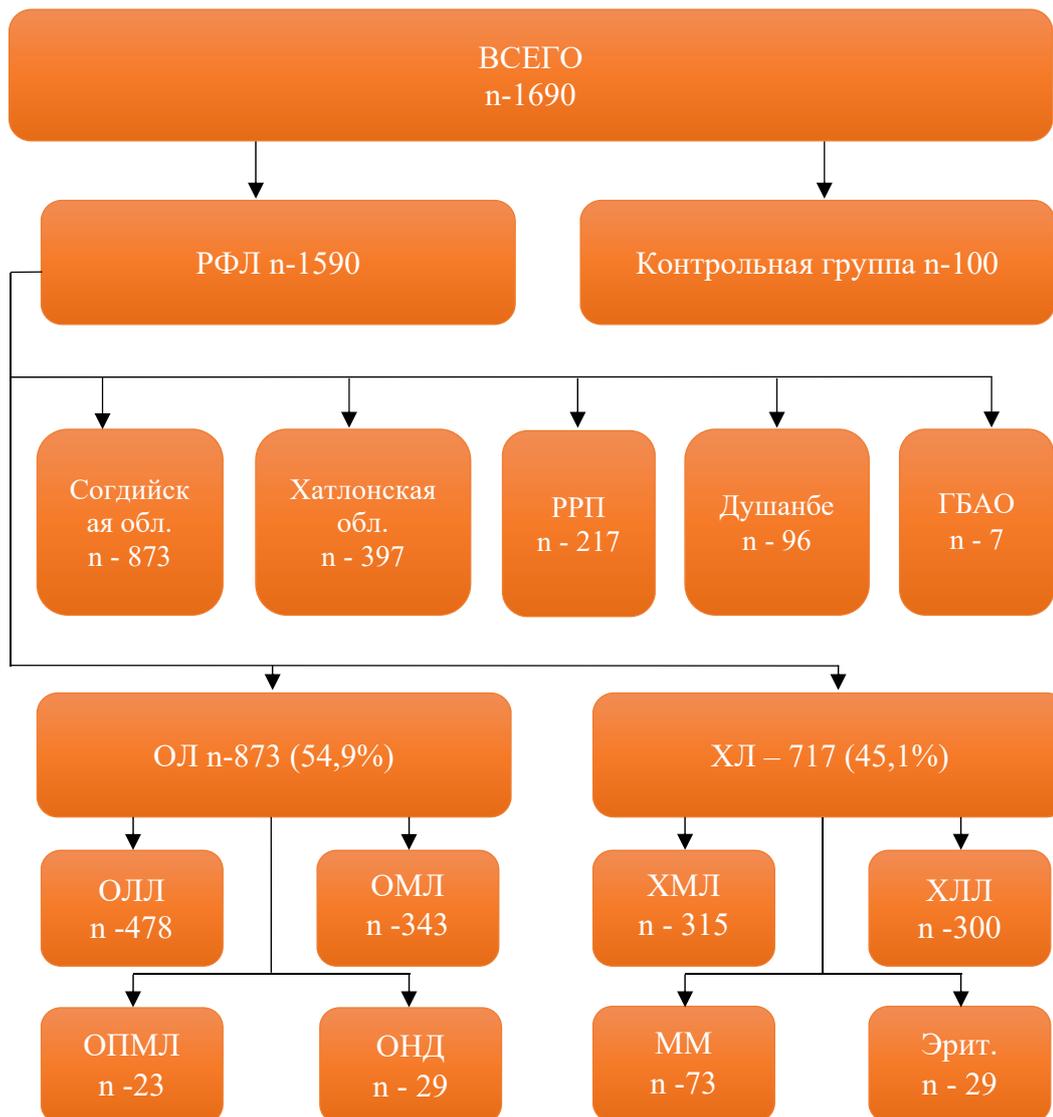
Выявлена более высокая заболеваемость лейкозами среди сельского населения (3,42) по сравнению с городским населением (1,57).

В структуру острых лейкозий входили ОЛЛ – 478 (30,1%) пациентов, ОМЛ – 343 (21,6%), ОПМЛ – 23 (1,4%), ОНД – 29 (1,8%), а в структуру хронических лейкозий вошли ХЛЛ – 315 (19,8%) пациентов, ХМЛ – 300 (18,9%), ММ – 73 (4,6%), Эритремия – 29 (1,8%) пациентов.

Всего госпитализированные пациенты с лейкемией из различных регионов РТ в гематологические отделения ГУ НМЦЗ РТ составили – 717 человек (45,1%), а в Согдийской областной клинической больницы им. С. Кутбиддинова – 873 человека (54,9%).

Пациенты, поступившие из Хатлонской области, составили – 397 (25,0%) человек, проживающие в районах РРП – 217 (13,6%) человек, поступившие из г. Душанбе – 96 (6,0%) человек, и поступившие из ГБАО – 7 (0,4%) человек.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.



**Рисунок 2.1. - Дизайн исследования**

## 2.2. Методы исследования

Наряду с общепринятыми клинико-лабораторными обследованиями проведены биохимические исследования, морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочевыделительной систем, исследования пунктата костного мозга, спинномозговой жидкости, эпидемиологические и психовегетативные исследования.

Количество лейкоцитов и эритроцитов в периферической крови определяли в камере Горяева. Проводили функциональное исследование почек: пробы по Зимняцкому, Нечипоренко, проба Реберга, УЗИ почек.

Тест на определение патогенной флоры в кале проводился путем микробиологических методов. Пациенты проконсультировались всеми соответствующими специалистами.

С целью изучения состояния систем гемостаза исследовали развернутую коагулограмму с определением фибриногена (сульфатным методом Рамплинга в модификации ГВ индекса (метод Квика), АЧТВ (Р. Проктор с соавт., 1961).

Проводили исследование миелограммы с морфологическим и цитохимическим исследованием костного мозга: маркерные реакции на миелопероксидазу. Диагноз – острый лейкоз выставляется тогда, когда субстратом опухоли являются бластные клетки; хронический лейкоз установлен при обнаружении созревающих и зрелых клеток; при обнаруживании в ликворе цитоза выше 10 в 1 мкл был выставлен диагноз-нейролейкемия.

Определяли концентрацию калия ( $K^+$ ), и натрия ( $Na^+$ ) в сыворотке крови.

Применяли опросники:

1. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ): установили качество жизни на период аномального жаркого климата.
2. Динамику клинических симптомов определяли по 5 балльной системе.
3. Опросник, разработанный нами для определения места локализации в жаркое время, наличия осложнений со стороны органов и систем.

Для оценки психоэмоционального фона и стрессоустойчивости пациентов с лейкемией использованы шкала депрессии Бэка, «Шкала стрессогенности жизненных событий» Холмса и Рея, опросник для исследования личности (СМОЛ), метод цветовых выборов (тест М.Л. вегетативного фона проводилось с помощью специальной вегетативной

комбиниру Weip. и соавт (1971). Неврологические расстройства изучали по общепризнанным методом, пациенты осмотрены неврологом.

Ультразвуковые исследования проводились с аппаратом "Sonostar SS-7" (Китай, 2013) включали оценку Эхо структуры органов грудной и брюшной полости и периферических лимфатических узлов исследовали компьютерной томографией высокого разрешения на аппарате «Toshiba».

Функциональное состояние кардиоваскулярной системы определено электрокардиографией (ЭКГ) на аппарате Cardiofax ECC – 9320 ОК. Морфофункциональное состояние ССС исследовано эхокардиографией (ЭхоКГ) и доплерографией (ДГ) на аппарате «Toshiba» (2008).

Рентгенологическое исследование легких проводилось комплексной лучевой диагностикой.

Эпидемиологическое исследование лейкозиев проводилось путем статистического изучения среди населения Республики Таджикистан за 6 - летний период (с 2013 по 2018 осуществлялся на основе ретроспективного анализа историй болезней и динамике наблюдения.

Эпидемиологическое исследование состояло из 3-х этапов:

- на первом этапе проанализированы динамика заболеваемости лейкозиев населения регионов РТ;
- на втором этапе - рассмотрены показатели загрязнения окружающей среды, атмосферного воздуха и температуры окружающей среды по данным службы гидрометеорологии и охраны окружающей среды РТ.
- На третьем - установлены возможные взаимосвязанные причинные факторы среды и демографических показателей с особенностями течения лейкозиев.

Сбор материала о пациентов с лейкозиев осуществлялся путем изучения медицинских карт:

- гематологических поликлинических кабинетов и гематологических отделений ОКБ Согдийской области им. Кутбиддинова, Республиканского онкоцентра

- медицинская карта амбулаторного больного (ф.№025/У) и стационарного, статистическая карта выбывшего из стационара (ф.№066/У).
- Отчетные документы МЗСЗРТ о распространённости, заболеваемости и смертности.

Диагноз острая и хроническая лейкемия ставился согласно МКБ болезней (X пересмотра).

Для оценки влияния экологических факторов, использовались архивные данные Таджикского центра по изучению и контролю окружающей среды, управления по гидрометеорологии и мониторингу окружающей санитарно-эпидемиологического надзора.

Распространенность заболевания определяли по формуле исчисления количеством заболеваний на 1000 жителей; рассчитывали, как отношение числа первичных обращений к средней численности населения, умноженное на 1000.

Заболеваемость определяли по формуле: число заболевших умноженное на 100 000 населения. Смертность определяли по формуле: число летальных случаев от данной патологии на 100 000 населения.

**Статистический анализ.** Для статистического анализа полученных данных применён пакет «SPSS» (Statistical Package for Social Science). Данные приведены в виде среднего значения и его стандартной ошибки, а также в виде абсолютных значений с вычислением их долей (%). При парных сравнениях независимых количественных величин использовался U-критерий Манна-Уитни, для зависимых – T-критерий Вилкоксона. При парном сравнении качественных величин использовался критерий  $\chi^2$ . Множественные сравнения независимых выборок проводились с использованием H-критерия Крускала-Уоллиса. Полученные результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

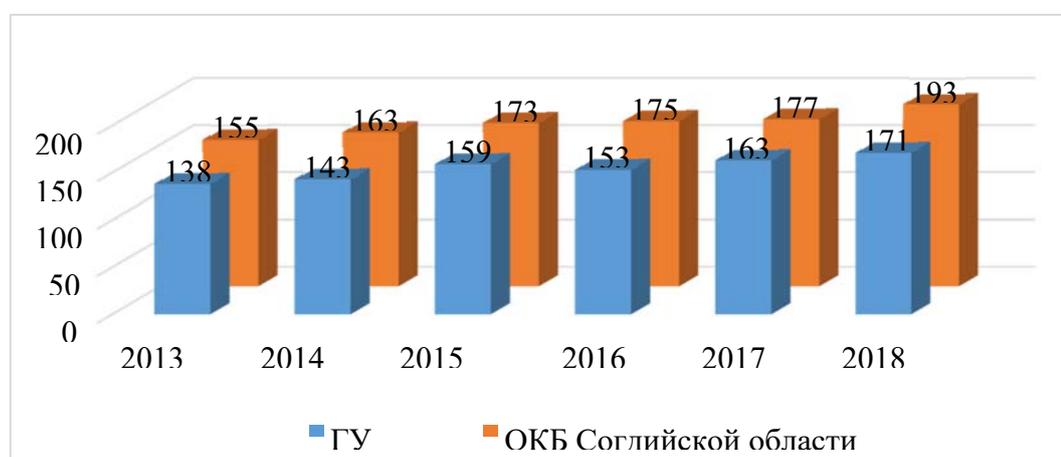
### Глава 3. Результаты комплексного клинико-инструментального обследования больных

#### 3.1. Региональные особенности эпидемиологии лейкоemий по данным в Республике Таджикистан

Заболеваемость лейкоemиями в Республике Таджикистан имеет свои региональные особенности. За период 2013-2018 гг. лейкоemия чаще встречалась в Согдийской (2,59 на 100 000 населения) и Хатлонской областях (2,33), тогда как в РРП (1,89), в г. Душанбе (1,79) и в ГБАО (0,23) этот показатель был гораздо ниже.

Это свидетельствует о высоком уровне заболеваемости лейкоemий среди населения Согдийской области ( $p < 0,05$ ).

Анализ ежегодных показателей заболеваемости показал прирост за 6 лет среди исследуемых групп (рисунок 3.1.1).



**Рисунок 3.1.1. - Ежегодный показатель заболеваемости лейкоemий с 2013 по 2018 гг. по Республике Таджикистан**

Изучение структуры заболеваемости лейкоemий показало, что острые лейкоemии в РТ ( $n=873$  чел., 54,9%) преобладали над хроническими лейкоemиями (717 чел., 45,1%).

В структуру острых лейкозиев (n=873) входили ОЛЛ – 478 (30,1%) пациентов, ОМЛ – 343 (21,6%), ОПМЛ – 23 (1,4%), ОНД – 29 (1,8%), а в структуру хронических лейкозиев (n=717) вошли ХЛЛ – 315 (19,8%) пациентов, ХМЛ – 300 (18,9%), ММ – 73 (4,6%), эритромиией – 29 (1,8%) пациентов.

Необходимо отметить, что из общего количества пациентов с Согдийской области в структуре острых лейкозиев пациентов с ОМЛ было 262 чел. (75,8%), больные ОЛЛ – 243 чел. (50,8%) и занимали ведущее место, тогда как больные ХЛЛ в Хатлонской области было больше. Пациенты ММ (n=73), Эритромиией (n=29), ОПМЛ (n=23) и ОНД (n=29) составили наименьшее количество больных (таблица 3.1.1).

**Таблица 3.1.1. - Распределение пациентов в зависимости от региона проживания и различных форм лейкозиев**

Регион проживания	ОЛ n=873								ХЛ n=717							
	ОМЛ (n=343)		ОЛЛ (n=478)		ОПМЛ (n=23)		ОНДЛ (n=29)		ХМЛ (n=315)		ХЛЛ (n=300)		ММ (n=73)		Эрит. (n=29)	
Согд.обл. (n=873)	262	30,0	243	27,8	20	2,3	25	2,9	203	23,3	76	8,7	33	3,8	11	1,3
Хат. обл. (n=397)	16	4,0	100	25,2	1	0,3	2	0,5	57	14,4	197	49,6	17	4,3	7	1,8
РРП (n=217)	20	9,2	123	56,7	1	0,5	2	0,9	25	11,5	22	10,1	16	7,4	8	3,7
Душанбе (n=96)	43	44,8	12	12,5	1	1,0	-	-	30	31,3	-	-	7	7,3	3	3,1
ГБАО (n=7)	2	28,6	-	-	-	-	-	-	-	-	5	71,4	-	-	-	-
P	<0,001		<0,05		>0,05		>0,05		<0,01		<0,001		>0,05		>0,05	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между регионами (по Q-критерию Кохрена)

Таким образом, в структуре заболеваемости лейкозиев острые лейкозиев преобладали над хроническими, тогда как в структуре лейкозиев ОЛЛ, ОМЛ и ХЛЛ занимали ведущее место.

### 3.2. Факторы риска развития РФЛ в период их до госпитального периода

В Согдийской лейкозы встречались несколько чаще, чем в других регионах, что, возможно, связано с расположением вдоль населенных пунктов отвалов бедных руд, урановых шахт и радиационных объектов в г. Чкаловске.

Анализ факторов риска возможно способствующие развитию лейкемий позволил выявить нижеследующие предрасполагающие причины заболевания у пациентов с различными формами лейкоза (таблица 3.2.1)

**Таблица 3.2.1. - Предрасполагающие причины заболевания у пациентов с различными формами лейкоза**

Факторы риска	ОЛ n=873		ХЛ n=717		P
	абс.	%	Абс	%	
Контакт с пестицидами	123	14,1	91	12,7	>0,05
Связь с бензолом (краски, клей, лаки)	137	15,7	99	13,8	>0,05
Ионизирующее облучение (КТ, МРТ)	97	11,1	67	9,3	>0,05
Токсическое влияние лекарственных препаратов:					
Левомецитин	19	2,2	23	3,2	>0,05
Цитостатики	16	1,8	19	2,6	>0,05
Профессиональные радиационные воздействия:					
Компьютеры	67	7,7	71	9,9	>0,05
Работники типографии	3	0,3	5	0,7	>0,05*
Вирусы	19	2,2	23	3,2	>0,05
Неизвестная причина	392	44,9	319	44,5	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*по точному критерию Фишера)

Результаты анализа позволили выявить (таблице 3.2.1), что предрасполагающими причинами развития острых и хронических форм лейкемий у жителей Республике Таджикистан явились: использование

пестицидов (14,1% и 12,7%) и в контакте с бензолом (15,7% и 13,8%), радиационное облучение (11,1% и 9,3%), медикаментозная интоксикация хлорамфениколом (2,2% и 3,2%), цитостатики (1,8% и 2,6%), радиационное воздействие компьютеров (7,7% и 10,9%), контакт с вредными условиями труда работников типографии (0,3% и 0,7%) и неизвестные причины (44,9 и 44,5%).

Таким образом, среди сравниваемых групп между факторами риска развития в основном статистически значимых различий не было. В большинстве случаев факторы риска развития лейкоemий не были известны.

### **3.3. Основные клинические симптомы и синдромы у пациентов с лейкоemиями при климате Республики Таджикистан**

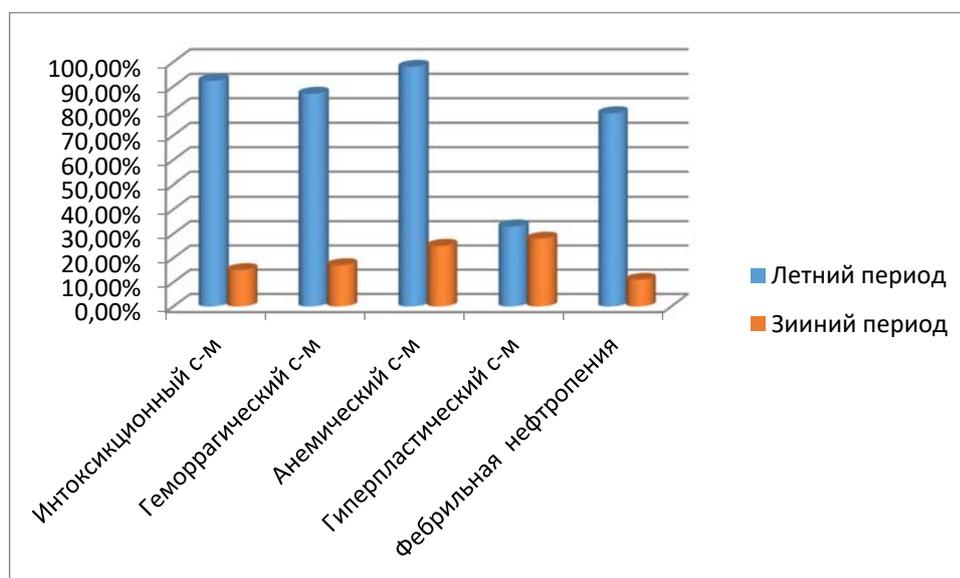
Нами по ходу проведённых научных исследований было доказано, что клинические проявления зависят от стадии течения лейкоemии, присоединения висцеральных осложнений, от социально - бытовых и гигиенических условий пациента, климатоэкологических условий региона и времени года.

Климат Таджикистана отличается резкой континентальностью, жарким и продолжительным летом, засушливостью, малой облачностью, большой продолжительностью солнечного сияния. До появления развёрнутых клинических симптомов острой и хронической лейкоemий у пациентов наблюдались ранние предвестники в виде общей слабости, утомляемости, болей в костях, незначительных болей в горле и увеличении лимфатических узлов, периодической субфебрильной температуры, умеренной лейкопении, незначительного лейкоцитоза и лимфоцитоза.

При развёрнутой стадии клиническая картина острой миелоидной лейкоemии сходна с острой лимфоидной лейкоemией.

Следует отметить, что в летний период года частота госпитализированных пациентов с острой лейкоemией выраженность интоксикационного (92,3% и 15,0%), геморрагического (87,0% и 17,0%),

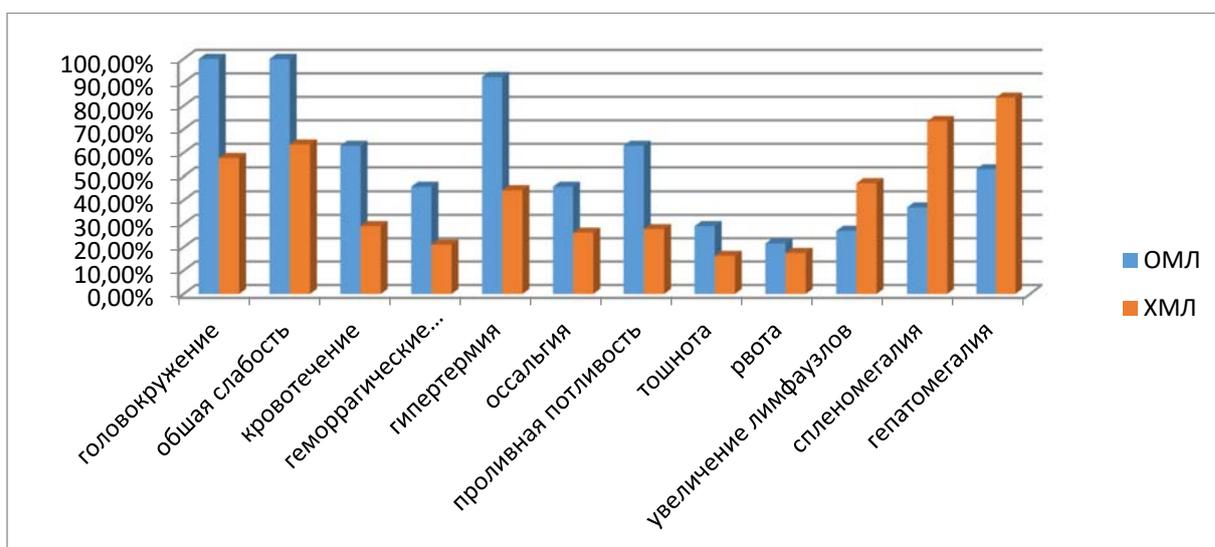
анемического (98,0% и 25,0%) и гиперпластического (33,0% и 23,0%), синдромов преобладали в 2 раза по отношению зимнего холодного периода (рисунок 3.3.1).



**Рисунок 3.3. 1. – Выраженность клинических синдромов пациентов у пациентов с лейкемией в зависимости от периода года**

Сопоставление клинических симптомов у пациентов с острым и хроническим миелоидным лейкозом показало также преобладание выраженности головокружения (100,0% и 57,8%), понижения артериального давления (91,6% и 46,2%), общей слабости (100,0% и 63,5%); кровотечения (63,0 % и 44,3%), геморрагических высыпаний (45,8% и 21,6%); гипертермии (92,3% и 44,3%), оссалгии (45,8% и 36,2%), проливной потливости (63,0% и 17,0%), тошноты (21,6% и 16,3%), рвоты (21,6% и 16,3%), увеличения лимфатических узлов (21,6% и 17,5%), тонзиллита (19,5% и 9,7%), спленомегалии (73,2% и 45,8%) и гепатомегалии (83,5% и 36,0%). Гиперпластический синдром (73,2% и 34,3%), был более выражен у пациентов с хронической лейкемией по отношению к пациентам с острой лейкемией.

Сопоставление основных клинических проявлений при острой и хронической лейкемии представлены на рисунке 3.3.2.



**Рисунок 3.3.2. - Основные клинические проявления при острой и хронической миелоидной лейкемии**

Таким образом, высокая температура тела и окружающей среды сопровождалась тяжелейшим течением лейкемии, и выраженными интоксикационным, гиперпластическим, геморрагическим и анемическим синдромами.

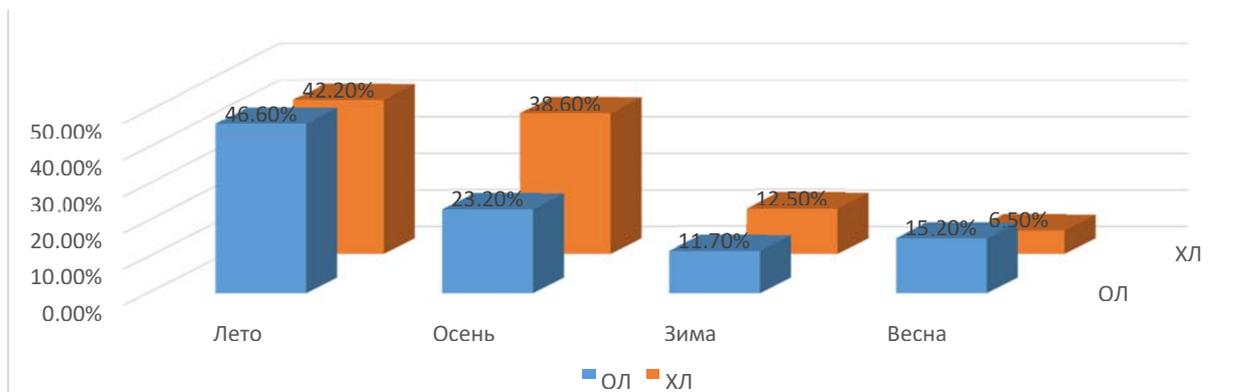
#### **3.4. Влияние сезона года на развитие кардиореспираторных осложнений у пациентов с лейкемией в условиях Республики Таджикистан**

Жаркий и сухой климат РТ затрудняет теплоотдачу, вызывает перегрев организма у пациентов с лейкемией, что проявляется серьезными висцеральными осложнениями в виде кардиореспираторных и диспепсических расстройств, метаболических сдвигов и водно-солевых нарушений.

В районе субтропиков РТ остаются неизученными структура и частота развития висцеральных осложнений у пациентов с РФЛ лейкоза в зависимости от времени года.

Всех больных с острой (n=873) и хронической (n=717) лейкемией разделили по временам года поступления: госпитализированные в летний

период года (п=407; 46,6% и п=303; 42,2%), осенью (п=230; 23,2% и п=277; 38,6%), зимой (п=103; 11,7% и п=90; 12,5%), весной (п=133; 15,2% и п=47; 6,5%) (рисунок 3.4.1.)



**Рисунок 3.4.1. - Пациенты с острой и хронической формой лейкемии, госпитализированные по временам года**

Частота госпитализированных пациентов с лейкемиями и рецидивами заболеваний в зависимости от времени года менялась. В летне-осенний период года увеличивалась частота госпитализированных пациентов с острой и хронической лейкемией (46,6% и 42,2%; 23,2% и 38,6%), тогда как в зимний (11,7% и 12,5%) и весенний период года (15,20% и 6,5%) уменьшалось количество, поступивших больных.

Больные с хронической лейкемией отличаются отягощенным коморбидным фоном по сравнению с больными с острой лейкемией. У пациентов с хронической лейкемией чаще, чем ОЛ соответственно имелись сопутствующие патологии: с хронический бронхит (41,4% и 33,5%); хроническая пневмония в 16,6% и 14,9% случаев, ХОБЛ в 13,3% и 6,7% случаев; в 27,7% и ИБС в 10,6% случаев, гипертоническая болезнь в 29,9% и 10,4% случаев; хронический пиелонефрит в 24,8% и 8,8% случаев; язвенная болезнь в 3,2% и 2,1% случаев с; ожирение в 1,5% и 10,1% случае (таблица 3.4.1).

**Таблица 3.4.1. - Состояние коморбидности у пациентов с лейкемией**

Сопутствующая патология	Группа больных				P
	ОЛ (n=873)		ХЛ (n=717)		
	абс.	%	абс.	%	
Хронический бронхит	293	33,6	297	41,4	<0,01
Хроническая пневмония	145	16,6	96	13,4	>0,05
ХОБЛ	59	6,8	78	10,9	<0,01
ИБС	93	10,7	199	27,8	<0,001
Гипертоническая болезнь	91	10,4	215	30,0	<0,001
Язвенная болезнь	19	2,2	23	3,2	>0,05
Хронический гепатит	23	2,6	56	7,8	<0,001
Хронический пиелонефрит	77	8,8	178	24,8	<0,001
МКБ	27	3,1	23	3,2	>0,05
Диффузно-токсический зоб	19	2,2	16	2,2	>0,05
Ожирение	89	10,2	11	1,5	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

Таким образом, у пациентов с хронической лейкемией обнаружено более значительное сочетание нескольких сопутствующих патологий в отличие от пациентов с ОЛ. Коморбидное состояние несомненно усугубляет течение острых и хронических лейкемий, особенно в летний жаркий период года.

Сезонные климатические условия РТ имеют существенное влияние на клиническое течение основных форм лейкемии. В летне-осенний период года увеличивалась частота госпитализированных пациентов с острой и хронической лейкемией, тогда как в зимний и весенний период года уменьшалось количество, поступивших больных.

В условиях жаркого климата общее состояние больных с острой и хронической лейкемиями ассоциированные гипертонической болезнью (10,4% и 30,0%), ожирением (10,2% и 1,5%) и ИБС, (10,7% и 27,8%) ухудшалось, особенно в пожилом и старческом возрастах.

В зимний холодный период года среди пациентов не было ни одного случая гипертонического криза, инфаркта миокарда и инсульта, в тоже время в жаркий период года были зарегистрированы сердечная недостаточность (29,9%), явления гипертонического криза (28,3%) и летальный исход (8,7%).

Превалирование летального исхода у пациентов с ХЛ, возможно связано с отягощенным коморбидным состоянием по отношению больных с острым течением лейкемии.

Со стороны органов дыхания у пациентов с острой и хронической лейкемиями встречались: крупозная пневмония (19,0% и 23,0%), интерстициальная пневмония (11,0% и 27,0%), экссудативный плеврит (15,0% и 43,0%), аспергеллез (7,0% и 13,0%), пневмоцистная пневмония (3,0% и 9,0%), туберкулёз легких (15,0% и 23,0%), хронический обструктивный бронхит (27,0% и 37,0%).

#### **Случай из практики.**

Больной Г., 1978 года рождения, житель района Сино, обратился в пульмонологическое отделение ГУ НМЦРТ в июне месяце 2017г в тяжёлом состоянии минуя приёмный покой с предварительным диагнозом: Бронхиальная астма, инфекционно-аллергическая астма, тяжёлое течение в стадии обострения. ДН II-III.

Жалобы при поступлении: на приступообразный кашель со скудной слизистой мокротой, одышку, озноб, сердцебиение, недомогание и общую слабость.

Начало заболевания связывает с купанием в бассейне. После чего, якобы, принимала холодные напитки.

Во время общего осмотра положение ортопное, акрацианоз, одышка в покое. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Аускультативно над лёгкими выслушиваются сухие свистящие хрипы по всей поверхности лёгких, справа в нижней доле прослушиваются крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушены, акцент 2-го тона над устьем легочной артерии. Живот мягкий, болезненный. Перкуторно край

печени выступает из-под реберной дуги на 2,5 см, болезненный. Симптом Патернацкого отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный.

В анализе крови только были определены: гемоглобин, лейкоциты и СОЭ. От сдачи развернутого анализа крови с тромбоцитами, проведения рентгенографии лёгких и госпитализации категорически родственники больного отказались.

В связи с наличием бронхоспастического синдрома был назначен Цефтриоксон по 1гх2 раза в день внутримышечно, раствор эуфиллина – 2,4%-10,0 + раствор натрия хлорида 0,9%-200,0+дексаметазон 8 мг внутривенно, амброксол по 1 таб. х 3 раза в день, таблетки монтелукаста по 10 мг на ночь.

После улучшения состояния больной был выписан домой с рекомендациями: Бекламетазон по 250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день, дыхательная гимнастика.

Спустя неделю общее состояние ухудшилось. Лечился по месту жительства. Вновь была назначена антибактериальная терапия – ципрофлоксацин по 100,0 х 2 раза в день внутривенно в течение 7 дней, проведена дезинтоксикационная и общеукрепляющая терапия. Несмотря на проведённую терапию общее состояние ухудшилось.

Пациент вновь в сопровождении родственников обратился в приёмный покой ГУ НМЦРТ. Жалобы на одышку, сердцебиение, потливость, боли в правом подреберье, периодическое повышение температуры тела до субфебрильных цифр, недомогание, озноб.

Проведено рентгенологическое исследование. На рентгенограмме обнаружена "Двухсторонняя бронхопневмония". Аускультативно на фоне резкого ослабления везикулярного дыхания справа прослушивались крепитирующие хрипы в средней и нижней долях.

Пациент был госпитализирован в пульмонологическое отделение и после комплексного обследования в развернутом анализе крови была

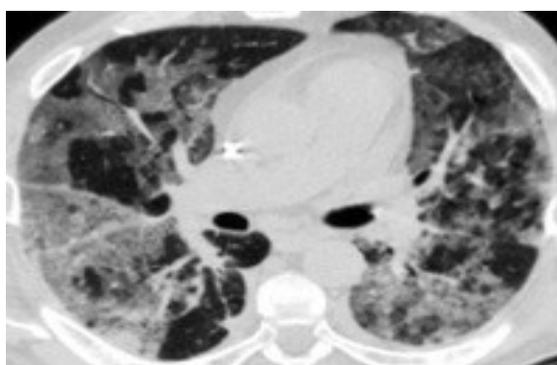
обнаружена анемия тяжёлой степени, тромбоцитопения и гиперлейкоцитоз. Проведена стеральная пункция. На миелограмме была обнаружена картина ОМЛ. На рентгенограмме – интерстициальная пневмония. Пациент был переведён в гематологическое отделение.

Этот случай из клиники показывает, что пациент в догоспитальном этапе не был полностью обследован и тяжесть состояния недооценена. В связи с этим он поступил в клинику уже в осложнённом варианте острого лейкоза. Сам по себе жаркий период года способствовал развитию инфекционных и неинфекционных осложнений острой лейкемии.

На рисунках (3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6, 3.4.7, 3.4.8, 3.4.9) рентгенограмм, КТВР, МРТ представлены картины интерстициальной и пневмоцистной пневмонии, аспергиллёза и туберкулёза лёгких, страдающих с различными формами лейкоза.



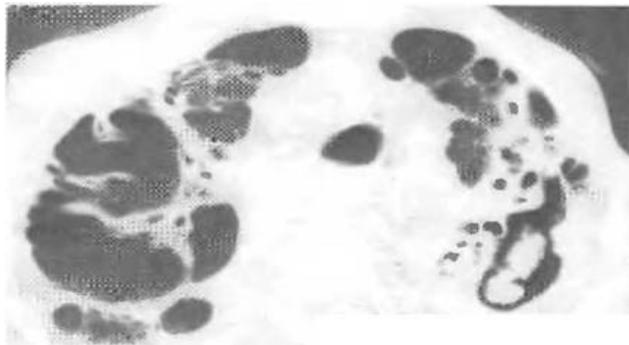
**Рисунок 3.4.2. - Картина осложненной интерстициальной пневмонии на рентгенограмме пациента Г., 1978 года рождения с ОМЛ**



**Рисунок 3.4.3. - Картина КТВР осложненной интерстициальной пневмонией у пациента А., 1978 года рождения с ОМЛ**



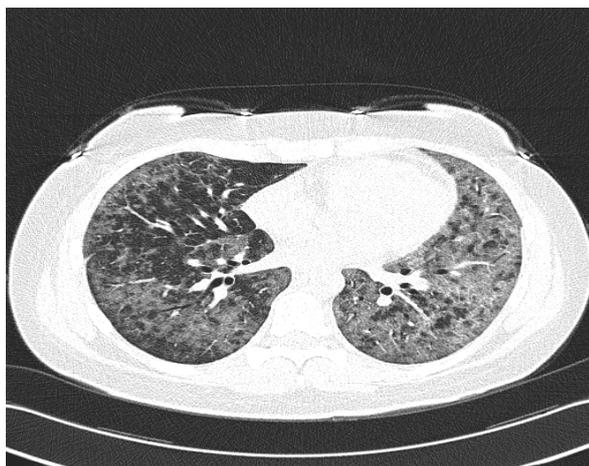
**Рисунок 3.4.4. - Аспаргеллез легких на рентгенограмме пациента Б., 1957 года рождения, страдающего ОЛЛ**



**Рисунок 3.4.5. - Картина аспаргеллёза лёгких на КТВР пациента Б., 1957 года рождения, страдающего ОЛЛ**



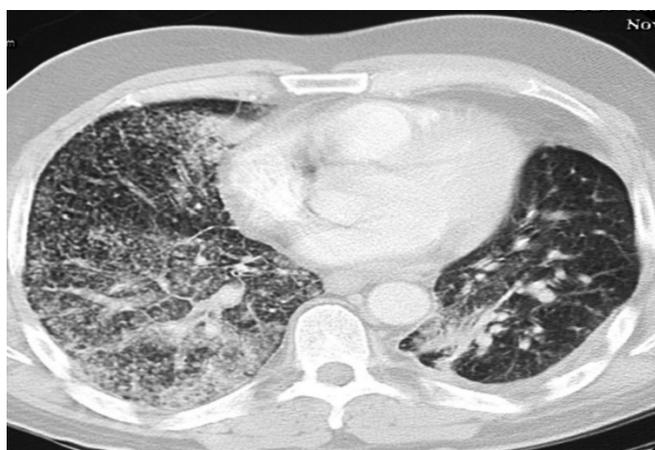
**Рисунок 3.4.6. - Пневмоцистная пневмония на рентгенограмме пациента Д., 1967 года рождения, страдающего ХЛЛ**



**Рисунок 3.4.7. - Пневмоцистная пневмония на рентгенограмме пациента Д., 1967 года рождения, страдающего ХЛЛ на КТВР**



**Рисунок 3.4.8. - Картина диссеминированного туберкулёза лёгких на рентгенограмме у пациента ХЛЛ, 1973 года рождения**



**Рисунок 3.4.9. - Картина диссеминированного туберкулёза лёгких на рентгенограмме у пациента ХЛЛ, 1973 года рождения**

Сравнительный анализ электрокардиографических исследований у пациентов с острой и хронической лейкемией показал, что наличие сопутствующих патологий, степень выраженности интоксикационного и анемического синдрома, несомненно, влияли на функциональные особенности ССС.

У пациентов с острой и хронической лейкемией (33,5% и 19,0%) развился токсический миокардит и экссудативный перикардит (27,0% и 13,0%). На электрокардиографии у этих пациентов была зарегистрирована синусовая тахикардия, снижение процессов реполяризации и амплитуды зубца Т (78,0%).

**Случай из клиники.** Пациентка Р., 1967 года рождения, жительница Бохтарского района обратилась в приёмный покой Кардиологического центра с жалобами на одышку, боли в области сердца, сердцебиение, отёки на нижних конечностях, тяжесть в правом и левом подреберье. После осмотра кардиолога и дообследования больной был госпитализирован в отделение ИБС с диагнозом: ИБС. Диффузный кардиосклероз. Атеросклероз аорты и сосудов головного мозга. Экссудативный перикардит. НК II стадии.

В общем анализе крови была обнаружена анемия средней степени тяжести, и лейкоцитоз до 13000, СОЭ – 47 мм/ч.

Проведена ЭхоКГ, где наблюдалась картина экссудативного перикардита.

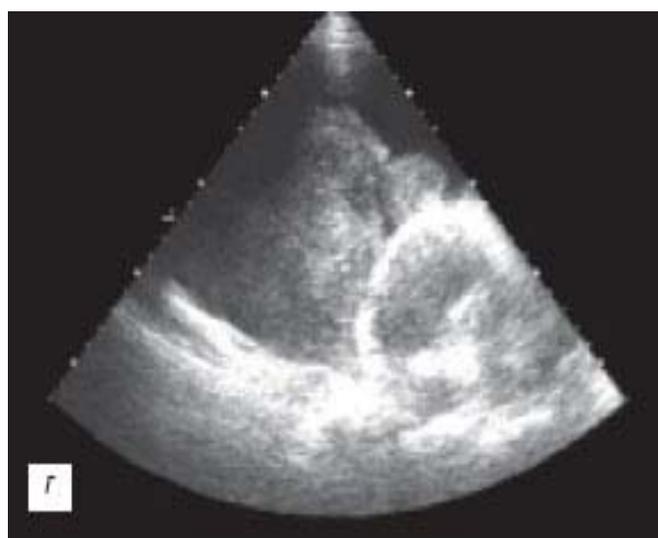
После проведенной соответствующей терапии в динамике самочувствие больной не улучшалось. Из-за наличия анемии средней степени тяжести пациентка была проконсультирована гематологом и было рекомендовано перевести в гематологическое отделение, где после стеральной пункции в миелограмме обнаружена картина ОМЛ.

На рентгенограмме визуализировалась картина экссудативного перикардита (рисунок 3.4.10.).



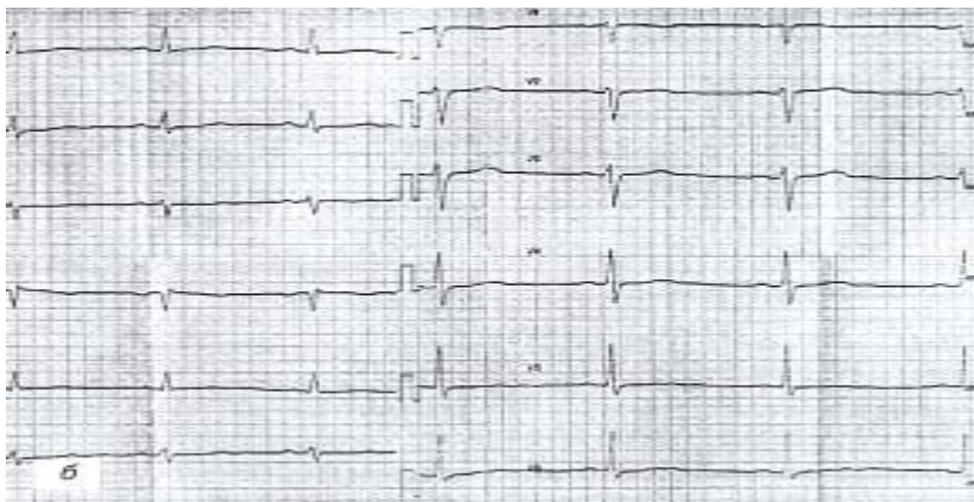
**Рисунок 3.4.10. - Картина экссудативного перикардита на рентгенограмме пациента Р., с ОМЛ, 1967 года рождения**

Как видно, на рентгенограмме (рисунок 3.4.10) размеры сердца увеличены, дуги сердца сглажены, верхушка закруглена, сосудистый пучок расширен. Определяется выпот в полости перикарда за левым желудочком.

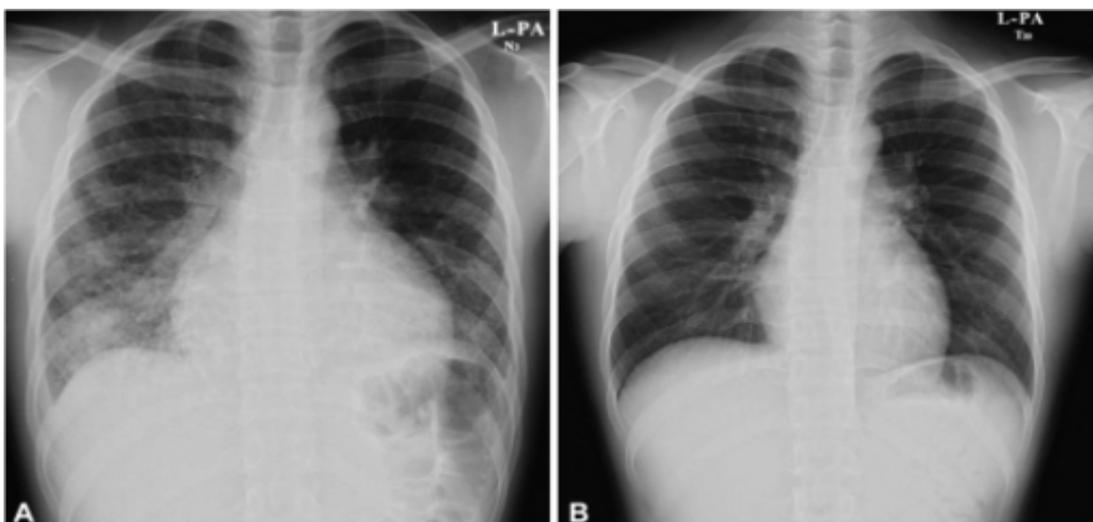


**Рисунок 3.4.11. - Картина экссудативного перикардита на ЭхоКГ пациента с ОМЛ, 1967 года рождения**

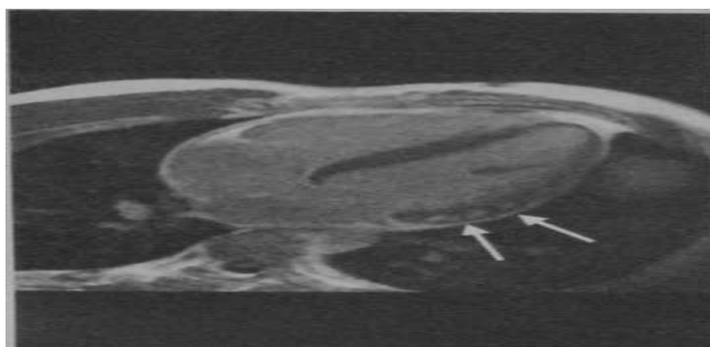
На ЭхоКГ визуализируется наличие свободной жидкости в полости перикарда и утолщение листков перикарда (рисунок 3.4.11.). На ЭКГ у пациента с экссудативным перикардитом обнаружены неспецифические признаки в виде снижения вольтажа комплексов QRS во всех отведениях, перегрузка в обеих предсердиях (рисунок 3.4.12.).



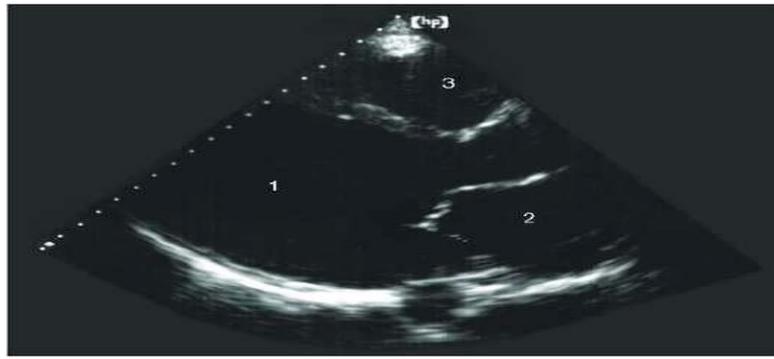
**Рис. 3.4.12. - Картина экссудативного перикардита на ЭКГ у пациента с  
ОМЛ, 1957 года рождения**



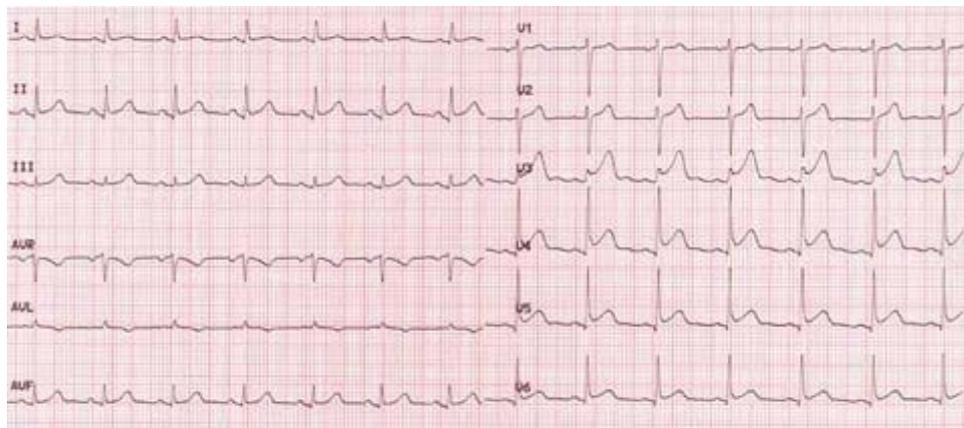
**Рисунок 3.4.13. - Картина токсического миокардита пациента Ж., 1969  
года рождения страдающего ХЛЛ**



**Рисунок 3.4.14. - Картина токсического миокардита на МРТ пациента  
Ж., 1969 года рождения страдающего ХЛЛ**



**Рисунок 3.4.15. - Картина токсического миокардита на ЭхоКГ пациента Ж., 1969 года рождения страдающего ХЛЛ**



**Рисунок 3.4.16. - Картина токсического миокардита на ЭхоКГ у пациента Ж., 1969 года рождения страдающего ХЛЛ**

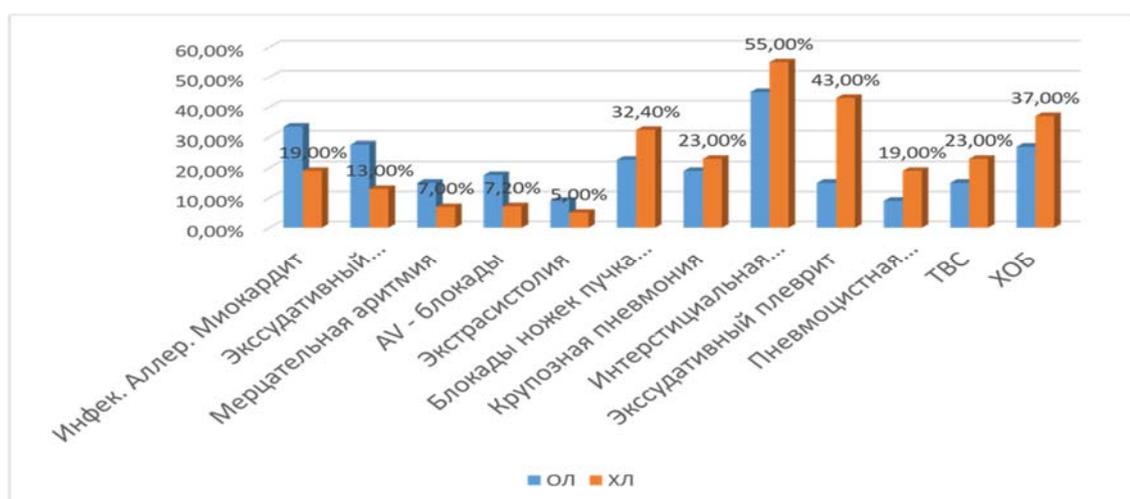
Сравнительный анализ электрокардиографических результатов у пациентов с острой и хронической лейкемией показал, что наличие сопутствующих патологий, степень выраженности интоксикационного и анемического синдрома, несомненно влияли на функциональные особенности ССС.

У пациентов с острой и хронической лейкемией (33,5% и 19,0%) развился токсический миокардит и экссудативный перикардит (27,0% и 13,0%). На электрокардиографии у этих пациентов была зарегистрирована синусовая тахикардия, снижение процессов реполяризации и амплитуды зубца Т (78,0%).

В 33,0% случаев зубец Т был отрицательным и в 23,0% случаев - высоким. В грудных отведениях (V2—4) сегмента ST в 9,0% случаев был приподнят кверху и смещен книзу - 6,0% случаев.

У больных с острой и хронической лейкемией (20,4% и 28,3%) на электрокардиограмме были зарегистрированы признаки перегрузки правых отделов сердца (22,7%) и блокады по правой ножке пучка Гиса (32,4%). 4

У больных с острой лейкемией на ЭКГ в 3,5 раза чаще отмечалась экстрасистолия (11,2% и 3,2%), 2,4 раза больше атриовентрикулярные блокады (17,6% и 7,2%) и 2 раза чаще мерцательная аритмия (15,0% и 7,2%) относительно больных с хронической лейкемией (рисунок 3.4.17.).



**Рисунок 3.4.17. - Поражение кардиореспираторной системы у пациентов с острой и хронической лейкемией**

С другой стороны, в результате синдрома лизиса опухоли в крови обнаружена гиперкалиемия. Пациенты в этом случае жаловались одышку, общую слабость, недомогание, мышечную слабость. На ЭКГ появились высокие Т-волны, увеличение интервала QRS, увеличение интервала P-R.

На эхокардиографии у пациентов с миокардитом (32,5%) выявлена дилатация полостей предсердий и желудочков с одновременным истончением их стенок, снижение сократительной способности миокарда,

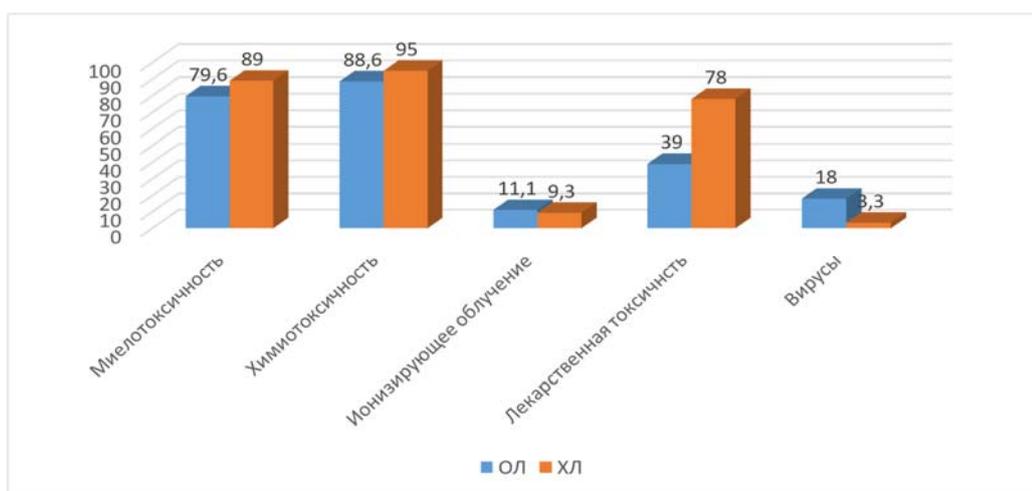
диастолическая дисфункция мышечной ткани, снижение выброса левого желудочка.

Таким образом, у пациентов лейкемией в жаркий период года по сравнению с зимним наиболее частыми кардиореспираторными осложнениями явились: экссудативный плеврит, интерстициальная пневмония, инфекционно-аллергический миокардит, экссудативный перикардит. Жаркий период года несомненно усугубляет течение лейкемии. Сравнительный анализ основных клинических синдромов у пациентов с острой и хронической лейкемией показал, что при острых лейкемиях в основном преобладали анемический, геморрагический и интоксикационные синдромы, тогда как у больных хроническими лейкемиями в терминальной стадии заболевания гиперпластический и иммунодефицитный синдромы играли главенствующую.

### **3.5. Состояние пищеварительной системы при лейкемии**

В жаркий период года наблюдались выраженные расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, понос).

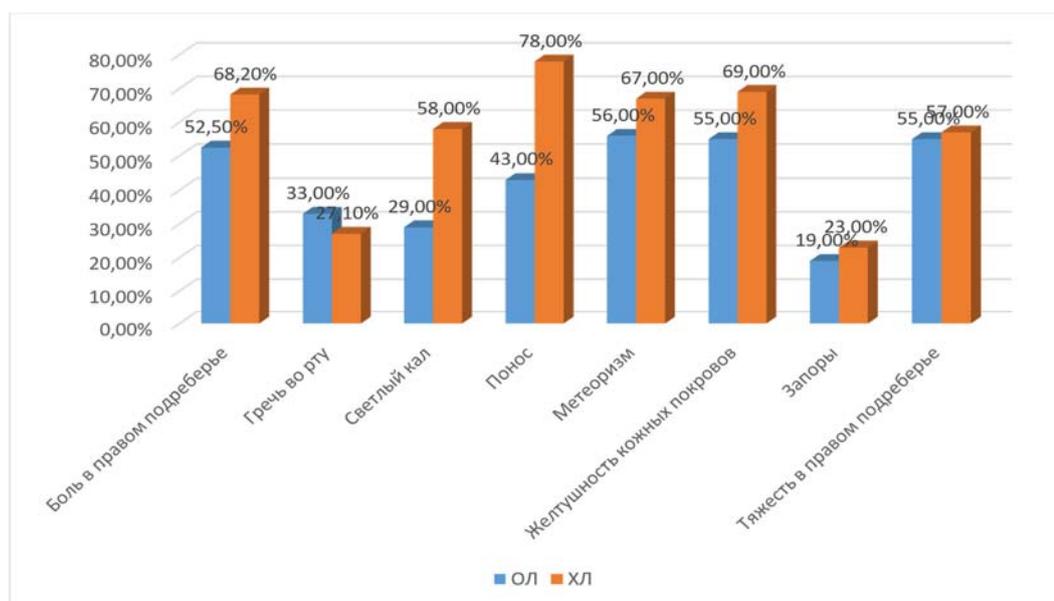
На момент диагностики острого лейкоза спленомегалия и гепатомегалия выявлялись чаще у больных ОЛ (33,0% и 45,0%), в сравнении с больными ХЛ (78,5% и 89,0%). С другой стороны, поражение органов пищеварения при острой и хронической лейкемии обусловлено токсическим влиянием одновременно несколько провоцирующих факторов (миелотоксичности самой опухоли (79,6% и 89,0%) и химиотерапии (88,6% и 95,0%), ионизирующего облучения (11,1% и 9,3), вирусемией (18,0% и 27,0%) и %) и токсическим действием лекарственных препаратов (2,1% и 3,2%) (рисунок 3.5.1.).



**Рисунок 3.5.1. - Возможные провоцирующие факторы риска поражающие органы пищеварения при острой и хронической лейкемии**

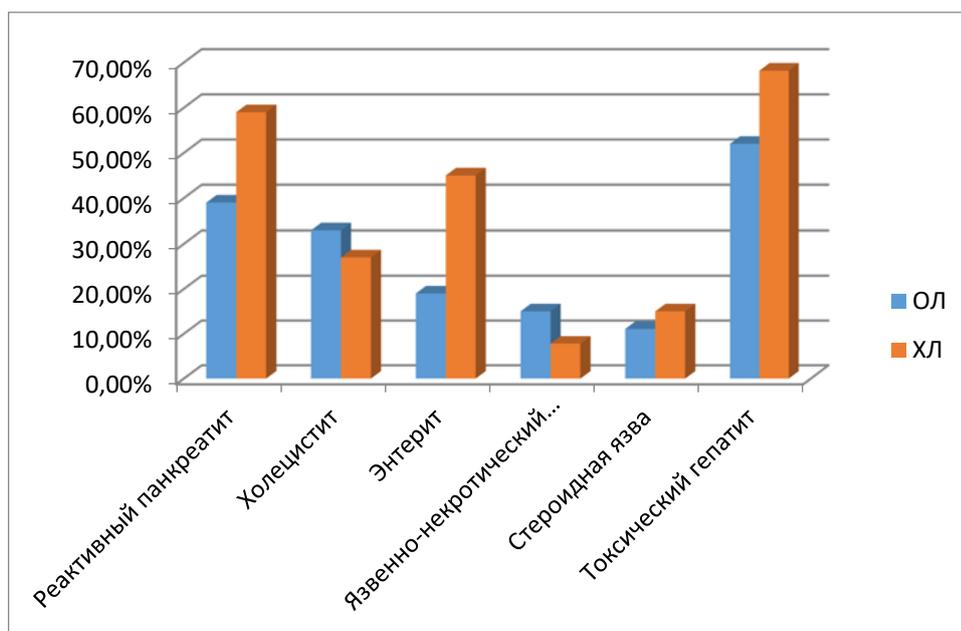
В летний жаркий период года увеличилось количество возбудителей кишечных инфекций (дизентерия, сальмонеллёз, гастроэнтериты, вызванные стафилококками, стрептококками), что способствовало присоединению диарейного синдрома (19,0% и 25,0%).

Пациенты с лейкемией жаловались на горечь во рту (33,0% и 27,6%), тошноту (56,0% и 39,0%), рвоту (38,0% и 27,0%), боли в правом подреберье (52,5% и 68,2%), светлый кал (10,0% и 27,0%) (рисунок 3.5.2.).



**Рисунок 3.5.2. - Клинические проявления поражений пищеварительной системы у пациентов с острой и хронической лейкемией в жаркий период года**

Клиническими проявлениями поражения пищеварительной системы проявлялись в виде: токсического гепатита (52,5% и 68,2), холецистита (33,1% и 27,6), реактивного панкреатита (20,3% и 29,1), стероидной язвы (11,1% и 12,1) и язвенно-некротического стоматита (5,1% и 7,8) (рисунок 3.5.3.).



**Рисунок 3.5.3. - Поражение органов пищеварения у пациентов с острой и хронической лейкемией**

Таким образом, расстройства функции желудочно-кишечного тракта у пациентов лейкемией не только связано с лейкозной инфильтрацией и токсическим влиянием ПХТ, но и жарким периодом года.

#### **Случай из клиники.**

Пациентка Б.С. 1959 года рождения, жительница района Рудаки обратилась в пульмонологическое отделение НМЦ РТ в июле месяце 1917 года.

Жалобы: на повышение температуры тела до 39-40°C, снижение аппетита, тошноту, жидкий стул, появление геморрагических высыпаний на коже живота и рук, головные боли, прогрессирующую слабость,

утомляемость, потерю веса. Из *anamnesis morbi* выяснилось, что больным себя считает в течение 3 месяцев, когда впервые появились боли вокруг пупка, жидкий стул, повышение температуры тела и ночной пот. Лечилась амбулаторно по месту жительства с диагнозом: «Острый энтероколит». Посев кала на патогенную флору (диз. группа и тифопаратифозная группа) с определением чувствительности к антибиотикам был отрицательным. Полученные лекарственные препараты не помнит. Через некоторое время боли вокруг пупка усилились.

Обратилась к семейному врачу и к абдоминальному хирургу. Лечилась антибиотиками, общеукрепляющими препаратами. В амбулаторных условиях получала массаж и физиопроцедуры. После чего на коже живота появились геморрагические высыпания. В гемограмме: эритроциты –  $2,5 \times 10^{10}$ , Hb – 85 г/л, цветной показатель – 0,8; ретикулоциты – 0,6; тромбоциты – 56 тыс., лейкоциты –  $25,0 \times 10^9$ ; сегментоядерные нейтрофилы – 3; лимфоциты – 85, моноциты – 3; бластные клетки до 55,0%, нормоциты 1:100; СОЭ-67 мм/час. При повторном взятии крови было выявлено наличие бластных клеток до 80%.

Пациентка была госпитализирована в гематологическое отделение ГУ НМЦ РТ 20.02.17 года с предварительным диагнозом; Острый лейкоз. Первая атака.

Объективно больная астенического телосложения. Цвет кожи и слизистых оболочек – бледный. Периферические лимфоузлы не пальпировались. Отёков нет. В легких выслушивались единичные сухие хрипы.

Аускультативно тоны сердца были приглушены, ритмичные. АД 115/75 мм/рт.ст. Пульс 103 ударов в минуту. Живот мягкий и безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание свободное и безболезненное.

В миелограмме - обнаружена картина острого миелобластного лейкоза. Диагноз; Острый миелобластный лейкоз. Первая атака.

Проводилась базисная и сопроводительная терапия. После проведённой терапии у больной снизилась температура тела, нормализовался стул.

Таким образом, представленный случай из практики показывает, что пациентка в догоспитальном этапе лечилась под маской абдоминальных расстройств. Не обоснованное проведение физиопроцедур привело к ухудшению состояния и усугублению течения лейкемии.

### **3.6. Особенности поражения почек при лейкемии**

Поражение почек при лейкемии наблюдается при терминальной стадии заболевания на этапах химиотерапии (ХТ) и характеризуется двусторонней лейкозной диффузной инфильтрацией, сопровождающийся почечной недостаточностью и нефротическим синдромом (НС) с развитием анурии. Пальпаторно выявляется увеличение почек, в общем анализе мочи выявляют макрогематурию.

Результаты нашего исследования показали, что поражение почек в основном было связано с специфической лейкозной инфильтрацией, вирусной инфекцией и медикаментозной терапией. В жаркий период года ухудшение состояния наблюдалось в основном у пациентов с выраженным нефротическим синдромом, сопровождающийся с артериальной гипертензией и массивными отёками. На фоне основных клинических симптомов лейкемии пациенты жаловались на выраженную одышку, периодические боли в поясничной области (78,0% и 43,0%%), уменьшение количества выделяемой мочи (25,0% и 45,0%), никтурию (13,7% и 9,2%). Положительный симптом Пастернацкого определялась в 9,8% и 8,7% случаев.

В общем анализе мочи обнаружена протеинурия и макрогематурия у 53,2% и 46,7% пациентов с ОЛ и ХЛ.

Симптомы поражения почек на наш взгляд обусловлены в результате проведённой терапии, так как в ток крови выбрасывались продукты

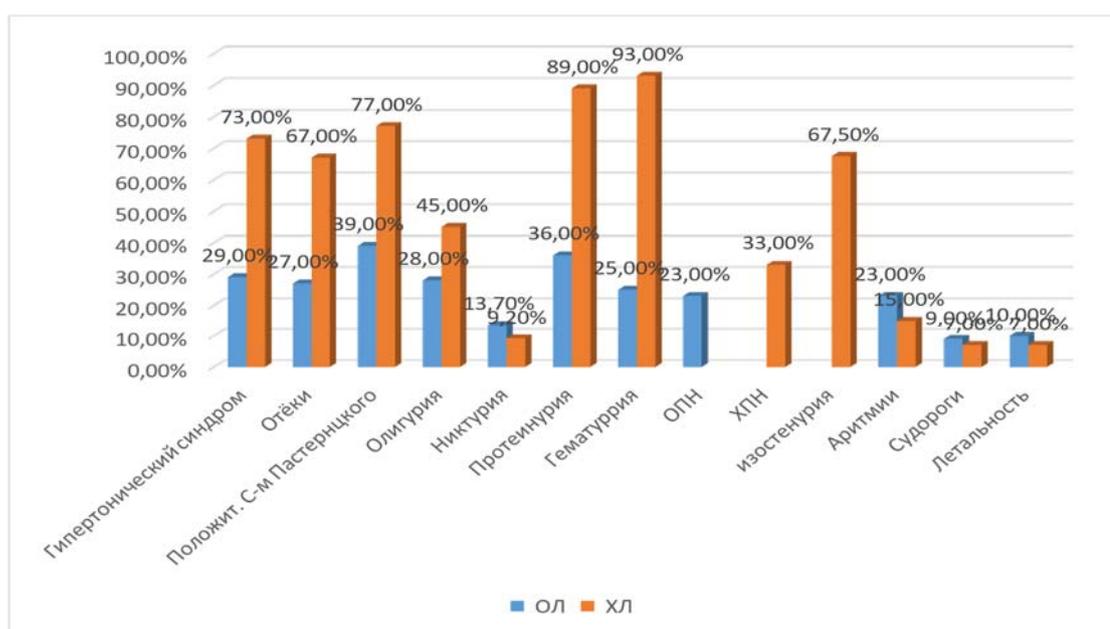
разрушения опухолевых клеток, вследствие чего нарастали гиперурикемия, гипокальциемия гиперкалиемия, гиперфосфатемия.

Гиперурикемия отмечалась в 52,5% случаев до начала ХТ и прогрессивно возрастала при комбинированной терапии. У этих категорий лиц в 45,7% случаев обнаружено формирование уролитиаза и наличие макрогематурии.

В 46,8% случаев обнаружена гиперфосфатемия, сопровождающаяся отложением кристаллов фосфата кальция почках. В жаркий период года электролитные нарушения привели к прогрессированию токсических эффектов ХТ (67,0% и 33,0%), развитию ОПН (23,0% и 33,0%), аритмии (23,0% и 15,0%), судорожного синдрома (9,0% и 7,0%), полиорганной недостаточности вплоть до летального случая (10,0% и 7,0%).

При УЗИ почек определялась деформация чашечно-лоханочной системы. нарушение соотношения толщины почечной паренхимы обнаружены у 56,0% и 77,0%.

У 67,5% случаев у обследованных пациентов обнаружена гипостенурия с тенденцией к никтурии (рисунок 3.6.1.).



**Рисунок 3.6.1. – Клинико-лабораторные проявления поражение почек у больных острой и хронической лейкемией**

Таким образом, лейкозная инфильтрация внутренних органов, полиорганные поражения и выраженный синдром общей интоксикации, синдром лизиса опухоли с последующим формированием гиперурекемии, гиперфосфатемии, токсическое влияние химиотерапии определяют закономерную реакцию со стороны почек.

### **3.7. Психоневрологические нарушения у пациентов с лейкозией**

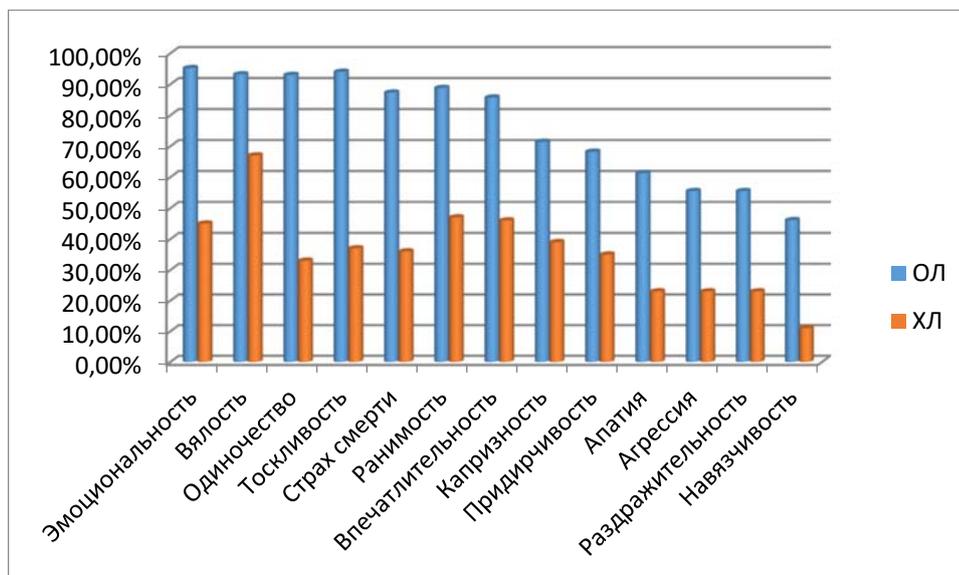
Психоневрологические нарушения при лейкозии развиваются в терминальной стадии заболевания и очень мало отражены в литературе. В основном психоневрологические расстройства связаны с лейкоцитарной инфильтрацией, тяжелой степенью анемии, геморрагическим синдромом, миело и нейротоксичностью ПХТ.

Исследование психического статуса при аномальной жаре показало, что пациенты у пациентов с ОЛ эмоциональная неустойчивость (95,2% и 45,0%), вялость (93,6% и 67,0%), чувство одиночества (93,6% и 33,0%), тоскливость (93,5% и 37,0%), страх смерти (87,3% и 36,0%), лёгкая ранимость (88,8% и 47,0%) впечатлительность (85,7% и 46,0%), капризность (71,4% и 39,0%), придирчивость (68,2% и 35,0%), апатия (61,9% и 23,0%), агрессивность (55,5% и 23,0%), повышенная раздражительность (55,5% и 23,0%), возникновение навязчивых мыслей (46,0% и 11,0%) были более выражены по сравнению с ХЛ (рисунок 3.7.1).

Личностная тревожность по тесту Спилбергера и по шкале депрессии Бека у больных ОЛ по сравнению ХЛ была достоверно выше ( $33,3 \pm 0,77$  и  $23,6 \pm 1,33$ ;  $45,6 \pm 0,73$ ) ( $p < 0,001$ ).

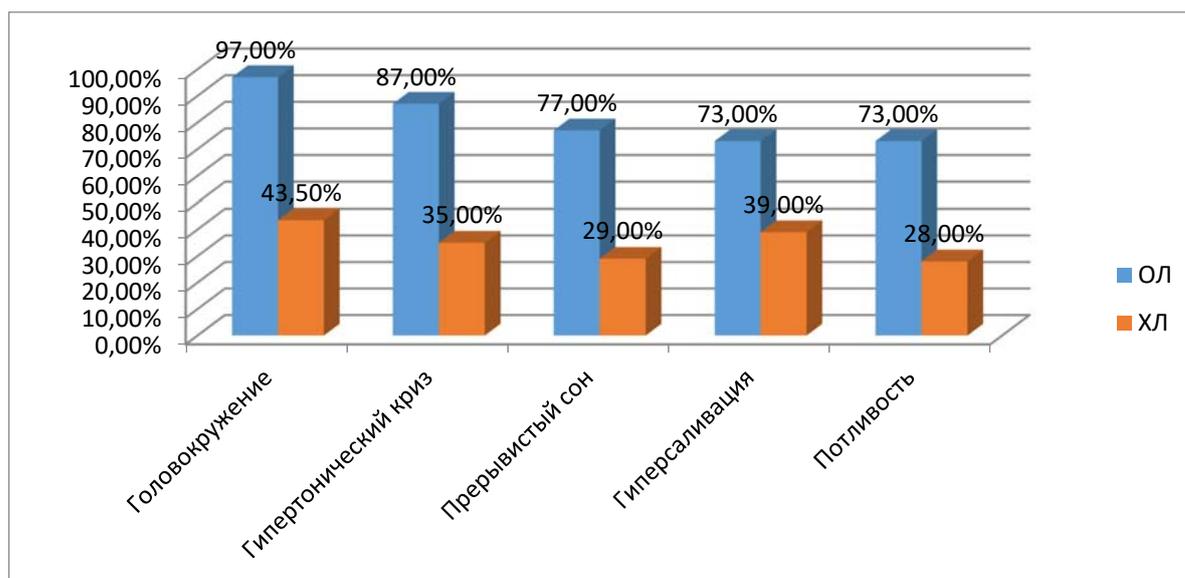
По «Шкале жизненных событий» Холмса и Рея у больных ОЛ средний показатель достоверно был выше по отношению контрольной группы -  $109 \pm 15,7$  балла ( $p < 0,01$ ).

Для больных ОЛ было характерно повышение личностного профиля СМОЛ по 1, 2, 3, 6, 7 и 8 шкалам, отражающее повышенную раздражительность, нарушение межличностных контактов и внутреннее напряжение.



**Рисунок 3.7.1. – Психоневрологические нарушения у больных с острой и хронической лейкемией**

Вегетативные нарушения у пациентов с острой и хронической лейкемией проявлялись в виде головокружения (97,0% и 43,0%), тахикардии (96% и 56,0%), гипертонического криза (87,0 и 35,0%%), прерывистого сна (77,0% и 29,0%), склонностью к гиперсаливации (73,0% и 39,0%), потливости (73,0% и 28,0%) (Рисунок 3.7.2.).



**Рисунок 3.7.2. - Состояние вегетативного статуса у пациентов с острой и хронической лейкемией**

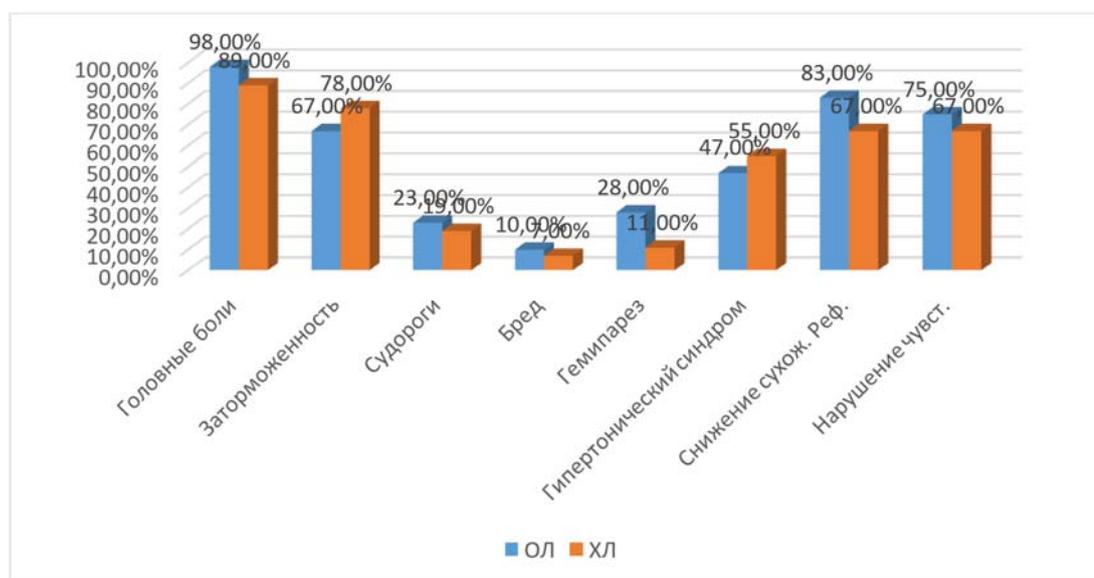
Вегетативные нарушения проявлялись в виде головокружения (97,0%), тахикардии (96%), гипертонического криза (87,0%), прерывистого сна (77,0%), склонностью к гиперсаливации (73,0%), потливости (73,0%) и диареи (33,0%), чередующейся запорами (77,0%) (Рисунок 3.7.2.).

Из 478 больных с ОЛЛ в жаркий летний сезон (177 чел.; 37,0%) НЛ развилась в 5 раз больше, чем в зимний период года (37 чел.; 7,7%).

Следует отметить, что в аномальный жаркий период года у пациентов с нейролейкемией самочувствие резко ухудшалось, возможно, это связано, прежде всего, с коморбидным состоянием, внезапными циркадными различиями температуры.

Больных с нейролейкемией в жаркий период года беспокоили сильные головные боли (98,0% и 89,0%), тошнота (43,0% и 56,0%), рвота (40,0% и 39,0%), бредовые явления (3,0% и 7,0%), судороги (23,0% и 19,0%), гемипарезы (28,0% и 11,0%), гипертония (47,0% и 55,0%) снижение сухожильных рефлексов (83,0% и 67,0%) (рисунок 3.7.3.).

У пациентов острой лейкемией, осложнённой нейролейкемией в цереброспинальной жидкости было обнаружено снижение уровня глюкозы ( $2,7 \pm 0,03$ ) и повышение клеточных элементов ( $2573,0 \pm 57,0$ ), за счёт бластных клеток.



**Рисунок 3.7.3. - Клинические проявления нейролейкемии у пациентов с острой и хронической формой лейкемии**

Таким образом, у больных с лейкемией в жаркий период года развившаяся нейролейкемия сопровождается наиболее высокой частотой психовегетативных и неврологических расстройств. Своевременная диагностика ранних гематологических, психовегетативных и неврологических расстройств у пациентов с ОЛ позволяет предотвратить грозные осложнения нейролейкемии и предотвратить летальность.

### **3.8. Состояние гемокоагуляционных показателей у пациентов с различными формами лейкоза в различные периоды года**

Выраженность нарушений со стороны гема - коагуляционных нарушений были связаны не только от тяжести течения, степени воспалительного процесса, но и от периода года.

Сравнительная оценка показателей гемограммы у пациентов с ОЛ в зависимости от сезона года представлена в таблице 3.8.1.

Сопоставление показателей гемограммы у пациентов с ОЛ в зависимости от сезона года показало, что среднее количество лейкоцитов в крови у пациентов с ОЛ в жаркий летний период года было достоверно выше, чем у больных ОЛ в холодный период года ( $p < 0,001$ ). У пациентов с ОЛ в летний и зимний период года отмечались также различия в количестве палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов (таблица 3.8.1).

В жаркий период года у пациентов с ОЛ достоверно выше оказался уровень бластемии и бластоза по отношению к больным в холодный зимний период года ( $p < 0,001$ ).

Уровень гемоглобина, лимфоцитов, тромбоцитов у пациентов с ОЛ в летний жаркий период года был достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), чем в холодный зимний период года, тогда как уровень гематокрита в летний период года был выше по отношению к зимнему периоду года.

**Таблица 3.8.1. - Сравнительная оценка показателей гемограммы у пациентов с ОМЛ в зависимости от сезона года**

Показатели	Здоровые (n= 100)	Период года ОЛ		Н-критерий Крускала- Уоллиса
		Лето (n=407)	Зима (n=103)	
Эритроциты ( $\times 10^{12}$ )	4,7 $\pm$ 0,6	1,617 $\pm$ 0,07 $p_1 < 0,001$	2,543 $\pm$ 0,032 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Гемоглобин (г/л)	150,0 $\pm$ 9,5	43,0 $\pm$ 3,6 $p_1 < 0,001$	63,6 $\pm$ 5,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Гематокрит (%)	41,3 $\pm$ 3,2	29,9 $\pm$ 3,5 $p_1 < 0,001$	10,9 $\pm$ 1,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Ретикулоциты (%)	1,0 $\pm$ 0,1	0,28 $\pm$ 0,06 $p_1 < 0,001$	0,27 $\pm$ 0,04 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	<0,001
Тромбоциты ( $\times 10^3$ )	253,4 $\pm$ 16,7	43,52 $\pm$ 3,14 $p_1 < 0,001$	90,2 $\pm$ 10,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Лейкоциты ( $\times 10^9$ )	6,3 $\pm$ 0,8	25,0 $\pm$ 2,9 $p_1 < 0,001$	13,5 $\pm$ 1,6 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
П/я (%)	4,0 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,02 $p_1 < 0,001$	2,0 $\pm$ 0,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
С/я (%)	63,8 $\pm$ 3,5	2,011 $\pm$ 0,001 $p_1 < 0,001$	1,800 $\pm$ 0,012 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Лимфоциты (%)	24,7 $\pm$ 3,7	13,43 $\pm$ 0,03 $p_1 < 0,001$	8,3 $\pm$ 0,03 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Моноциты (%)	3,6 $\pm$ 0,6	1,35 $\pm$ 0,09 $p_1 < 0,001$	1,39 $\pm$ 0,07 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	<0,001
СОЭ (мм/ч)	10,8 $\pm$ 0,7	55,0 $\pm$ 4,8 $p_1 < 0,001$	35,7 $\pm$ 3,6 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001

Примечание:  $p_1$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе здоровых лица;  $p_{2-3}$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе больных ОЛ в летний период года (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, по ходу научного исследования нами выявлено, что высокая температура окружающей среды, несомненно, влияет на состояние гематологических показателей. В условиях жаркой погоды у пациентов с лейкемией, сопровождавшейся высоким интоксикационным синдромом, повышением температуры тела до гиперпиретических цифр, проливным потом и поносом наблюдались выраженные нарушения в гемограмме в виде: повышения гематокрита и развития тяжёлой степени анемии.

### **3.9. Особенности электролитных нарушений у пациентов с лейкемией в условиях жаркого климата Республики Таджикистан**

Потеря значительного количества жидкости из организма при лейкемии происходит при частой рвоте, диарее, полиурии и в результате длительного повышения температуры тела, что в свою очередь сопровождается расстройством физиологических функций органов и систем.

Повышенная потливость и гипертермия тела при высокой температуре окружающей среды также приводит к значительной потере жидкости из организма.

Клинико-лабораторные особенности водно-электролитных нарушений у пациентов с лейкемией определяются уменьшением массы тела больного, наличием жажды, гипосаливацией, сухостью кожи, слизистых, языка, подмышечных и паховых областей, снижением тургора тканей, снижением тонуса глазных яблок и удельного веса мочи, КЩС крови, величиной гематокрита, содержанием натрия, калия и др.) (таблица 3.9.1).

**Таблица 3.9.1. - Клинические признаки нарушений водно-солевого обмена**

Признаки дегидратации организма	Пациенты с лейкоемией n=873															
	Лето				Осень				Зима				Весна			
	P1		P2		P3		P4		P3		P4		P4			
	ОЛ n=407	ХЛ n=303	ОЛ n=230	ХЛ n=277	ОЛ n=103	ХЛ n=103	ОЛ n=133	ХЛ n=47	ОЛ n=103	ХЛ n=103	ОЛ n=133	ХЛ n=47	ОЛ n=133	ХЛ n=47		
Признаки интоксикации и обезвоживания организма																
Сухая кожа	403	99,0	155	51,1	105	45,6	155	56,0	33	32,0	27	26,2	15	11,2	3	6,3
Жажда	403	99,0	153	50,4	108	47,0	125	45,1	27	26,2	23	22,3	16	12,0	15	32,0
Гипотония	333	82,0	123	40,5	107	46,5	198	71,4	36	35,0	33	32,0	37	36,0	10	21,2
Гипосаливация	277	68,0	153	50,4	107	46,5	156	56,3	11	10,6	19	18,4	-	-	13	27,6
тургора кожи	407	100,0	153	50,4	103	44,7	156	56,3	27	26,2	17	16,5	23	22,3	8	17,0
гематокрита	398	97,7	278	91,7	199	86,5	221	80,0	17	16,5	5	4,8	11	10,6	7	15,0
Признаки гипокалиемии																
Сонливость	155	38,0	99	32,6	67	29,1	98	35,3	25	24,2	17	16,5	25	24,2	7	15,0
Парестезия	303	74,4	87	28,7	177	77,0	78	28,1	19	18,4	19	18,4	21	20,3	3	6,3
Дрожание конеч.	333	82,0	78	25,4	189	82,1	77	28,0	18	17,4	23	22,3	63	47,3	15	32,0
Мышеч. Боли	278	68,3	207	68,3	209	90,8	87	31,4	10	9,7	33	32,0	57	55,3	15	32,0
Аритмия	203	49,8	189	62,3	123	53,4	67	24,1	9	8,7	19	18,4	55	53,3	6	12,7
Уплощ. зуб. Т, изм. ампл. зубца U, сегмента ST	199	49,0	111	36,6	98	42,6	98	35,3	7	6,7	23	22,4	73	55,0	11	23,4
Признаки гипонатриемии																
Тошнота	378	92,8	67	22,1	65	28,2	95	34,2	23	22,3	23	22,3	20	15,0	11	23,4
Рвота	230	56,5	59	19,4	156	68,0	73	26,3	15	14,5	10	9,7	5	3,7	11	23,4
Судороги	23	5,6	29	9,5	19	8,2	63	22,7	-	-	-	-	-	-	-	-

**Примечание:** p<sub>1-3</sub> – статистическая значимость различий показателей в группе больных ОЛ и ХЛ в летний и зимний период года при P<0,001; p<sub>2-4</sub> – статистическая значимость различия показателей в группе больных ОЛ и ХЛ между осенне-весенним периодом года (по U-критерию Манна-Уитни)

В минеральном составе сыворотки крови (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>) в жаркий период года у больных с тяжёлой формой лейкоемии, отмечались существенные различия по сравнению с зимним периодом года. В жаркий летний период года значительно усилилась потеря минеральных элементов в крови (таблица 3.9.2).

**Таблица 3.9.2. - Концентрация минеральных элементов крови у пациентов с лейкемией в зависимости от времени года**

Мин. соли ммол/л	Здоровые (n=100)	Пациенты с лейкемией n=873							
		Лето		Осень		Зима		Весна	
		ОЛ (n=407)	ХЛ (n=303)	ОЛ (n=230)	ХЛ (n=277)	ОЛ (n=103)	ХЛ (n=90)	ОЛ (n=133)	ХЛ (n=47)
К	3,5±0,5	2,3±0,13*	2,5±0,3*	2,1±0,1*	3,1±0,1	3,3±0,03	3,3±0,03	2,9±0,1*	2,9±0,13*
Na	137,0±13,0	105,0±8,3*	113,0±8,7*	116,0±9,3*	120,0±10,6*	135±10,5	130,0±10,8	117,0±9,3*	110,0±9,7*
Mg	0,87±0,25	0,67±0,20*	0,75±0,05*	0,67±0,28*	0,73±0,05*	0,77±0,03	0,87±0,3	0,80±0,04	0,83±0,05

Примечание: \*p<0,05 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно в таблице 3.9.2 у пациентов острой и хронической лейкемией в летне-осенний период гораздо больше происходит потеря минеральных солей по отношению зимний и осенний периоды, что необходимо своевременная коррекция имеющихся потер.

Таким образом, своевременная коррекция водно-солевого баланса в жаркий период года у пациентов с острой и хронической лейкемией можно может улучшить общее состояние, восстанавливать метаболизм веществ, предотвращая последующие патологические реакции.

#### **Глава 4. Разработка мероприятий по коррекции нарушений электролитного обмена у пациентов с лейкоемией в условиях жаркого климата Республики Таджикистан**

В представленных рекомендациях ВОЗ указано, что при всех соматических заболеваниях в период аномальной жары имеется утяжеление болезни и риск развития смерти. Это большинство случаев доказано у пациентов с отягощенным соматическим анамнезом и коморбидностью.

В условиях жаркого климата Республики Таджикистан крайне необходимой является коррекция водно-электролитных нарушений, негативно влияющих на организм лейкозных пациентов. Потеря большого количества воды, натрия, калия, белка приводит к обезвоживанию организма, гиповолемическому состоянию, к тяжелым гемодинамическим нарушениям, гипокалиемии, гипонатриемии, гипопропротеинемии с преимущественной гипоальбуминемией.

С целью оценки эффективности коррекции нарушений минерального обмена у пациентов с лейкоемией на фоне полихимиотерапии (с применением курса индукционной терапии 7+3 с эскалированными дозами антрациклинов) мы сопоставили результаты лечения больных ОМЛ (343 чел.). Пациенты с ОМЛ распределены на 2 группы: I группа больных (200 чел.) получили своевременную коррекцию нарушений минерального обмена, II группа пациентов (143 чел.), не получившие коррекцию минеральных нарушений в догоспитальном периоде. Традиционная терапия у пациентов обеих групп с ОМЛ характеризовалась общностью назначаемых препаратов.

Коррекцию водно-солевого обмена проводили пероральным приёмом воды и парентерально введением 5% раствора глюкозы под контролем суточного диуреза при Na менее 135 ммоль/л.

В основном для коррекции водно-солевого обмена применяли изотонический раствор натрия хлорида, хлосоль, ацесоль, трисоль, растворы калия, растворы глюкозы с инсулином, свежезамороженную плазму, эритроцитную массу, растворы альбумина.

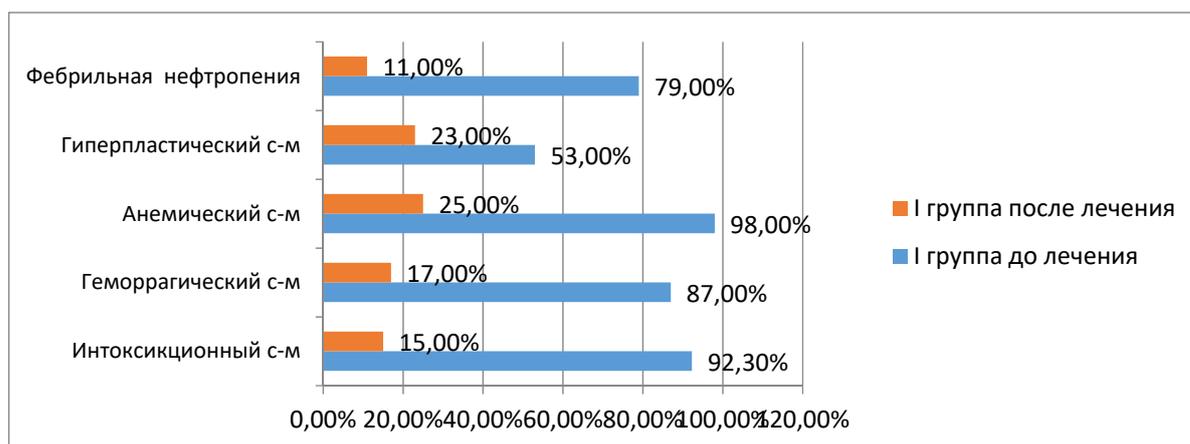
Для коррекции гипонатриемии применяли изотонический раствор натрия хлорида, при гипокалиемии применяли 1% - 2% растворы КСl, при метаболическом ацидозе парентерально вводили растворы натрия гидрокарбоната под контролем кислотно-щелочного состояния.

При I степени гиповолемического шока дефицит жидкости достигает до 2 литров жидкости и в горизонтальном положении АД в пределах нормы, но в положении сидя возникает тахикардия до 95-110 ударов в минуту, сознание ясное, появляется умеренная олигурия и похолодание конечностей; II степень шока сопровождается дефицитом до 4 литров жидкости и проявляется в горизонтальном положении в виде снижения систолического АД ниже 100 мм рт.ст., появлением тахикардии до 120 ударов в минуту, при вертикальном положении развивается ортостатический коллапс, сознание не ясное и пациенты заторможены, появляется одышка, цианоз кожных покровов, холодный пот, выраженная олигурия. При III стадии гиповолемического шока резко ухудшается общее состояние с падением артериального давления ниже 60 мм.рт. ст., или вовсе не определяется, тахикардия достигает до 140 ударов в минуту и более, пациенты находятся в бессознательном состоянии, кожа на ощупь холодно-влажная, развивается олигоанурия и повышается резко гематокрит, дефицит жидкости достигает более 4 литров.

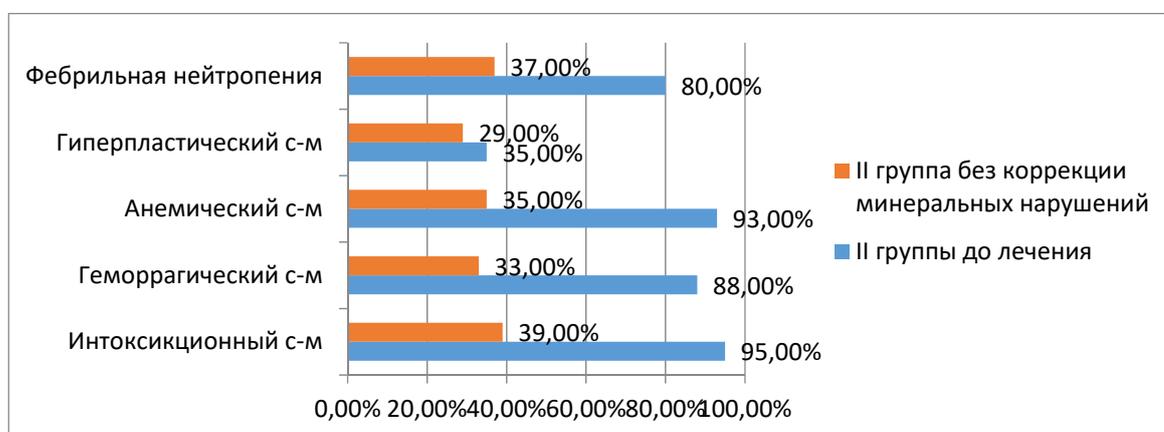
При острой изотонической дегидратации мы определяли шоковый индекс Аллговера и Бурри (отношение ЧСС к величине систолического АД (норма – 0,5-0,6). Шоковый индекс у пациентов с I степенью острой изотонической дегидратацией повышался до 0,8-1,0; при второй степени – до 1,5; при третьей – до 2,0.

Следует отметить, что в летний жаркий период года частота госпитализированных пациентов с острой лейкемией выраженность интоксикационного (92,3,8% и 44,3%), геморрагического (87,0% и 21,6%), анемического (100,0% и 57,8%), и гиперпластического (35,0% и 34,3%), синдромов преобладали в 2 раза по отношению зимнего холодного периода.

Сравнительная оценка динамики клинических синдромов у пациентов с I группой после проведенной комплексной терапии с коррекцией минеральных нарушений на фоне ПХТ показало улучшение общего самочувствия в виде снижения интоксикационного (в 6,1 раз), геморрагического (в 5 раз), анемического (в 4 раз), гиперпластического (в 2,1 раз) синдромов и нормализации гематологических показателей (7 раз), тогда как у пациентов II группы без коррекции минеральных нарушений на фоне ПХТ показало, что интоксикационный синдром уменьшился всего лишь 2,4 раза (против 6,1), геморрагический на 2,6 раз (против 5 раз), анемический 2,6 раз (против 4 раза), гиперпластический синдром лишь на 2 (против 1,1 раза) раза и фебрильная нейтропения на 2,1 раза (против 7 раз) (рисунок 4.1; рисунок 4.2).



**Рисунок 4.1. - Сопоставление клинических синдромов у пациентов I группы с до и после коррекции минеральных нарушений на фоне ПХТ**



**Рисунок 4.2. - Сопоставление клинических синдромов у пациентов II группы без коррекции минеральных нарушений на фоне ПХТ**

Таким образом, комплексная терапия ОМЛ с учётом минеральных нарушений на фоне ПХТ является высокоэффективным по отношению без коррекции минеральных нарушений, которая выражается снижением выраженности клинических синдромов и гематологических показателей

**Таблица 4.10.1. - Динамика показателей электролитного обмена у пациентов с острой миелоидной лейкемией в жаркий период года до и после коррекции и без коррекции минеральных нарушений на фоне ПХТ**

Мин. соли (ммоль/л)	Здоровые (n=100)  P1	Пациенты с ОМЛ (n=343)			
		I группа n=200 (с коррекцией минеральных нарушений)		II группа n=143(без коррекцией минеральных нарушений)	
		До лечения P2	После лечения P3	До Лечения P4	После лечения P5
К	3,5±0,5	2,3±0,13 p <sup>1-2</sup> <0,01	3,3±0,1 p <sup>1-3</sup> <0,05 p <sup>2-3</sup> <0,001	2,1±0,1 <sup>сву</sup> p <sup>1-4</sup> <0,01	2,5±0,17 P <sup>1-5</sup> <0,05 p <sup>4-5</sup> <0,01
Na	137,0±13,0	105,0±8,3 p <sup>1-2</sup> <0,01	130,0±7,2 p <sup>1-3</sup> <0,05 p <sup>2-3</sup> <0,001	116,0±9,3 p <sup>1</sup> <0,01	119,0±3,5 p <sup>1-5</sup> <0,05 p <sup>4-5</sup> <0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей в группах до и после лечения коррекции минеральных нарушений на фоне ПХТ (по Т-критерию Вилкоксона); p<0,05 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в летний период года (по U-критерию Манна-Уитни)

В связи с тем, что показатели водно-солевого обмена чаще были нарушены в летне-осенний период года нами представлено состояние минерального обмена до и после проведения коррекционных мероприятий.

Таким образом, своевременная коррекция минеральных нарушений в летнее жаркое время года у больных с острой и хронической лейкемией улучшает общее состояние, восстанавливает метаболизм веществ, предотвращает последующие патологические реакции.

## Обсуждение результатов

На современном этапе наблюдается рост распространенности и более тяжелое течение различных форм лейкемии [67, 71]. Ежегодно болезнь обнаруживают приблизительно у 20000 взрослых. Такая тенденция наблюдается как в России, так и других странах и достигает 10 случаев на миллион населения ежегодно [1]. Годовое число новых случаев на 100 000 населения – 1,7 для ОЛЛ, и 4,0 для ОМЛ в США, аналогичные показатели наблюдаются в других промышленно развитых странах, таких как Германия с 5,2 новыми случаями ОМЛ и 1,6 ОЛЛ в 2010 году и Великобритании с 4,5 случаями ОМЛ и 1,0 ОЛЛ [192, 200]. Другими словами, заболеваемость в этих трех странах составляет около 35 000 новых случаев в год. 5-летняя выживаемость оценивается в 25,9% для ОМЛ и 67,5% для ОЛЛ [199].

Эпидемиологические аспекты тесно связаны с факторами риска развития лейкемии, включая трех основных факторов: генотип, фенотип и окружающая среда [11, 67, 200]. Природно-климатические и экологические условия, согласно исследованиям ВОЗ, рассматриваются как негативно влияющие на органы и системы человеческого организма, а также на распространенность, течение, и исход заболеваемости с лейкемиями [5, 6].

Проведенный мониторинг за пациентами с лейкемией в РТ в различные сезоны года показал значительное ухудшение состояния больных, усиление потери жидкости кожей, развитие различных осложнений и учащение рецидивов заболевания и смертельных случаев в летний период года [48, 49, 62, 71].

Несмотря на выше перечисленный список литературы последних лет, вопросы распространенности и особенности течения лейкемии в условиях жаркого климата Республики Таджикистан не нашли достаточного своего отражения.

Целью нашего исследования явилось: установить распространенность и особенности течения лейкемий в условиях жаркого климата Республики Таджикистан и разработать лечебно-профилактические меры для

своевременного выявления и коррекции нарушений водно-солевого баланса.

Исследование проводилось на кафедре внутренних болезней №3 ТГМУ имени Абуали ибни Сино, в гематологических отделениях, базирующих в Национальном медицинском центре МЗ Республики Таджикистан и Согдийской областной клинической больницы им. С. Кутбиддинова за период 2013-2018гг.

В результате НИР было выявлено 1590 случаев лейкоemий, из них 873 человека (55,0%) составили мужчины, средний возраст -  $53,7 \pm 17,33$  и 707 человек (45,0%) - женщины, средний возраст -  $51,3 \pm 15,27$ . Лейкемией чаще болели мужчины (2,07), чем женщины (1,58), в возрастном диапазоне 20-29 лет (0,19), что совпадают литературными данными РФ и стран Европы. Контрольную группу составили 100 здоровых лиц.

Выявлена более высокая заболеваемость лейкозами сельского населения (3,42), по сравнению с городским населением (1,57), тогда как в развитых странах мира (США, Германия, Великобритания, Дания) в основном лейкоз встречается у городского населения.

В структуре острых лейкоemий среди наших пациентов острый лимфоидный лейкоз (ОЛЛ) – 478 чел. (30,1%) занимал первенствующая роль, тогда как в РФ и странах Европы на первый план выходит острый миелоидный лейкоз пациентов.

Пациенты с ОМЛ составили 343 чел. (21,6%), ОПМЛ – 23(1,4%), ОНД – 29(1,8%), а в структуру хронических лейкоemий вошли ХЛЛ – 315(19,8%) пациентов, ХМЛ – 300(18,9%), ММ – 73(4,6%), эритреemией – 29 (1,8%) пациентов.

Следует отметить, что множественная миелома (ММ) встречается у представителей негроидной расы (45,5%) в 2 раза чаще, чем у европеоидной (23,0%) [197], тогда как среди наших больных этот показатель составил лишь – 4,5%.

Всего, поступивших пациентов с лейкоemией из различных регионов РТ в гематологические отделения ГУ НМЦЗ РТ составило – 717 человек

(45,0%), а в Согдийскую областную клиническую больницу им. С. Кутбиддинова – 873 человека (55,0%).

Пациенты, поступившие из Хатлонской области, составили – 397 человек, проживающие в районах РРП – 217 человек, поступившие из г. Душанбе – 96 человек, и поступившие из ГБАО – 7 человек.

Заболеваемость лейкомиями в РТ отличались своими региональными особенностями. В период 2013-2018 гг. чаще встречалась в Согдийской области (2,59 на 100 000 населения), в Хатлонской области (1,99), в РРП (1,89), в г. Душанбе (1,79) и в ГБАО (0,23).

Это свидетельствует о высоком уровне заболеваемости лейкомией населения Согдийской и Хатлонской областей ( $\chi^2 > 0,7$ ;  $p < 0,05$ ).

Анализ ежегодных показателей заболеваемости показал прирост заболеваемости лейкомией с 2013 по 2018 гг. Изучение структуры заболеваемости лейкомиями показало, что острые лейкомии (873 чел., 54,9%) преобладали над хроническими лейкомиями (717 чел., 45,0%), что согласуется с литературными данными других стран (РФ, США, Германия, Нидерландия, Дания).

В Республике Таджикистан в структуре общей заболеваемости ОЛ (873 чел.) преобладали ОЛЛ – 478 (55,0%) и ОМЛ 343 (39,0%), тогда как по всему миру острый миелоидный лейкоз является самым распространенным острым лейкозом у взрослых, ОПМЛ и ОНД составили наименьший процент (23 чел.; 2,6% и 29 чел.; 3,3%) соответственно, тогда как в структуре заболеваемости ХЛ (717 чел.) главенствовали ХМЛ (315 чел.; 44,0%) по отношению ХЛЛ (300 чел.; 42,0%), тогда как ММ (73 чел., 10,1%) и эритремия (29 чел., 4,0%) в данном исследовании, остается низкой по сравнению с мировыми данными [203, 297].

Необходимо отметить, что из общего количество пациентов с Согдийской области (873 чел.) в структуре острых лейкомий пациенты с ОМЛ – 262(75,8%), ОЛЛ – 243(50,8%) и ХМЛ – 203 чел. (64,4%) занимали ведущее место, тогда как ХЛЛ среди пациентов Хатлонской области 197(65,6%) занимал лидирующую роль.

Таким образом, в структуре заболеваемости лейкемией острые лейкемии превалировали над хроническими лейкемиями. ОЛЛ, ОМЛ и ХЛЛ занимали ведущее место в структуре лейкемий.

Основными факторами риска развития острых и хронических форм лейкемий в РТ явились: контакт с пестицидами (14,0% и 15,2%), с бензолом (15,6% и 13,8%), ионизирующее облучение (11,1% и 9,3%), токсическое влияние лекарственных препаратов: левомецетином (2,1% и 3,2%), цитостатиками (1,8% и 2,6%), радиационное воздействие (7,6% и 10,8%), разные факторы производства (0,3% и 0,6%) и не известная причина (15,9 и 5,6%).

Таким образом, среди сравниваемых групп между факторами риска развития в основном статистически значимых различий не было. В большинстве случаев факторы риска развития лейкемий не были известны.

Нами доказано, что клиническое течение, зависит не только от стадии течения лейкемии, присоединения висцеральных осложнений и от коморбидного фона, но и от климатоэкологических условий региона, и времени года.

До появления развёрнутых клинических симптомов острой и хронической лейкемии у пациентов наблюдались ранние предвестники в виде общей слабости, утомляемости, болей в костях, незначительных болей в горле и увеличения лимфатических узлов, периодической субфебриальной температуры, умеренной лейкопении, незначительного лейкоцитоза и лимфоцитоза

В жаркий период года у пациентов с ОЛ выраженность геморрагического, анемического и интоксикационного синдромов и частота госпитализированных лиц превалировала в 2 раза, чем в холодное время года. Следует отметить, что ни в одной доступной отечественной и зарубежной литературе мы не встретили работ по изучению зависимости течения лейкемий от периода года.

В жаркое время 2015г (июнь, июль и август месяцы) у пациентов с ОЛ на фоне гиперпиретической температуры тела обнаружено тяжелейшее течение лейкемии и значительные нарушения минерального обмена. У пациентов с острой лейкемией анемический синдром более выражен по отношению с больными с хронической лейкемией в виде головокружения (100,0% и 87,8%), гипотонии (91,6% и 36,2%) и прогрессирующей слабости (100,0% и 83,5%); геморрагический и интоксикационный синдромы в виде кровотечения (63,0 % и 44,3%), геморрагических высыпаний (45,8% и 21,6%), гипертермии (92,3% и 44,3%), оссалгии (45,8% и 36,2%), проливной потливости (63,0% и 17,0%), тошноты (21,6% и 16,3%) и рвоты (21,6% и 16,3%).

Гиперпластический синдром был более выражен у пациентов с хронической лейкемией по сравнению с пациентами с острой лейкемией проявлялся в виде: увеличения лимфатических узлов (83,5% и 36,0%), тонзиллита (73,2% и 34,3%), спленомегалии (73,2% и 45,8%), гепатомегалии (70,0% и 21,6%), гингивита (83,5% и 36,0%).

Частота госпитализированных пациентов с лейкемией и рецидивы заболевания в зависимости от времени года различались. В летне-осенний период года увеличивалась частота госпитализированных пациентов с острой и хронической лейкемией (46,6% и 42,2%; 23,2% и 38,6%), тогда как в зимний (11,7% и 12,5%) и весенний период года (15,20% и 6,5%) уменьшалось количество, поступивших больных.

Больные с хронической лейкемией отличаются отягощенным коморбидным фоном по сравнению с больными с острой лейкемией. У пациентов с хронической лейкемией чаще, чем ОЛ соответственно имелись сопутствующие патологии: с хронический бронхит (41,4% и 33,5%); хроническая пневмония в 16,6% и 14,9% случаев, ХОБЛ в 13,3% и 6,7% случаев; в 27,7% и ИБС в 10,6% случаев, гипертоническая болезнь в 29,9% и 10,4% случаев; хронический пиелонефрит в 24,8% и 8,8% случаев; язвенная болезнь в 3,2% и 2,1% случаев; ожирение в 1,5% и 10,1% случаев.

Таким образом, у пациентов с хронической лейкемией обнаружено более частое сочетание сопутствующих патологий в отличие от пациентов с ОЛ. Коморбидное состояние, несомненно, усугубляет течение острых и хронических лейкемий, особенно в летний жаркий период года. Жаркий период года способствовал присоединению вторичной микрофлоры и развитию инфекционных и неинфекционных осложнений, прогрессированию легочно-сердечной недостаточности, развитию летального исхода.

У больных острой и хронической лейкемией (20,4% и 28,3%) на электрокардиограмме были зарегистрированы признаки перегрузки правых отделов сердца (22,7% и 25,7%) и блокады по правой ножке пучка Гиса (32,4% и 9,5%).

Со стороны ССС у пациентов с острой и хронической лейкемией (33,5% и 19,0%) развился токсический миокардит и экссудативный перикардит (27,0% и 13,0%). У больных с острой лейкемией на ЭКГ в 3,5 раза чаще отмечалась экстрасистолия (11,2% и 3,2%), 2,4 раза чаще атриовентрикулярные блокады (17,6% и 7,2%) и 2 раза чаще мерцательная аритмия (15,0% и 7,2%) относительно больных с хронической лейкемией признаки перегрузки правых отделов сердца (22,7% и 25,7%) и блокады по правой ножке пучка Гиса (32,4% и 9,5%).

В жаркий период года наблюдались выраженные расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, понос). В летний жаркий период года развивались гастроэнтериты, что способствовало присоединению диарейного синдрома.

С другой стороны, поражение органов пищеварения при острой и хронической лейкемии обусловлено токсическим влиянием одновременно нескольких провоцирующих факторов: миелотоксичности самой опухоли и химиотерапии, ионизирующего облучения и лекарственных препаратов, что в свою очередь проявлялись в виде: токсического гепатита (52,5% и 68,2), холецистита (33,1% и 27,6), реактивного панкреатита (20,3% и 29,1), стероидной язвы (11,1% и 12,1) и язвенно-некротического стоматита (5,1% и 7,8).

Таким образом, расстройства функции желудочно-кишечного тракта у пациентов лейкемией не только обусловлены лейкозной инфильтрацией и токсическим влиянием ПХТ, но и жарким периодом года.

Поражение почек при лейкемии наблюдалась у больных терминальной стадией заболевания, на этапах химиотерапии и характеризовалось двусторонней лейкозной диффузной инфильтрацией, сопровождающейся почечной недостаточностью и нефротическим синдромом с развитием анурии. Лейкозная инфильтрация внутренних органов, полиорганные поражения и выраженный синдром общей интоксикации, синдром лизиса опухоли с последующим формированием гиперурикемии, гиперфосфатемии, токсическое влияние химиотерапии определяют закономерную реакцию со стороны почек.

Гиперурикемия отмечалась у пациентов с острой и хронической лейкемией (52,5% и 59,3%) до начала ХТ и прогрессивно возрастала при комбинированной терапии. У этих категорий лиц были обнаружены формирование уролитиаза и наличие макрогематурии (45,7% и 53,0%).

У больных острой и хронической лейкемией обнаружена гиперфосфатемия (46,8% и 59,0%), сопровождающаяся отложением кристаллов фосфата кальция в почках. В жаркий период года электролитные нарушения привели к прогрессированию токсических эффектов ХТ (67,0% и 33,0%), развитию ОПН (23,0% и 33,0%), аритмии (23,0% и 15,0%), судорожного синдрома (9,0% и 7,0%), полиорганной недостаточности вплоть до летального случая (10,0% и 7,0%).

У больных с лейкемией в жаркий период года развившаяся нейролейкемия сопровождалась наиболее высокой частотой психовегетативных и неврологических расстройств.

Своевременная диагностика ранних гематологических, психовегетативных и неврологических расстройств у пациентов с ОЛ позволяют предотвратить тяжёлые осложнения нейролейкемии и предотвратить летальность.



Высокая температура окружающей среды, несомненно, влияла на состояние гематологических показателей. При сопоставлении показателей гемограммы у пациентов с ОЛ в зависимости от сезона года выяснилось, что среднее количество лейкоцитов в крови в жаркий летний период года было достоверно выше, чем у больных ОЛ в холодный период года ( $p < 0,05$ ). У пациентов с ОЛ в летний и зимний период года отмечались различия в количестве палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов не было ( $p > 0,05$ ). При жаркой погоде у пациентов с лейкемией, сопровождавшейся высоким интоксикационным синдромом, повышением температуры тела до гиперпиретических цифр, проливным потом наблюдали выраженные нарушения в гемограмме в виде: повышения гематокрита и развития тяжёлой степени анемии, тромбоцитопении и лимфопении.

В жаркий период года у пациентов с ОЛ достоверно выше оказался уровень бластемии и бластоза по отношению к больным в холодный зимний период года ( $p < 0,05$ ).

При проливной потливости и гектической гипертермии тела, при высокой температуре окружающей среды происходит значительная потеря жидкости из организма.

Клинико-лабораторные особенности водно-электролитных нарушений у пациентов с лейкемией определялся уменьшением массы тела больного, наличием жажды, гипосаливацией, сухостью кожи, слизистых, языка, подмышечных и паховых областей, снижением тургора тканей, снижением тонуса глазных яблок и удельного веса мочи, КЩС крови, величиной гематокрита, содержанием натрия, калия. В жаркий летний период года значительно усилилась потеря минеральных элементов в крови.

Возникает крайняя необходимая коррекция водно-электролитных нарушений, отрицательно влияющих на организм лейкозных пациентов. Коррекцию водно-солевого обмена проводили пероральным приёмом воды и парентерально введением 5% раствора глюкозы под контролем суточного диуреза при  $Na$  менее 135 ммоль/л. Потеря большого количества воды, натрия, калия, белка приводит к обезвоживанию организма, гиповолемическому шоку, к тяжёлым гемодинамическим нарушениям,

гипокалиемии, гипонатриемии, гипопропротеинемии с преимущественной гипоальбуминемией.

В основном для коррекции водно-солевого обмена применяли изотонический раствор натрия хлорида, хлосоль, ацесоль, трисоль, растворы калия, растворы глюкозы с инсулином, свежезамороженную плазму, эритроцитарной массы, растворы альбумина.

Таким образом, на современном этапе наблюдается рост заболеваемости и более тяжелое течение различных форм лейкемии<sup>1</sup>. Эпидемиологические аспекты тесно связаны факторами риска развития лейкемии, включая трех основных факторов: генотип, фенотип и окружающая среда. По заболеваемости лейкемий населения, Республика Таджикистан отличалась своими региональными особенностями: лейкемия чаще встречалась в Согдийской и в Хатлонской областях. В структуре общей заболеваемости ОЛ преобладали ОЛЛ и ОМЛ, ОПМЛ и ОНД составили наименьший процент, тогда как в структуре заболеваемости ХЛ чаще встречался ХМЛ.

В жарких климатических условиях в Республике Таджикистан крайне необходимой является коррекция водно-электролитных нарушений, негативно влияющих на организм лейкозных пациентов.

Таким образом, глубокий анализ отечественных и зарубежных литературных данных и результаты проведенного научного исследования показало, что на современном этапе наблюдается рост заболеваемости тяжёлыми формами лейкемии, что обусловлено не только с воздействием ионизирующего облучения, токсическим воздействием химиопрепаратов, но и существенным влиянием природно- климатических и экологических условий окружающей среды.

Своевременная коррекция водно-солевого баланса в жаркий период года у пациентов с острой и хронической лейкемией улучшает общее состояние, восстанавливает метаболизм веществ, предотвращает последующие развитие более тяжёлых осложнений.

## Заключение

### Основные научные результаты диссертации

1. Установлен рост заболеваемости лейкомий населения Республики Таджикистан за период с 1913 по 2018гг, что позволяет отнести Согдийскую (2,59 на 100 000 населения) и Хатлонскую (1,99) области к областям с высоким уровнем заболеваемости лейкомией. Наибольшее количество поступивших больных с острой и хронической лейкомией наблюдалось в летне-осенний период года (46,6% и 42,2%; 23,2% и 38,6%). Наиболее благоприятными сезонами оказались – зима (11,7% и 12,5%) и весна (15,20% и 6,5%) [6-А,8 –А, 16 –А, 25 - А].
2. Обнаружено, что из общего количество пациентов из Согдийской области (873 чел.) в структуре острых лейкомий пациенты с ОМЛ составили – 262 чел. (75,8%), ОЛЛ – 243 чел. (50,8%) и ХМЛ – 203 чел. (64,4%) занимали ведущее место, тогда как ХЛЛ диагностирован у жителей Хатлонской области у -197 чел. (65,6%). Пациенты ММ, эритремией, ОПМЛ и ОНД составили наименьшую в структуре острых и хронических лейкомий [6-А, 16 –А, 18-А, 19-А, 25- А, 31 - А].
3. Выявлено, что у пациентов с острой лейкомией в условиях жаркого климата РТ были более выражены геморрагический, анемический и интоксикационный синдромы, которые в свою очередь приводят к прогрессированию висцеральных поражений и развитию высокой частоты инфекционных и неинфекционных осложнений, психовегетативных нарушений с полиорганной недостаточностью [1-А, 4 – А, 6-А, 7-А, 9-А, 10-А, 11-А, 12-А, 22- А, 26-А, 35-А].
4. Установлено, что в жаркий период года по сравнению с зимним наиболее частыми висцеральными осложнениями являются: экссудативный плеврит (15,0% и 43,0%) и интерстициальная пневмония (11,0% и 27,0%); инфекционно-аллергический миокардит, экссудативный перикардит (27,0% и 13,0%) и нейрорлейкемия (37,0% и 7,7%), со стороны пищеварительной и мочевыделительной системы токсический гепатит

(52,5% и 68,2), холецисти (33,1% и 27,6%), реактивный панкреатит (20,3% и 29,1%), энтеропатии (19,0% и 25,0%); пиелонефрит (56,0% и 77,0%) и ОПН (23,0% и 33,0%) [2- А, 3-А, 14- А, 17-А, 18-А, 23-А, 25 –А, 27- А, 28–А, 30-А, 32-А].

5. В жаркий период года лейкемии отличались тяжёлым течением и выраженными сдвигами в состоянии водно-солевого обмена и в гематологических показателях в виде тяжёлой степени анемии и тромбоцитопении **5**[3-А, 5-А, 7-А, 13-А, 15-А, 23-А, 29-А, 33-А, 34-А].
6. Своевременная коррекция водно-солевого баланса на фоне базисной терапии в жаркий период года у пациентов с острой и хронической лейкемией улучшает общее состояние больных, восстанавливает метаболизм веществ, предотвращая последующие осложнения [20-А, 21-А, 23-А, 24-А, 29-А, 33-А].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Представленные показатели о распространенности лейкемий в регионах с различной радиационной и токсической загрязненностью являются основой для клинко-гигиенической профилактики лейкемий в Хатлонской и Согдийской областях и в других регионах РТ. Необходимо проводить постоянный мониторинг и профилактические осмотры среди работников групп риска, связанных с профессиональными вредностями (радиоактивные, токсические, радиационные, химиопрепараты).
2. Результаты исследования включены в систему социально-гигиенического мониторинга здоровья населения РТ, используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней №3 ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино.
3. В условиях жаркого климата Таджикистана контроль за состоянием водно-солевого обмена у пациентов с лейкемией и своевременная коррекция водно-солевого обмена необходимо для предотвращения жизнеугрожающих осложнений у пациентов с лейкемией.

## Список литературы

- [1] Абдулкадыров К.М. Заболеваемость и распространенность хроническим миелолейкозом за 2006-2011 в Санкт-Петербурге и Ленинградской области // Вестн. гематол. - 2013. - Т. 9. - N2. - С. 7-8.
- [2] Агеев Ф.Т. Оценка непосредственного и отсроченного воздействия аномально жаркого лета 2010 г. на течение сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике /Ф.Т. Агеев [и др.] //Терапевтический архив. - 2012. - № 8. - С. 45–51.
- [3] Азнабаева Л.Ф. Предикторы воспаления у больных острым лейкозом / Азнабаева Л.Ф. [и др.] // Цитокины и воспаление. -2015. - Т.14, №1, -С.38-42.
- [4] Антипова А.С. Роль таргетной терапии при острых лейкозах со смешанным фенотипом / А.С. Антипова [и др.] //Российский онкологический журнал – 2015. – Т. 20 - № 3 – 32-38с.
- [5] Ахмерзаева, З.Х. Эпидемиологическое исследование острых лейкозов в отдельных регионах Российской Федерации / З.Х. Ахмерзаева [и др.] // Гематология и трансфузиология. - 2014; 59(S1): 13-14.
- [6] Ахмерзаева, З.Х. Показатели заболеваемости острыми лейкозами в отдельных регионах РФ / З.Х. Ахмерзаева [и др.] // Гематология и трансфузиология. 2016; 61(S1(1)): 12-13.
- [7] Ахмерзаева, З.Х. Эпидемиологическое исследование острых лейкозов в пяти регионах Российской Федерации /З.Х.Ахмерзаева [и др.] //Гематология и трансфузиология. 2017; 62(1): 46-51.
- [8] Багирова Н.С. Антимикробные препараты и стандарты лечения инфекционных осложнений у онкологических больных», Форум РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; изд. «Практическая медицина», Москва, 2011, 270.
- [9] Бадмажапова, Д.С. Случай успешного лечения нейрорецидива Т-лимфобластной лимфомы / Д.С. Бадмажапова [и др.] // Гематология и трансфузиология. 2016; 61(S1(1)): 86.
- [10] Байдильдина Д. Д. Клинические проявления и исход бактериемии,

вызванной *Stenotrophomonas maltophilia* у детей, с гематологическими и онкологическими заболеваниями /Д.Д.Байдильдина [и др.] //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2014.- №2.- С. 31-41.

[11] Баратова Д.А. Диагностические показатели иммунофенотипирования и частота распространенности среди больных детей острого лимфобластного лейкоза // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3.

[12] Басхаева Г.А. Роль мутаций гена IKZF1 при В-клеточном остром лимфобластном лейкозе у взрослых больных, получающих лечение по протоколам российского многоцентрового исследования / Г.А. Басхаева и соавт. // Гематология и трансфузиология – 2018. – Т. 63 - № 1 – 16-30с.

[13] Бойченко Э.Г. Острый лимфобластный лейкоз из ранних предшественников Т- клеток / Э.Г. Бойченко [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии – 2015. – Т. 14 - №1 – 114. 38-45с.

[14] Бойцов С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации /С.А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2018. Vol. 6. P. 1–118.

[15] Воробьев В. Г. Дифференциация острых лейкозов взрослых, диагностика нейтролейкемии и лейкозной инфильтрации почек: автореф..д-ра.мед. наук / В.Г. Воробьев. М; 1996. – 25 с.

[16] Воробьев А.И. Клиническая гематология / А.М. Воробьев. М.: Медицина. -2007. -С. 526.

[17] Галстян Г.М. Химиотерапия опухолевых заболеваний системы крови у больных острой дыхательной недостаточностью / Г.М.Галстян [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2010. –Т. 3. -№1.- С. 30-41.

[18] Галстян Е.Н. Результаты лечения кандидемии у больных опухолями системы крови / Е.Н. Галстян [и др.] //Терапевтический архив. - 2013. -№ 11. - С. 47-5.

- [19] Гармаева Т.Ц. Теоретические вопросы организации региональных регистров заболеваний системы крови / Т.Ц. Гармаева [и др.] // Вестник последиplomного медицинского образования. – 2016. – 4. - С. 9-15.
- [20] Гармаева Т.Ц. О возможности разработки методологических основ создания региональных регистров заболеваний системы крови / Сборник материалов «Современные аспекты гематологии и гепатологии, VI Всероссийской научно-практической конференции. -2016. – С. 10-3.
- [21] Гора Е.П. Экология человека / М. – Дрофа. - 2007. - 145 с.
- [22] Городецкий В.М. Этиология нозокомиальных пневмоний у онкогематологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии / Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2011.- №3.- С. 231-240
- [23] Грицаев С.В. Клинико-гематологическая и молекулярно-генетическая гетерогенность острых миелоидных лейкозов с экспрессией CD7 на бластных клетках / С.В. Грицаев [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика – 2013. – Т.6 - №4 – 427- 433с.
- [24] Демографический ежегодник России / Стат. сб. - М., Росстат. - 2010. – С. 525
- [25] Евтушенко С.К. Паранеопластические неврологические синдромы / Международный неврологический журнал. – 2011.- №8. – С.46.
- [26] Евсевьева, М.Е. О корреляционных взаимосвязях некоторых факторов сердечно-сосудистого риска и дисрегуляции артериального давления у лиц молодого возраста / М.Е. Евсевьева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - № 2. - С. 41-46.
- [27] Жураев А.Б. Климаторитмопатогенетические механизмы развития, течения внебольничной пневмонии среди населения/А.Б Жураев [и др.] // Журнал «Медицина и образование в Сибири». - 2010. -№6. - С.33-37.
- [28] Зволинская, Е.Ю. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста / Е.Ю. Зволинская [и др.] // Кардиология. - 2010. - №8. - С. 38-42.

- [29] Зарубина К.И. Достижение полной молекулярной ремиссии у больного острым лимфобластным лейкозом с мутацией FLT3-ITD при терапии сорафенибом и блинатумомабом / К. И. Зарубина [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика – 2017. – Т. 10 - № 4 – 540-541с.
- [30] Кабасин В.И. Риск развития нейролейкоза у взрослых больных острыми лейкозами / В.И. Кабасин [и др.] // Гематол. и трансф. – 1986. - 31(9). - С. 53-55.
- [31] Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн [и др.] // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. – 2017. – 250с.
- [32] Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. [www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf).
- [33] Клинушкина Е.Ф. Изучение миграционной способности мононуклеарных и опухолевых клеток относительно TLRs лигандов и CXCL12. /Е.Ф. Клинушкина [и др.] //Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т.11(20) – №3.– С.545 – 547.
- [34] Климко Н.Н. Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования / Н.Н. Климко [и др.] //Онкогематология. – 2014. - Том 9. - №2. - С. 13-19.
- [35] Клиническая онкогематология. – 2015. – Т.8 - № 82. –С. 136-150.
- [36] Клясова Г. А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: Дис. ... д-ра мед.наук/ Г.А. Клясова. - Москва. - 2009. С.- 49-55.
- [37] Куликов С.М. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009-2012 гг. / С.М. Куликов [и др.] // Терапевтический архив. - 2014. - Vol. 86. - № 7. - Р. 24–30.
- [38] Куликов С.М., Популяционная гематология: цели, объекты и методы /С.М. Куликов // Гематология и трансфузиология. – 2014. – 59. – С. 20-21.
- [39] Куликов С.М. Популяционные исследования в гематологии /С.М. Куликов [и др.] // Вестник последипломного медицинского образования. 2014; 1: 74.

- [40] Кювелли К.Н. Некоторые особенности водно-солевого обмена при спортивной мышечной деятельности в условиях высокой температуры. Автореф. дис.канд.биолог, наук. Ташкент. - 1971. - 21 с.
- [41] Лещенко Я.А. Онкологическая заболеваемость населения промышленного города Иркутской области // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 11-4. – С. 666-670.
- [42] Лазарева О.В. Медицинские регистры: история и современные возможности. Регистр больных хроническим миелолейкозом /О.В. Лазерев [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2013. - 58(3). – С. 3-8.
- [43] Малышев В.Д. Интенсивная терапия острых водно-электролитных нарушений / В.Д. Малышев [и др.] //М., Медицина. - 1985. - 192 с.
- [44] Меликова Т.И. Инфекционные и неинфекционные осложнения различных форм лейкоза в Республике Таджикистан: дис.... канд. мед. наук / Т.И. Меликова // Душанбе.- 2015.- 135с.
- [45] Моисеева Т.Н. Пневмоцистная пневмония у больных лимфомой Ходжкина / Т.Н. Моисеева [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – 11. – С. 60-65.
- [46] Мустафакулова Н.И. Прогностическое значение клинко-рентгенологических показателей костно-суставных поражений у пациентов с лейкоемией //Вестник академии медицинских наук. – 2019 - №3. - С. 331-33.
- [47] Мустафакулова Н.И. Особенности психосоматических проявлений при остром миелобластном лейкозе // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2015. - №2. - С. 37-42.
- [48] Мустафакулова Н.И. Влияние сезона года на развитие кардиовакулярных осложнений у пациентов с лейкоемией в условиях республики Таджикистан /Евразийская союза учёных ЕСУ) Ежемесячный научный журнал. - 2016. - № 5(26). – С. 207-209.
- [49] Мустафакулова Н.И. Прогнозирование течения лейкоемии в условиях жаркого климата Республики Таджикистан / Материалы 64 годичной научно-

практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан. «Проблемы теории и практики современной медицины». – Душанбе. - 2016. – С. 103 -105.

[50] Нэринс Р. Диагностическая стратегия при нарушениях водного, электролитного и кислотно-щелочного гомеостаза /Р.Нэринс //Международный семинар по нефрологии. – Москва. – Т. I. - 1995. - С. 1-19.

[51] Оганов, Р.Г. Стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р.Г. Оганов // Клиническая медицина. - М. - 2012. - №3. - С. 4.

[52] Паровичникова Е.Н. Промежуточные результаты по лечению острых РН-негативных лимфобластных лейкозов у взрослых больных (итоги российской исследовательской группы по лечению острых лимфобластных лейкозов (RALL)) /Е.Н. Паровичникова [и др.] // Онкогематология. – 2014. – 3. – С.6-15.

[53] Паровичникова Е.Н. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток как поздняя высокодозная консолидация у взрослых больных острыми Т-лимфобластными лейкозами: результаты российского многоцентрового исследования / Е.Н. Паровичникова [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. - 87(7). – С.15-25.

[54] Паровичникова Е.Н. Острые РН-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола ОЛЛ-2009 / Е.Н. Паровичникова [и др.] // Терапевтический архив. – 201. - 88(7). – С. 15-24.

[55] Паровичникова Е.Н. Острые В-лимфобластные лейкозы взрослых: выводы из российского проспективного многоцентрового исследования ОЛЛ-2009 /Паровичникова Е.Н. [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. - 89(7). – С. 10-17.

[56] Паровичникова Е.Н. Лечение больных острыми миелоидными лейкозами по протоколу Российского многоцентрового рандомизированного исследования ОМЛ – 01.10: результаты координационного центра / Е.Н.

Паровичникова [и др.] // Тер. Архив – 2014. – 7. – С.14-23.

[57] Паровичникова Е.Н. Токсичность различных протоколов лечения острых миелоидных лейкозов взрослых: результаты четырех российских многоцентровых исследований / Е.Н. Паровичникова [и др.]// Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82 – № 7 – С. 5–11.

[58] Паровичникова Е.Н. Результаты программной терапии острых миелоидных лейкозов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России / Е.Н. Паровичникова [и др.] // Терапевтический архив – 2018. – Т. 90 – № 7 – 14–22с.

[59] Планы действий по защите здоровья населения от воздействия аномальной жары / F. Matthies [и др.] //Руководство под редакцией, Всемирная организация здравоохранения - 2011. - 66 с.

[60] Плотникова С.В. Особенности иммунного реагирования у больных острыми лейкозами с синдромом инфекционных осложнений / С.В. Плотникова [и др.] // Справочник врача общей практики. – 2014. - №12. - С. 17-23.

[61] Поддубная И.В Инфекции у больных гемобластозами. В кн. Инфекции, в онкологии. / И. В. Поддубная [и др.] //М, Практическая медицина. – 2009 - С. 379-401.

[62] Попова М.О. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / М.О. Попова [и др.] //Терапевтический архив. – 2012. – 7. – С.50-7.

[63] Приказ Минздрава РФ №420 от 23.12.96 о создании Государственного ракового регистра. [www.projects.innovbusiness.ru](http://www.projects.innovbusiness.ru).

[62] Рахматов М.К. Распространенность и популяционно-географические особенности лейкемии в Таджикистане (2000-2007 г.г.) /М.К.Рахматов [и др.] //Здравоохранение Таджикистана. -2008. - № 4. - С. 56-62.

[64] Рахматов М.К. Некоторые социально-демографические аспекты заболеваемости лейкозами населения Республики Таджикистан: автореф. дис...канд.мед.наук/ М.К.Рахматов. -Душанбе. -2011.- С.34-38.

- [65] Ревич Б.А. Изменения климата и здоровье населения России: анализ ситуации и прогнозные оценки / Б.А. Ревич [и др.] //М. Ленанл, - 2011. 208с.
- [66] Ривкин В.Л. Колопроктология /В.Л. Ривкин [и др.] //Руководство для врачей. –ГЭОТАР. – Медиа. - 2011. – 368с.
- [67] Рябчикова Н.Р. Эпидемиология хронического миелолейкозв в Республике Башкортостан /Н.Р. Рябчикова [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2018. –Т.11 -№4. - С 349-353.
- [68] Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых лимфобластных лейкозов взрослых (Редакция 2018 г.) / В.Г. Савченко [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63 –№ 1. – С.5–52.
- [69] Савченко В.Г. Долгосрочные результаты лечения больных острыми миелоидными лейкозами по протоколу российского многоцентрового рандомизированного исследования ОМЛ-10 / В.Г. Савченко, Е.Н. [и др.] // Гематология и трансфузиология – 2016. – Т. 61 – № 2 –С. 60–65.
- [70] Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови – М. Практика. - 2012. – С. 325-333.
- [71] Сакиев К.З. Эколого-гигиеническое состояние окружающей среды населенных пунктов Кызылординской области // Материалы междунауч.-практ. конф. «Актуальные проблемы охраны окружающей среды и безопасности жизнедеятельности человека». – Караганда. - 2014. - С.48-51.
- [72] Сафуанова Г.Ш. Функциональное состояние печени при острых лейкозах/ Г.Ш. Сафуанова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Москва. -2012. – С-89.
- [73] Свитич О.А. Роль факторов врожденного иммунитета в процессе опухолеобразования/ О.А. Свитич [и др.] //Медицинская иммунология. – 2018 – Т.20 – №2 – С. 151-162.
- [74] Семочкин С.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых миелоидных лейкозов у взрослых по данным муниципальных отделений гематологии г. Москвы / С.В. Семочкин [и др.] //Терапевтический архив. – 2015. - 87(7). – С. 26-32.

- [75] Смирнова М.Д. Влияние летней жары на показатели окислительного стресса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями/ М.Д. Смирнова [и др.] // Кардиологический вестник. - 2013. - № 1. - С. 18–22.
- [76] «Статистика: продолжительность жизни в России» [www. ruxpert. Ru](http://www.ruxpert.ru).
- [77] Солиев Д. К. Экология, адаптация, факторы риска и заболеваемость лейкозами среди взрослого населения сельских районов Андижанской области // Проблемы биологии и медицины. - 2011. - № 3. - С. 41-43.
- [78] Солиев Д. К. Мониторинг роста распространённости лейкозов за последние два пятилетия в Каракалпакстане по данным гематологического отделения многопрофильной клиника г. Нукуса // Бюллетень ассоциации врачей. Узбекистан. — 2012. -№ 1, 2. - С. 45-47.
- [79] Статья в интернете «Анализ заболеваемости у контингентов больных злокачественными лимфомами в Российской Федерации» ([www. pror.ru/art\\_15.shtml](http://www.pror.ru/art_15.shtml)).
- [80] Туркина А.Г. Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы. Эффективная фармакотерапия / А.Г. Туркина [и др.] // Онкология, гематология и радиология. – 2015. - 10(1). - 8-13.
- [81] Туркина А. Г. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике /А. Г. Туркина [и др.] //Клиническая онкогематология. 2017. 10 (3) 390–401.
- [82] Туркина А.Г. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике / А.Г. Туркина [и др.] // Клиническая онкогематология. - 2017. - Vol. 10. - № 3. - Р. 390–401.
- [83] Туркина А.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза /А.Г. Туркина [и др.] // Клиническая онкогематология. - 2017. - Vol. 10. - № 3. - Р. 294–316.
- [84] Федеральная служба государственной статистики. <http://www.gks.ru/wps>.

wcm/connect/rosstat\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography.

[85] Филина А.Б. Изучение влияния CXCL12 на хемотаксис клеток миеломонобластного лейкоза и экспрессию гена TLR4 / А.Б. Филина [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2018. - Т. 19. - №3. – С.140 – 144.

[86] Филина, А. Б. Альтернативные пути активации хемотаксиса клеток острого миелоидного лейкоза /А.Б. Филина //Российский иммунологический журнал – 2019 – Т.13 (22) – № 2– С. 596 – 598.

[87] Хмара В.М. Патопфизиология водно-электролитного обмена и проблемы клинической психофизиологии / В.М. Хмара [и др.] // Вестн. Рос. Воен.- мед. акад. Прил. - 2007. - № 3 (19). - 254с.

[88] Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) /В.И. Чиссов [и др.] // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий. - 2010.

[89] Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (Заболеваемость и смертность). М. – 2013. – С. 125—30.

[90] Черников М.В. Мультинозологический регистр заболеваний системы крови. Состав, структура и итоги опытной эксплуатации /Черников М.В. [и др.] // Гематология и трансфузиология. - 2014. - 59(S1). - 30с.

[91] Черников, М.В. Мультинозологический регистр заболеваний системы крови. Состав, структура и итоги опытной эксплуатации /Черников М.В. [и др.] // Гематология и трансфузиология. 2014; 59(S1):30.

[92] Шофакирова П.Р. Особенности распространения злокачественных новообразований в горных условиях Таджикистана и Кыргызстана: автореф....дис.канд. мед.наук/П.Р.Шофакирова.- Бишкек. – 2009. -45 с.

[93] Яковлев В.П, Яковлев С.В., Александрова И.А. и др. Рациональная антимикробная фармакотерпия. - Москва. – 2015. – 1040 с.

[94] Abruzzese E. Back to the future: Treatment-free remission and pregnancy in chronic myeloid leukemia /E. Abruzzese [et al.] // European Journal of Haematology. Blackwell Publishing Ltd. - 2019. -Vol. 102. - № 2. - P. 197–199.

[95] Abruzzese E. GIMEMA Registry of conception/pregnancy in adult Italian

patients diagnosed with chronic myeloid leukemia (CML): report on 166 outcomes / E. Abruzzese [ et al.] // 60th Congress of the American Society of Hematology. - 2018. – 43p.

[96] Alex A.G. epidemiological Estimation based on clinical registry data in Russia / Z. Akhmerzaeva [ et al.] // Haematologica. – 2015. - 100(S1). – 654p.

[97] Akhmerzaeva, Z.Kh. The incidence of acute leukemia in some regions of the Russian Federation / Akhmerzaeva Z. [ et al.] // Haematologica. – 2016. - 101(S1). - 663p.

[98] Alexander T.B. The genetic basis and cell of origin of mixed phenotype acute leukaemia / T.B. Alexander [ et al.] // Nature – 2018. – T. 562 – № 7727. – P. 373–379.

[99] Alison G. Clinical Infectious Diseases. – 2011. - 52(4). – P. 56-93.

[3] Allen A. Early T-cell precursor leukemia lymphoma in adults / A. Allen [ et al.] // Leuk. Res. – 2013. – T. 37. – № 9. – P. 1027–1034.

[100] Arber D.A. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology / D.A. Arber [ et al.] // Archives of Pathology and Laboratory Medicine. – 2017. – T. 141 – № 10 – P. 1342–1393.

[101] Arber D.A. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D.A. Arber [et al.] / Blood. – 2016. – T. 127 – № 20. P. – 2391–2406.

[102] Ardin S. Comparison of three noninvasive methods for hemoglobin screening of blood donors / Ardin S. [et al.] // Transfusion. – 2015. - 55(2). –C. 379-87.

[103] Baccharani M. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: / M. Baccharani [ et al.] // Blood.- 2013. -Vol. 122 - № 6. - P. 872–884.

[104] Baddley J. W. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. ISHAM Medical Mycology. – 2011. - 49 (1). – P. 7-12.

[105] Baqai J. Correlation of FLT3 mutations with expression of CD7 in acute

- myeloid leukemia. / J. Baqai [ et al.] // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2015. – T. 23 – № 2. – P. 104–108.
- [106] Beldjord K. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia /K. Beldjord [ et al.] // *Blood* – 2014. – T. 123 – № 24.– P. 3739–3749.
- [107] Ben-Ami R. A multidisciplinary team approach to the management of patients with suspected or diagnosed invasive fungal disease / R. Ben-Ami J. [ et al.] // *Antimicrob Chemother.* – 2013. – 68p.
- [108] Benjamini O. et al. Phase II trial of HyperCVAD and Dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia // *Am. J. Hematol.* - 2014. - Vol. 89. - № 3. P. 282–287.
- [109] Bouchama A. Prognostic factors in heat wave-related deaths; a meta-analysis / A. Bouchama [ et al.] // *Arch. Intern. Med.* - 2007. - Vol. 167.- P. 2170–2176.
- [110] Bow EJ. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America / E.J. Bow [ et al.] // *Clin Infect. Dis.* – 2011. – P. 56-9.
- [111] Breccia M. et al. Second-generation tyrosine kinase inhibitors before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia resistant to imatinib / M.Breccia // *Leuk. Res.* - 2010. - Vol. 34. - № 2. - P. 143–147.
- [112] Burchert A. Interferon alpha 2 maintenance therapy may enable high rates of treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia / A. Burchert [ et al.] // *Leukemia*. Nature Publishing Group. - 2015. - Vol. 29. - № 6. - P. 1331–1335.
- [113] Campiotti L. Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level: A systematic review and a meta-analysis / L. Campiotti [ et al.] // *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd. - 2017. - Vol. 77. –P. 48–53
- [114] Carlier P. Pregnancy outcome among partners of male patients receiving imatinib, dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: reports collected by

the French network pharmacovigilance centers / P. Carlier [ et al.] // Archives of gynecology and obstetrics. NLM (Medline). - 2017. - Vol. 295. - № 2. - P. 269–271.

[115] Cervantes F. Early intervention during imatinib therapy in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: A study of the Spanish PETHEMA group / F. Cervantes [ et al.] // Haematologica. - 2010. - Vol. 95. - № 8. - P. 1317–1324.

[116] Chelysheva E. Risks and challenges of CML management during pregnancy: Looking for a balanced decision / E.Chelysheva [ et al.] //European Journal of Haematology. Blackwell Publishing Ltd. - 2019. - Vol. 102. - № 4. - P. 378–379.

[117] Chelysheva E. Breastfeeding in patients with chronic myeloid leukaemia: Case series with measurements of drug concentrations in maternal milk and literature review /E. Chelysheva et al. //Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis. Universita Cattolica del Sacro Cuore. - 2018. - Vol. 10. - №7.

[118] Climate change and communicable diseases in the EU Member States. Handbook for national vulnerability, impact and adaptation assessments // European Centre for Diseases Prevention and Control. - 2010.- 42 p.

[119] Chai-Adisaksopha. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis // Leuk. Lymphoma. Taylor and Francis Ltd. - 2016. - Vol. 57. - № 6. - P. 1300–1310.

[120] Cohen-J. A role for the microorganism in the outcome from infection? A principle challenged // Crit. Care Med: -2011 Aug. - V. 39. - N. 8. - 2001p.

[121] Cortes J. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial / J. Cortes et al. // J. Clin. Oncol. - 2016. - Vol. 34. - № 20. - P. 2333–2341.

[122] Cortes J.E. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes / J.E. Cortes [ et al.] // Am. J. Hematol. WileyLiss Inc.. - 2015. - Vol. 90. № 12. - P. 1111–1115.

[123] Cortes J.E. Switching to nilotinib versus imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase with suboptimal response to imatinib (LASOR): a randomised, open-label trial /J.E. Cortes [ et al.] // Lancet

Haematol. Elsevier Ltd. - 2016. - Vol. 3. - № 6. - P. 581–591.

[124] Cortes J.E. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial / J.E. Cortes [ et al.] // Blood. American Society of Hematology. - 2018. - Vol. 132. - № 4. - P. 393–404.

[125] Cortes J.E. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib / J.E. Cortes [ et al.] // Am. J. Hematol. - 2016.- Vol. 91. - № 12.- P. 1206–1214.

[126] Cortes J.E. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial / J.E. Cortes [ et al.] // J. Clin. Oncol. - 2018. - Vol. 36. - № P. 231–237.

[127] Dagdan E. Concurrent deletions of IKZF1 and PAX5, CDKN2A, CDKN2B or PAR1 (IKZF1plus) confer a very poor prognosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia / E. Dagdan [et al.] // Klin Padiatr – 2014. – P. 226-30.

[128] Dalal B.I. Detection of CD34, TdT, CD56, CD2, CD4, and C.D14 by flow cytometry is associated with NPM1 and FLT3 mutation status in cytogenetically normal acute myeloid leukemia / B.I. Dalal [ et al.] // Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk. – 2012. – T. 12 – № 4 – 274–279c.

[129] Dalal B.I. Aberrant expression of CD13 identifies a subgroup of standard-risk adult acute lymphoblastic leukemia with inferior survival / B.I. Dalal a. all. // Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk. – 2014. – T. 14. – № 3 – P. 239–244.

[130] Dang H. Prognostic value of immunophenotyping and gene mutations in elderly patients with acute myeloid leukemia with normal karyotype / H. Dang [ et al.] // Hum. Pathol. – 2013. – T. 44 – № 1. P. – 55–61.

[131] Deffis-Court M. Diagnosing and treating mixed phenotype acute leukemia: A multicenter 10-year experience in México / M. Deffis-Court [ et al.] // Ann. Hematol. – 2014. – T. 93. – № 4. – P. 595–601.

[132] Deau B. The addition of daunorubicin to imatinib mesylate in combination with cytarabine improves the response rate and the survival of patients with myeloid blast crisis chronic myelogenous leukemia (AFR01 study) / B.Deau [et

al.] // *Leuk. Res.* - 2011. - Vol. 35. - № 6. - P. 777–782.

[133] Dhedin N. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Phnegative acute lymphoblastic leukemia / N. N. Dhedin [ et al.] // *Blood* – 2015. – T. 125. – № 16. – P. 2486–2496.

[134] Djunic I. Prognostic significance of CD56 antigen expression in patients with acute myeloid leukemia / I. Djunic [ et al.] // *Med. Oncol.* – 2012. – T. 29. – № 3. – P. 2077–2082.

[135] Döhner K. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: Interaction with other gene mutations / K. Döhner [ et al.] // *Blood* – 2005. – T. 106 – № 12. – P. 3740–3746.

[136] Döhner H. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel / Döhner H. [ et al.] // *Blood*. – 2017. - 129(4). – P. 424-447.

[137] Doulatov S. Revised map of the human progenitor hierarchy shows the origin of macrophages and dendritic cells in early lymphoid development / S. Doulatov at all. // *Nat. Immunol.* – 2010. – T. 11 – № 7. - P. 585–593.

[138] Doulatov S. Hematopoiesis: A human perspective / S. Doulatov [ et al.] // *Cell Stem Cell* – 2012. – T. 10. – № 2. –P. 120–136.

[139] Dufour A. Acute myeloid leukemia with biallelic CEBPA gene mutations and normal karyotype represents a distinct genetic entity associated with a favorable clinical outcome / A. Dufour [ et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – T.28 – № 4 – P. 570–577.

[140] Dürk H. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): A multicentre, phase 2, randomised controlled trial / H. Dürk [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2015. – T. 16 – № 16. –P. 1691–1699.

[141] Drgona L., Colita A., Klimko N. et al. Triggers for driving treatment of at-risk patients with invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemphther.* – 2013. - 68(3). – P. 17-24.

- [142] Eiser C; Hill JJ; Vance YH. // Examining the psychological consequence of surviving childhood cancer: systematic review as a research method in pediatric psychology // *J-Pediatric Psychology*. – 2011 -3 27 (7). – P. 459 -460.
- [143] Eckstein O.S. Mixed-phenotype acute leukemia (MPAL) exhibits frequent mutations in DNMT3A and activated signaling genes / O.S. Eckstein [ et al.] // *Exp. Hematol*. – 2016. – T. 44. – № 8. – P. 740–744.
- [144] Elyamany G. FLT3 Internal Tandem Duplication and D835 Mutations in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia and its Clinical Significance / G. Elyamany, M. [ et al.] // *Mediterr J Hematol Infect Dis Open J. Syst. Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis. Cit. Mediterr J Hematol Infect Dis*. – 2014. – T. 6. – № 61. – P. 1133-1137.
- [145] Estey E. Review Article Diagnosis and management of AML in adults : 2017 ELN recommendations from an international expert panel / E. Estey, D. [ et al.] // – 2017. – T. 129. – № 4. – P. 424–448.
- [146] Fabarius A. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: Long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV / A. Fabarius [ et al.] // *Blood*. - 2011. - Vol. 118. - № 26. - P. 6760–6768.
- [147] Fang F. Clinical Features and Prognosis of 227 cases of Acute Myeloid Leukemia with Cross-lineage Antigen Expression / F. Fang [ et al.] // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. – 2016. – T. 46. – № 2. – P. 990–997.
- [148] Fielding A.K. UKALLXII/ECOG2993: Addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia / A.K. Fielding [ et al.] // *Blood*. – 2014. – T. 123. – № 6. – P. 843–850.
- [149] A.B. TLRs ligands and chemokines role in tumor cells migration and expression of innate immunity factors/A.B. Filina [ et al.] // *Allergy* – V. 73 – № S105 – 2018 – P. 584 – 585.
- [150] Gale R.E. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level , number? size , and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young

adult patients with acute myeloid leukemia / R.E. Gale [ et al.] // – 2016. – T. 111 – № 5. – P. 2776–2785.

[151] Gambacorti-Passerini C. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up / C. Gambacorti-Passerini [ et al.] //Am. J. Hematol.- 2014. - Vol. 89. - № 7.- P. 732–742.

[152] Gambacorti-Passerini C. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors /C.Gambacorti-Passerini [ et al.] // Am. J. Hematol. Wiley-Liss Inc.. - 2015. - Vol. 90. - № 9.- P. 755–768.

[153] Garmaeva T.Ts. On the possibility of the development of methodological bases of creation of regional registers of the blood system diseases / T.Ts. Garmaeva [et al.] //In: Materials of VI All-Russian scientific-practical conference "Modern aspects of hematology and hepatology". – 2016. – P. 10-13. <http://www.stuklov.ru/pdf/materials6.pdf>. (in Russian).

[154] Garmaeva T.Ts. Theoretical questions of the organization of regional registers of the blood system diseases. Journal of Postgraduate Medical Education. / T.Ts Garmaevaat [ et al.] //Russian Journal (Vestnikposlediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya). – 2016. – 4. – P. 9-15.

[155] Getta B.M. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Myeloablative Conditioning is Associated with Favorable Outcomes in Mixed Phenotype Acute Leukemia Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Myeloablative Conditioning is Associated wit / B.M. Getta [ et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2017. – T. 23 – № 11. – P. 879–886.

[156] Giles F.J. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: A retrospective cohort analysis / F.J. Giles [ et al.] // Leukemia. - 2013. - Vol. 27. - № 6. P. 1310–1315.

[157] Giles F.J. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study / F.J. Giles [ et al.] //Leukemia. - 2013. -Vol. 27. -№ 1. P. 107–112.

- [158] Guérin A. Association between regular molecular monitoring and tyrosine kinase inhibitor therapy adherence in chronic myelogenous leukemia in the chronic phase /A. Guérin [ et al.] // Curr. Med. Res. Opin. Informa Healthcare. - 2014. - Vol. 30. - № 7. - P. 1345–1352.
- [159] Hasford J. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: The EUTOS score /Hasford J. [ et al.] // Blood. - 2011.- Vol. 118. - № 3. - P. 686–692.
- [160] Hochhaus A. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: Results from the ENESTfreedom study /A. Hochhaus [ et al.] //Leukemia. Nature Publishing Group. - 2017. - Vol. 31. - № 7. - P. 1525–1531.
- [161] Hoffmann V.S. Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry /Hoffmann V.S. [ et al.] // Leukemia. Nature Publishing Group. - 2017. - Vol. 31 -№ 3. - P. 593–601.
- [162] Hoengil M. European organization for the research and treatment of cancer/Mycoses study group (EORTC/MSG) host factors and invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies /Hoengil M. [et al.] //J.Antimicrob Chemother. – 2012. - 67 (8). - 2029 – 2033.
- [163] Hoffmann V.S. Systematic review and meta-analysis of standard-dose imatinib vs. high-dose imatinib and second generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia / V.S. Hoffmann [ et al.] // J. Cancer Res. Clin. Oncol. Springer Verlag. - 2017. - Vol. 143. - № 7.- P. 1311–1318.
- [164] Hochhaus A. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia / A. Hochhaus [ et al.] // N. Engl. J. Med. - 2017. - Vol. 376 -№ 10. - P. 917–927.
- [165] Hochhaus A. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial / A. Hochhaus [ et al.] //Leukemia. Nature Publishing Group - 2016. - Vol. 30. - № 5. P. 1044–1054.
- [166] Haouala A. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib,

dasatinib, and nilotinib / A. Haouala [ et al.] // Blood. 2011. Vol. 117, № 8. P. 75–87.

[167] Jabbour E. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCRABL1 kinase domain mutations / E. Jabbour [ et al.] // Blood. - 2011. - Vol. 117. - № 13. - P. 3641–3647.

[168] Jabbour E. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia // Cancer. – 2015. – T121. - №15 – P. 2517-2528.

[169] Jain N. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (ETPALL/LBL) in adolescents and adults: a high-risk subtype / N. Jain [ et al.] // Blood. – 2016. – T. 127. – № 15. – P. 1863–1869.

[170] Juncà J. Correlation of CD11b and CD56 expression in adult acute myeloid leukemia with cytogenetic risk groups and prognosis / J. Juncà [ et al.] // Ann. Hematol. – 2014. – T. 93. – № 9. – P. 1483–1489.

[171] Jellinger P.S. American association of clinical endocrinologists and American college of dislipudemia fnd prevention of cardiovascular disease / P.S. Jellinger [ et al.] // Endocr. Pract. - 2017. - Vol. 23. - № 2. P. 23-27.

[172] Juliusson G. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry / G. Juliusson et all. // Blood. – 2009. - 113(18). – P. 4179-87.

[173] Juliusson G. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed / G. Juliusson [ et al.] //Blood. – 2012. - 119(17). – P. 3890-9.

[174] Kamal N. Aberrant Antigen Expression in Patients with Acute Leukemias : Experience of King Hussein Medical Center in Jordan / N. Kamal [ et al.] // J. R. Med. Serv. – 2016. – T. 23. – № 2. –P. 59–67.

[175] Kitamura T. The molecular basis of myeloid malignancies / T. Kitamura at all. // Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci. – 2014. – T. 90. – № 10.– P. 389–404.

[176] Konoplev S. Molecular characterization of de novo Philadelphia chromosomepositive acute myeloid leukemia / S. Konoplev [ et al.] // Leuk.

Lymphoma. – 2013. – T. 54. – № 1. – P. 138–144.

[177] Kulikov S.M. Population hematology: goals, objects and methods. Hematology and Transfusiology / S.M.Kulikov [ et al.] // Russian journal (Gematologiya i transfusiologiya). – 2014. – 59. – P. 20-21.

[178] Kulikov S.M. Population studies in hematology /S.M.Kulikov //Journal of Postgraduate Medical Education. Russian Journal (Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya). – 2014. – 1. 74c.

[179] Kulikov S.M. The incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to population-based study Archives / S.M. Kulikov [ et al.] // Russian Therapeutic journal (Terapevticheskiy arhiv). – 2014. - 86(7). – C.24-30.

[180] Kucher E.V., Bebeshko V.G., Minchenko J.N. The prediction of acute leukemias current at children //Abstracts for the 8<sup>th</sup> Annual Congress of the European Hematology Association, Lyon, France, 12-15 June 2008. - The Hematology Journal. - 2015.-Vol. 3. - Suppl. 2. – 277p.

[181] Kontoyiannis D.P. Antifungal therapy and length of hospitalization in transplant patients with invasive aspergillosis / D.P. Kontoyiannis [ et al.] //Med Mycol. - 2013. - 51(2. – P.128-35.

[182] Lagree M. Detection of (1,3) –b-D –glucansin situ in a Candida albicans brain granuloma / M. Lagree [ et al.] // Trends in Medical Mycology (TIMM) 2013, Copenhagen, 56(Suppl.3), 55-167.

[183] Lahjouji A. The immunophenotype of adult T acute lymphoblastic leukemia in Morocco / A. Lahjouji [ et al.] // Exp. Oncol. – 2015. – T. 37 – № 1. –P. 64–9.

[184] Lammintausta R. The change in hormones reflecting sympathetic activity in the Finnish sauna / R. Lammintausta // Ann. Clin. Res. - 1976. - Vol. 8. - P. 266–271.

[185] Lazareva O.V. Medical registers: history and modern potentialities. The Register of patients with chronic myeloid leukemia / O.V. Lazareva [ et al.] //Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologiya). – 2013. - 58(3). – P. 3-8. (in Russian).

[186] Lewis RE. High-dose induction liposomal amphotericin B followed by de-escalation is effective in experimental Aspergillus terreus pneumonia /RE. Lewis [

- et al.] // *J Antimicrob Chemother.* - 2013. – PMID. – P. 233-39. Lee
- [187] S.E. Prognostic factors for outcomes of allogeneic stem cell transplantation in chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors / S.E.Lee [ et al.] // *Hematology.* Maney Publishing. -2014. - Vol. 19. -№ 2. -P. 63–72.
- [188] Lee N.-R. Imatinib mesylate-induced interstitial lung disease in a patient with prior history of *Mycobacterium tuberculosis* infection / N.R. Lee [ et al.] // *Korean J. Intern. Med. Korean Association of Internal Medicine.* - 2015. - Vol. 30 - № 4. – 550p.
- [189] Lima L. Peripheral blood monitoring of chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib, second-line agents, and beyond / L. Lima [ et al.] // *Cancer.* - 2011. - Vol. – 117. - № 6. - P. 1245–1252.
- [190] Lipton J.H. Comparative Efficacy Among 3rd Line Post-Imatinib Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) Patients after Failure of Dasatinib or Nilotinib Tyrosine Kinase Inhibitors / J.H. Lipton [ et al.] // *Blood.* American Society of Hematology. - 2014. - Vol. 124. - P. 4551–4551.
- [191] Manivannan P. Can threshold for MPO by flow cytometry be reduced in classifying acute leukaemia? A comparison of flow cytometric and cytochemical myeloperoxidase using different flow cytometric cut-offs / P. Manivannan [et al.] // *Hematology.* – 2015. – T. 20. – № 8. – P. 455–461.
- [192] Manola K.N. Cytogenetic abnormalities in acute leukemia of ambiguous lineage: an overview. *Br. J. Haematol.* – 2013. – 163. – P. 24-39.
- [193] Marks D.I. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia / D. I. Marks [ et al.] // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2014. – T. 28 – № 6.– P. 995–1009.
- [194] Mateos M.V., A phase I/II national, multicenter, open-label study of bortezomib plus melphalan (VMP) in elderly untreated multiple myeloma (MM) patients / M. Hernandez, J.D. Mediavilla et al. // *Blood.* – 2005. – № 206 (11). – P.786.
- [195] Milosevic J.D. Genetic and epigenetic alterations of myeloproliferative

- disorders /J.D. Milosevic [ et al.] // *Int. J. Hematol.* – 2013. – T. 97. – № 2.– P. 183–197.
- [196] Mahon F.X. Treatment-free remission in CML: Who, how, and why? // *Hematology. American Society of Hematolog -y* 2017. - Vol. 2017. -№ 1. - P. 102–109.
- [197] Mahon F.X. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) / Mahon F.X. [ et al.] // *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group. - 2010. - Vol. 11. - № 11. - P. 1029–1035.
- [198] Marin D. European Treatment and Outcome Study (EUTOS) score for chronic myeloid leukemia still requires more confirmation / D.Marin [ et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* - 2011. - Vol. 29Ю - № 29. - P. 3944–3945.
- [199] Maynadie M. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Cote d'Or (Burgundy, France) / M. Maynadie [ et al.] // *Haematologica.* – 2011. - 96(1). - P. 55-61.
- [200] Munoz P. Clinical-epidemiological characteristics and outcome of patients with catheter-related bloodstream infections in Europe (ESGNI-006 Study) / Munoz P. [ et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* .-2015.- Vol.10. -P. 843–845
- [201] Montani D. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated by Dasatinib /D. Montani [ et al.] // *Circulation.* - 2012. - Vol. 125. - № 17. - P. 2128–2137.
- [202] Munker R. Mixed phenotype acute leukemia: Outcomes with allogeneic stem cell transplantation. A retrospective study from the acute leukemia working party of the EBMT / R. Munkerm [ et al.] // *Haematologica.* – 2017. – T. 102. – № 12. – P. 2134–2140.
- [203] Nagasawa F. Detection of BCR-ABL 1 chimeric gene-positive neutrophils in a patient with mixed phenotype acute leukemia / F. Nagasawa [ et al.] // *Rinsho Ketsueki.* – 2013. - 54(11). – P. 2074-8.
- [204] Nair A.P. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is an Effective Salvage Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia Presenting

with Advanced Disease or Failing Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors / A.P. Nair [ et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. Elsevier Inc.. - 2015. -Vol. 21. - № 8. - P. 1437–1444.

[205] Nicolini F.E. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCRABL mutated leukemias / F.E. Nicolini [ et al.] //Blood. - 2011. -Vol. 118. - № 20. - P. 5697–5700.

[206] Ohner H. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel / H. Ohner [ et al.] // Blood – 2017. – T. 129. – № 22. – P. 2959–2970.

[207] Orlandi E.M. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low-dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia / E.M. Orlandi [et al.] // Leukemia Research. - 2012. - Vol. 36. - № 1.

[208] Othus M. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given “intense” induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson / M. Othus [ et al.] // Leukemia. – 2014. – T. 28. – №2 – P. 289–292.

[209] Pagliaro P. A non-invasive strategy for haemoglobin screening of blood donors / P. Pagliaro [et al.] / Blood Transfus. – 2014. 12(4). – C. 458-63.

[210] Park H.J. Statistics of hematologic malignancies in Korea: incidence, prevalence and survival rates from 1999 to 2008 / H.J. Park [ et al.] // Korean J. Hematol. – 2012. - 47(1). – P. 28-38.

[211] Park L.C. Herpesviridae viral infections following rituximab combined chemotherapy in patients with diffuse large B - cell lymphoma / L.C. Park [et al.] //Acta Haematol. – 2011. - 125 (4). – P. 230-236.

[212] Parovichnikova E.N. Autologous hematopoietic stem cell transplantation followed prolonged maintenance provides survival benefit over only chemotherapy in T-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the RALL study group / E.N. Parovichnikova [ et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2014. - 49(S1). –P. 6-7.

[213] Parovichnikova, E.N. Non-intensive, but non-interruptive protocol provides comparable results in AYAs and older adults with Ph-negative acute lymphoblastic

leukemia: the Russian Acute Lymphoblastic Leukemia (RALL) study group / E.N. Parovichnikova [ et al.] // *Haematologica*.- 2014. - 99(S1). 8p.

[214] Parovichnikova E.N. Non-intensive but constant and exhausting action on the leukemic clone is areasonable and effective treatment approach in adult acute lymphoblastic leukemia: results of the Russian Acute Lymphoblastic Leukemia (RALL) study group / E.N. Parovichnikova [ et al.] // *Blood*. – 2014. - 124 (21). - 3662p.

[215] Parovichnikova, E.N. Absence of high-dose consolidation courses and low numbers of allogeneic HSCTS did not affect overall optimistic results in B-cell precursor PH-negative adult ALL patients treated by non-intensive but non—interruptive ALL-2009 protocol: data of the Russian ALL study group / E.N. Parovichnikova [ et al.] // *Blood*. – 2015. - 126(23). – 2497p.

[216] Parovichnikova, E.N. No differences in the treatment outcome in T-cell acute lymphoblastic leukimia/lymphoma regarding the initial bone marrow blasts count: results of the Russian acute lymphoblastic leukemia (RALL) study group / E.N. Parovichnikova [ et al.] // *Blood*. - 2016. - 128(22). - 5149p.

[217] Parovichnikova, E.N. Late intensification with autologous HSCT after non-myeloablative BEAM conditioning has shown to be effective approach in adults with T-cell acute lymphoblastic leukemia treated by non-intensive protocol: results of the RALL study group / E.N. Parovichnikova [ et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2015. - 50 (S1). – P. 57-58.

[218] Parovichnikova, E.N. Non-intensive, but non-interruptive protocol provides comparable results in AYAs and older adults with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia: the Russian Acute Lymphoblastic Leukemia (RALL) study group /Parovichnikova E.N. [ et al.] // *Haematologica*. – 2014. - 99(S1). - 8.

[219] Patel A.J. Capillary versus venous haemoglobin determination in the assessment of healthy blood donors /A.J. Patel [ et al.] // *Vox Sang*. – 2013. - 104(4). – P. 317-23.

[220] Phenotype Acute Leukemia / R. Munker [ et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant*. – 2016. – T. 22. – № 6. – P. 1024–1029c.

- [221] Piskunova I. CDKN2A/P16INK4A deletion is not a poor prognosis predictor in adult acute lymphoblastic leukemia patients treated according to protocol RALL-2009 / I. Piskunova [ et al.] // *Haematologica*. – 2017. - 102(S2). – P. 654-655.
- [222] Pavlů J. Optimizing patient selection for myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic myeloid leukemia in chronic phase / J. Pavlů [ et al.] // *Blood*. - 2010. - Vol. 115. - № P. 4018–4020.
- [223] Piccoli L. / L. Piccoli [ et al.] // *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* – 2011. – T. 33 – № 3. – P. 202–206.
- [224] Pfirrmann M. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia / M. Pfirrmann [ et al.] // *Leukemia*. - 2016. - Vol. 30. - № 1. - P. 48–56.
- [225] Pomerantz A. Mixed-phenotype acute leukemia: Suboptimal treatment when the 2008/2016 WHO classification is used / A. Pomerantz [ et al.] // *Blood Res.* – - 2016. – T. 51. – № 4. – P. 233–241c.
- [226] Porkka K. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion / K. Porkka [ et al.] // *Cancer*. - 2010. - Vol. 116. - № 2. - P. 377–386.
- [227] Raza A. The genetic basis of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes / A. Raza [ et al.] // *Nat Rev Cancer* – 2012. – T. 12– 849–859c.
- [228] Riaz S.K. Role of HER-2 Ile655Val polymorphism as universal cancer susceptibility marker among different cancers // *Arch. Iran. Med.* – 2016. – T-19- №6. – P. 430-438.
- Rea D. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: Interim analysis of the STOP 2G-TKI study / D.Rea [ et al.] // *Blood*. American Society of Hematology. - 2017. - Vol. 129Ю - № 7. - P. 846–854.
- [229] Rodríguez-Rodríguez S. Impact of Aberrant Antigens in the Outcome of Patients with Acute Leukemia at a Referral Institution in Mexico City / S. Rodríguez-Rodríguez [ et al.] // *Rev. Invest. Clin.* – 2016. – T. 68. – № 6. – P.

305–313.

[230] Ryabchikova N. Investigation of polymorphisms related to mir-608 in patients with chronic myeloid leukemia HAEMATOLOGICA. /N. Ryabchikova [ et al.] // Congress of the European Hematology Association, Madrid, Spain. - 2017. - 723 p.

[231] Saglio G. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study / G. Saglio [ et al.] // Cancer. - 2010. - Vol. 116. - № 16. - P. 3852–3861.

[232] Sant M. HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project / M. Sant [ et al.] // Blood. – 2010. - 116(19). – P. 3724-34.

[233] Santos F. Prognostic value of FLT3 mutations among different cytogenetic subgroups in acute myeloid leukemia / F. Santos [ et al.] // Cancer. Author manuscript; available PMC – 2014. – T. 117 – № 10– 2145–2155c.

[234] Sarma A. Expression of aberrant CD markers in acute leukemia: A study of 100 cases with immunophenotyping by multiparameter flowcytometry / A. Sarma [ et al.] / Cancer Biomarkers – 2015. – T. 15. – № 4. – P. 501–505.

[235] Schlenk R.F. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3 - ITD – positive AML with respect to allogeneic transplantation / R. F. Schlenk [et al.] // 2016. – T. 124. – № 23. – P. 3441–3450.

[236] Schwab C.J. Genes commonly deleted in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Association with cytogenetics and clinical features / C.J. Schwab [ et al.] // Haematologica. – 2013. – T. 98. – № 7. – P. 1081–1088c.

[237] Sharma R.K. Aberrant myeloid antigen co-expression is correlated with high percentages of CD34-positive cells among blasts of acute lymphoblastic leukemia patients: An Indian tertiary care center perspective / R.K. Sharma [ et al.] // Blood Res. – 2014. – T. 49. – № 4. – P. 241–245.

[238] Shimizu H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with mixed phenotype acute leukemia: results of a matched-pair analysis / H. Shimizu [ et al.] // Eur J Haematol. – 2015. – T. 95. – № 5. – P. 455–60.

- [239] Shimizu H. Philadelphia chromosome-positive mixed phenotype acute leukemia in the imatinib era. *Eur. J. Haematol.* – 2014. - 93(4). – C. 297-301.
- [240] Shorbagy S. El CD56 and CD19 antigens expression in acute myeloid leukemia identifies patients with adverse prognosis in Egypt / S. El Shorbagy [ et al.] // *Int. J. Sci. Res.* – 2016. – T. 5. – № 1.– P. 523–530.
- [241] Sumnig A. The impact of noninvasive, capillary, and venous hemoglobin screening on donor deferrals and the hemoglobin content of red blood cells concentrates: a prospective study / A. Sumnig [ et al.] // *Transfusion.* – 2015. - 55(12). – P. 2847-54.
- [242] Singh A. Evaluation of various methods of point-of-care testing of haemoglobin concentration in blood donors / A. Singh [ et al.] // *Blood Transfus.* – 2015. - 13(2). – P. 233-9.
- [243] Supriyadi E. Myeloid antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relevance for clinical outcome in indonesian ALL-2006 protocol / E. Supriyadi [ et al.] // *J. Oncol.* –2012. - 15(3). – P. 237-40.  
- 13(2). – P. 233-9.
- [244] Swerdlow S.H. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S.H. Swerdlow [ et al.] // *Blood.* – 2016. – T. 127. – № 20. – P. 2375–2391.
- [245] Saussele S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: Evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML study IV /S. Saussele [ et al.] // *Blood.* - 2010. - Vol. 115. - № 10. - P. 1880–1885.
- [246] Saussele S. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, nonrandomised, trial /Saussele S. [ et al.] // *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group. - 2018. - Vol. 19. - № 6. - P. 747–757.
- [247] Savchenko V.G. Software treatment of diseases of the blood system. vol. 2: Collection of diagnostic algorithms and protocols, treatment of diseases of the blood system //Moscow: Praktika; 2012. (in Russian).

- [248] Semochkin S.V. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of municipal / S.V. Semochkin [ et al.] // Hematology Departments in Moscow. Therapeutic Archives. Russian journal (Terapevticheskiy arhiv). – 2015. - 87(7). – P. 26-32. (in Russian).
- [249] Shah N.P. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034 /N.P. Shah [ et al.] // Am. J. Hematol. - 2016. - Vol. 91. - № 9. - P. 869–874.
- [250] Steegmann J.L. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia / J.L. Steegmann [ et al.] // Leukemia. - 2016. - Vol. 30. - № 8. - P. 1648–1671.
- [251] Turkina A.G. Russian Register for the treatment of chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: the results of years of work. Effective pharmacotherapy. Oncology, hematology and radiology /A.G.Turkina [ et al.] //Russian journal (Effektivnaya farmakoterapiya. Onkologiya, gematologiya i radiologiya). – 2015. - 10(1). – P. 8-13 (in Russian).
- [252] Usami E. The requery and risk factor of herpes zoster infection in non-Hodgkin's lymphoma patients] [Article in Japanese] / A.G. Turkina [ et al.] // Gan to Kagaku Ryoho. – 2011. - 38(2). – P. 243-7.
- [253] Ursan I.D. Emergence of BCR-ABL Kinase Domain Mutations Associated with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: A Meta-Analysis of Clinical Trials of Tyrosine Kinase Inhibitors / I.D. Ursan [ et al.] // J. Manag. Care Spec. Pharm. - 2015. - Vol. 21. - № 2. - P. 114–122.
- [254] Voigt P. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia The Cancer Genome Atlas Research Network / P. Voigtat [et al.] // Engl. J. Med. – 2013. – T. 369 – № 1– 98–98c.
- [255] Yan L. Clinical, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular genetic features in 117 adult patients with mixed-phenotype acute leukemia defined by WHO-2008 classification / L. Yan [ et al.] // Haematologica. – 2012. – T. 97. – № 11. – P. 1708–1712.

- [256] Voigt P. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia The Cancer Genome Atlas Research Network / P. Voigt // N. Engl. J. Med. – 2013. – T. 369. – № 1. – P. 98–98.
- [257] Velev N. Stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia resistant to tyrosine kinase inhibitors with BCR-ABL kinase domain mutation T315I / N. Velev [ et al.] // Cancer. - 2010. - Vol. 116. - № 15. - P. 3631–3637.
- [258] Yan L. Clinical, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular genetic features in 117 adult patients with mixed-phenotype acute leukemia defined by WHO-2008 classification / L. Yan [ et al.] // Haematologica. – 2012. – T. 97. – № 11. – P. 1708–1712.
- [259] Yan L.Z. Clinical and laboratorial analysis for 15 adult cases of mixed phenotypic acute leukemia with Ph chromosome and/or positive BCR-ABL/ L.Z. Yan [ et al.] // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2013; 21(5): 1116-20.
- [260] Yao Q.-M. Prognostic impact of IKZF1 deletion in adults with common B-cell acute lymphoblastic leukemia. / Q.-M. Yao // BMC Cancer. – 2016. – T. 16. – P. 269 – 73.
- [261] Ye XN. Epigenetic priming with decitabine followed by low-dose idarubicin cytarabine has an increased anti-leukemic effect compared to traditional chemotherapy in high-risk myeloid neoplasms / XN Ye. [et al.] // Leuk. Lymphoma. – 201. - 57(6). – P. 1311-1318.

**Список публикация соискателя учёной степени****Статьи в рецензируемых журналах ВАК РФ, ВАК РТ и Scopus:**

- [1-А]. Мирзокаримова Н.С. Патогенетическая роль биомаркеров и психоневрологических расстройств при лейкемии /Н.И.Мустафакулова, С.Н. Абдуллаева, Т.И. Кароматова //Международный журнал медицины и психологии. - 2020. Т. №3. - №5. - С. 140-145
- [2-А]. Мирзокаримова Н.С. Психоневрологические нарушения у пациентов с острой лейкемией в условиях жаркого климата Республики Таджикистан /Н.И. Мустафакулова, Т.И. Кароматова и др. /East European Scientific Journal, 7(47), Warshava. Polska. – 2019. Part 2. - P. 43-47 (Scopus).
- [3-А]. Мирзокаримова Н.С. Коморбидный статус и негативно влияющие факторы на течение миеломной болезни в зависимости от сезона года в Республике Таджикистан /Н.И. Мустафакулова, С.Н. Абдуллаева //Вестник академии медицинских наук Таджикистана». - Душанбе. -2019. - №3. - С. 377-383.
- [4-А]. Мирзокаримова Н.С. Прогностическое значение клинико-рентгенологических показателей костно-суставных поражений у пациентов с лейкемией /Н.И. Мустафакулова, Г.Н. Камолова // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. - Душанбе. -2019. - №3. - С. 331- 333.
- [5-А]. Мустафакулова Н.С. Дерматоглифика в прогнозировании индивидуально-типологических особенностей и течения кожного процесса у больных лейкемией /Н.И. Мустафакулова, Т.И. Кароматова // Здравоохранение Таджикистана. - 2015. - №3.- С. 164-167.
- [6-А]. Мустафакулова Н.С. Сравнительная оценка эффективности и токсичности специфической программной химиотерапии у пациентов с острым миелоидным лейкозом, осложненной пневмонией / Н.И. Мустафакулова, Т.И. Меликова /Вестник педагогических наук. –Душанбе. – 2015. – С. 73-75.
- [7-А]. Мустафакулова Н.С. Особенности клинического течения

внутрибольничной пневмонии у пациентов с острым миелоидным лейкозом /Н.И. Мустафакулова, Т.И. Меликова // Вестник педагогического университета. – Душанбе. – 2015. – С. 55-57.

[8-А]. Мустафакулова Н.С. Факторы риска развития и особенности клинического течения различных форм лейкоза в Республике Таджикистан /Н.И. Мустафакулова // «Вестник Авиценны». - Душанбе. – 2014. – №3. - С.33-37.

### **Статьи и тезисы в сборниках конференции:**

#### **Статьи и тезисы в сборниках конференции:**

[9-А]. Мирзокаримова Н.С. Прогностическая значимость дерматоостеоартикулярных проявлений и ранних гематологических показателей при различных формах лейкемии /Н.И. Мустафакулова, С.Н. Абдуллаева // American Scientific Journal № (27). - 2019. - Vol.1. - P.7-12

[10-А]. Мирзокаримова Н.С. Особенности течения гепаторенального синдрома у пациентов с лейкемией /Материалы научно-практической конференции 67 годичной конференции 80 летние ТГМУ имени АбуАли Ибни Сино и годам развития села - 2019. – С.26.

[11-А]. Мирзокаримова Н.С. Влияние жаркого климата на психологическое состояние и минеральный обмен при остром лейкозе/Материалы 65 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино. «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире». – Душанбе. – 2017. - Том 2. - С. - С. 97-100.

[12-А]. Мирзокаримова Н.С. Состояние кардиоваскулярной системы у пациентов с острым лимфобластным лейкозом в условиях жаркого климата РТ/Н.И. Мустафакулова // Материалы 65 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино. «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире». - Душанбе. – 2017. - Том 2. – С. 106-108 .

[13-А]. Мирзокаримова Н.С. Клинико-гематологические и рентгенологические особенности лейкемического поражения костно-суставной системы / Материалы 64 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан. Проблемы теории и практики современной медицины». – Душанбе. - 2016. – С. 100-102.

[14-А]. Мирзокаримова Н.С. Прогнозирование течения лейкемии в условиях жаркого климата Республики Таджикистан / Материалы 64 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан. «Проблемы теории и практики современной медицины». – Душанбе. - 2016. – С. 109-111.

[15-А]. Мирзокаримова Н.С. Влияние сезона года на развитие кардиовакулярных осложнений у пациентов с лейкемией в условиях республики Таджикистан / /Н.И. Мустафакулова / /Евразийская союза учёных ЕСУ) Ежемесячный научный журнал. - 2016. - № 5(26). – С. 207-209.

[16-А]. Мирзокаримова Н.С. Атипичное течение множественной миеломы Материалы XV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе. – 2020. – С. 9.

[17-А]. Мирзокаримова Н.С. Тлеющая множественная миелома / Материалы XV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе. –2020. – С.9.

[18-А]. Мирзокаримова Н.С. Ошибки в диагностике и в лечении множественной миеломы / Материалы XV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни

Сино». «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе. -2020. - С. 16.

[19-А]. Мирзокаримова Н.С. Состояние психоэмоционального и вегетативного фона у пациентов с лейкемией в условиях жаркого климата РТ. / Материалы XV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе. -2020. - С. 44.

[20-А]. Мирзокаримова Н.С. Острый миелоидный лейкоз, ассоциированный с гельминтной инвазией. /Материалы XV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе. -2020. - 49с.

[21-А]. Мирзокаримова Н.С. Множественная миелома в молодом возрасте /Материалы XV . научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе. - 2020. –С. 53.

[22-А]. Мирзокаримова Н.С. Особенности течения лейкемии в различных климатических условиях Таджикистана /Материалы XIV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». «Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине». – Душанбе. -2019, - 100с.

[23-А]. Мирзокаримова Н.С. Индивидуально-типологические особенности пациентов с лейкемией / Материалы XIV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». «Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине». – Душанбе. -2019. – С. 101.

[24-А]. Мирзокаримова Н.С. Рентгенологические особенности поражений костно-суставной системы при лейкемии. / Материалы XIV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им.

Абуали ибни Сино». «Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине». – Душанбе. -2018. – С. 106С..

[25-А]. Мирзокаримова Н.С. Вторичная гиперурекемия и артропатии при хроническом миелолейкозе/ Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», посвященной «Году развития туризма и народных ремесел». – Душанбе. -2018. – С. 111.

[26-А]. Мирзокаримова Н.С. Морфофункциональное состояние Сердечно-сосудистой системы у пациентов с множественной миеломой./ Материалы XIV научно-практической конференции молодых ученых и студентов. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», посвященной «Году развития туризма и народных ремесел». – Душанбе. -2019. – С. С.8.

[27-А]. Мирзокаримова Н.С. Состояние психовегетативного синдрома у пациентов с лейкемией ./ Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», посвященной «Году развития туризма и народных ремесел». – Душанбе. -2018. – С. С. 115.

[28-А].Мирзокаримова Н.С. Психологическое и морфофенотипические особенности у пациентов с лейкемией/Материалы XII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино. «Роль молодежи и в развитии медицинской науки», посвященной «году молодежи». – Душанбе. -2017. – С. 117.

[29-А]. Мирзокаримова Н.С. Особенности течения и терапии костно-суставных и нервных поражений у пациентов с острой лейкемией/Материалы XII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино. «Роль молодежи в развитии медицинской науки» посвященной «году молодежи», – Душанбе. -2017. – С. 118.

[30-А]. Мирзокаримова Н.С. Нарушение водно-солевого обмена в зависимости от возрастного аспекта у больных с острой лейкемией в условиях жаркого климата Республики Таджикистан/Материалы XII научно-

практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино. «Роль молодежи в развитии медицинской науки», посвященной «году молодежи». - Душанбе. -2017. – С. 115.

[31-А]. Мирзокаримова Н.С. Прогностическое значение конституционально-морфологических факторов в течении острого лимфобластного лейкоза // Материалы 65 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино. «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире». - Душанбе. – 2017. - Том 2. – С. 94-96.

[32-А]. Мирзокаримова Н.С. Прогностическая значимость кожного процесса и костносуставных поражений при лейкомии./Материалы XI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино. «Медицинская наука: достижения и перспективы» – Душанбе. - 2019. – С. 47.

[33-А]. Мирзокаримова Н.С. Структура и характер поражений внутренних органов у пациентов с множественной миеломой /Материалы XIV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино. «Медицинская наука: достижения и перспективы» – Душанбе. - 2019. - 9с.

[34-А]. Мирзокаримова Н.С. Прогнозирование течения лейкемии в условиях жаркого климата Республики Таджикистан /Материалы 64 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан. «Проблемы теории и практики современной медицины». – Душанбе. - 2016. – С. 103 - 105.

[35-А]. Мирзокаримова Н.С. Клинико гематологические и рентгенологические особенности лейкемического поражения костно-суставной системы / Материалы 64 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 25-летию

Государственной независимости Республики Таджикистан. Проблемы теории и практики современной медицины». – Душанбе. - 2016. – С. 100-102.