

Государственное образовательное учреждение
Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

УДК: 616.155 392; 616.7-031.81;616-073.75.

На правах рукописи

Камолова Гулчохон Нематуллоевна

**Клинико-гематологические и рентгенологические особенности
поражения костно-суставной системы при лейкемии и их
комплексная терапия**

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Мустафакулова Намуна Ибрагимовна

Душанбе - 2023

Оглавление

	Стр.
Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	5
Общая характеристика работы	9
Глава 1. Обзор литературы	14
1.1. Взаимосвязь анатомо-физиологических особенностей костной системы с лейкозными клетками.....	14
1.2. Минеральная плотность и метаболизм костной ткани при лейкемии.....	18
1.3. Клинико-лабораторные особенности костно-суставных поражений при острых и хронических лейкемиях.....	20
1.4. Коморбидность и мультикоморбидность у пациентов с лейкемией.....	24
...	
1.5. Рентгенодиагностика костно-суставных поражений при лейкемии	29
1.6. Дифференциальная диагностика костно-суставных поражений при лейкемии.....	41
1.7. Комплексная терапия лейкемий.....	41
Глава 2. Материал и методы исследования	43
2.1. Клиническая характеристика больных	
2.2. Методы исследований.....	51
Глава 3. Анализ и оценка результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований	
3.1. Частота и структура специфических поражений костно-суставной системы у пациентов с лейкемией и их рентгенологические особенности.....	51
3.2. Артросонографические проявления поражений суставов у пациентов с лейкемией в зависимости от стадии заболевания	55

3.3. Клинико-гематологические особенности лейкемических поражений костно-суставной системы.....	69
3.4. Вторичная гиперурикемия и подагрическая артропатия при лейкемии	78
3.5. Влияние коморбидной и мультикоморбидной патологии на клиническое течение и качество жизни больных с лейкемией.....	84
3.6. Нарушения электролитного обмена плазмы крови и минеральной плотности костной ткани и их коррекция у пациентов с лейкемическим поражением костно-суставной системы	91 11 6
Глава 4. Обсуждение результатов.....	11
Выводы.....	7
Рекомендации по практическому использованию результатов.....	11
Список литературы.....	8
Публикации по теме диссертации.....	13
	6

Список сокращений и условных обозначений

- БТ – базисная терапия
- ГКС - глюкокортикостероиды
- ЖЭ – жизненная энергия
- КЖ – качество жизни
- КТ – комплексная терапия
- КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
- ММ – множественная миелома
- МПКТ – минеральная плотность костной ткани
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОЛ - острый лейкоз
- ОЛЛ - острый лимфобластный лейкоз
- ОМЛ - острый миелоидный лейкоз
- ПЗ – психическое здоровье
- ПКМ – пунктат костного мозга
- ПХТ – полихимиотерапия
- РА – ревматоидный артрит
- РТ - Республика Таджикистан
- РФЛ - различные формы лейкоза
- РФФ - ролевое физическое функционирование
- РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование
- СЛЮ – синдром лизиса опухоли
- ССС - сердечно-сосудистая система
- СФ – социальное функционирование
- ФВ – фракция выброса
- ФФ – физическое функционирование
- ХЛ - хронический лейкоз
- ХЛЛ - хронический лимфолейкоз
- ХМЛ - хронический миелоидный лейкоз

Введение

Актуальность темы исследования. Костно-суставные поражения при лейкемии в основном связаны с замещением лейкозных клеток в костный мозг и в дальнейшем с их окостенением фиброзной тканью, что характеризуется асимметричным поражением крупных суставов (плечевой, бедренный, коленный, голеностопный и другие) [Alfaris B. et al., 2017; Gkoudina A., 2022].

Псевдоревматический лейкоз может имитировать острую ревматическую лихорадку или ювенильный ревматоидный артрит (РА). Проведенная противовоспалительная терапия бывает неэффективной. Пораженные суставы припухают, болезненные, особенно ночью, а объем движений в них заметно ограничен. Суставной синдром чаще нестойкий, мигрирующий, часто напоминает ревматическую лихорадку [Кузьмина Н.Н., 2017; Ulanova A.S., 2020; Gibbs D.D., 2022].

Рентгенологические исследования в начальном периоде и в разгаре заболевания при лейкемии имеют прогностическое значение. В начальном периоде заболевания, когда характерные гематологические показатели для лейкемии отсутствуют, заболевание сопровождается лихорадкой, селезенка и лимфатические узлы еще не достигают заметного увеличения, костно-суставные поражения заметно проявляются под «маской» ревматических заболеваний [Шафоростова И.И., 2015; Alfaris B., 2017].

При хронической лейкемии (ХЛ), по сравнению с острой лейкемией (ОЛ), суставные нарушения обнаруживаются изредка и попозже, характеризуются медленным прогрессированием, симметричным вовлечением суставов, на рентгенограмме видна выраженная деструкция костей, а иногда и патологические переломы [Михайлов М.К., 2008; Manappallil R.G., 2019; Melissa F., 2020].

Наращение степени остеопороза при лейкемии, появление метафизарных полосок просветления свидетельствуют об обострении процесса и, наоборот, уменьшение степени размеров остеолитических процессов наблюдалось при

улучшении процесса и наступлении ремиссии [Cohan N., 2016; Faiq I. G.I., Alfonso O., 2020; Janke L.J., 2021].

Известно, что одной из причин нейтропении при ревматоидном артрите (РА) может быть Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (Т-ЛБГЛ). Основными клиническими симптомами является лимфоцитоз, нейтропения, спленомегалия, поражение костного мозга, и очень схоже с синдромом Фелти, считающиеся осложнением РА, сопровождающиеся появлением пигментных пятен на коже, лейкопенией, спленомегалией, проявлениями полиартрита [Doronin V.A. et. al., 2003; Lobbes H., 2020].

Синдром лизиса опухоли (СЛО) наиболее чаще обнаруживается у пациентов с острой лимфоидной лейкемией и при множественной миеломе (ММ), чем у больных с острой миелоидной лейкемией (ОМЛ), приводя к резкому увеличению продуктов распада: мочевой кислоты (гиперурикемия), калия и фосфора. В свою очередь, мочевая кислота, депонируясь в тканях, суставах и сердце, способствует формированию вторичной подагрической артропатии и коронарной болезни сердца [Харченко Ю.А. и др., 2019; Arjun Gupta., 2018; Umberto G., 2021; Menakuru S.R., 2022].

При ММ (парапротеинемический лейкоз) – опухолевая ткань, разрастаясь преимущественно в плоских костях черепа и в рёбрах, на рентгенограмме обнаруживает очаги деструкции костной ткани округлой формы в виде пробойников [Поддубная И.В., 2018; Yasuyuki S., 2022].

По заключению некоторых учёных, у 12-15% пациентов, страдающих лейкемией, встречаются клинические проявления костно-суставных поражений [Шафоростова И.И., 2015; Chang Y.W., 2021].

Появление сильного болевого синдрома в костно-суставной системе, в основном, связано с лейкозной инфильтрацией костного мозга, синовиальной оболочки, гемартрозом, кровоизлиянием в околосуставные ткани и появлением лейкемидов (кожных узелков) [Yuk Kozima, 2011; Cotter D.G., 2019].

При ревматоидном артрите (РА) достоверно чаще встречаются неходжкинские лимфомы, ОМЛ и миелодиспластические синдромы.

Вероятность развития ОМЛ и миелодиспластического синдрома повышается при раннем РА и, особенно, на фоне цитостатической терапии циклофосфаном и метотрексатом [Богданов А.Н. , 2014; Schwaneck E.C, et al., 2018; Nancy Berliner M.D., 2022].

Приступ вторичной подагры развивается вследствие повышения концентрации мочевой кислоты у пациентов с острым и хроническим лейкозом, ММ, лимфомой, болезнью Виллебранда и некоторыми другими заболеваниями [Бунчук Н.В., 2010; Авдошин В.П., 2013; Adu-Gyamfi., 2021; Sugandha., 2022].

На ранних стадиях ОЛ при своевременном проведении глюкокортикостероидной (ГКС) терапии и применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) болевой синдром уменьшался и костно-суставные проявления исчезали. С другой стороны, применение высоких доз ГКС при лейкемии приводят к остеопорозу и нарушению состояния минерального обмена [Ном Y.S. 2011; Leanne M. , 2020; Lilly Velentza. , 2021].

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. У пациентов с лейкемией со смешанными костно-суставными процессами чаще всего приходилось иметь дело в клинике, причем решение вопроса о первоисточнике заболевания представляет большие трудности [Ном Y.S. 2011; Leanne M. , 2020; Lilly Velentza. , 2021].

При проведении соответствующей терапии коррекция минерального обмена не проводится. Своевременная диагностика костно-суставных нарушений и коррекция нарушений минерального обмена приводят к предотвращению грозных осложнений.

На запущенных стадиях заболевания лейкемические поражения костно-суставной системы довольно сложно поддаются лечению.

Работ, посвященных изучению клинико-гематологических и рентгенологических особенностей поражения костно-суставной системы при лейкемии, на современном этапе опубликованы немного, их результаты противоречивы, что и сделало актуальным настоящее исследование.

Связь исследования с научными программами (проектами), научной тематикой. Данное диссертационное исследование выполнено в рамках государственного задания НИР: «Клинико-гематологические и рентгенологические особенности поражения костно-суставной системы при лейкомии и их комплексная терапия». Исследование проводилось в рамках выполнения Постановления Правительства Республики Таджикистан от 3 декабря 2012 года, за №676 «О перспективах профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы»

Общая характеристика работы

Цель исследования: изучить клинико-гематологические и рентгенологические особенности лейкемических поражений костно-суставной системы и их комплексная терапия.

Задачи исследования:

1. Установить частоту, структуру рентгенологических и артросонографических особенностей поражений костно-суставной системы у пациентов с лейкемией.
2. Сопоставить клинико-гематологические особенности лейкемий и гиперурекимического синдрома на фоне вторичной подагрической артропатии.
3. Оценить влияние коморбидной патологии на клиническое течение костно-суставных поражений и качество жизни больных с лейкемией.
4. Оценить состояние электролитного обмена, МПКТ и эффективность комплексной терапии (КТ) у пациентов с лейкемией.

Объектом исследования явились 273 пациента с поражением костно-суставной системы у пациентов с лейкемией.

Предметом исследования является изучение клинико-гематологических и рентгенологических особенностей лейкемического поражения костно-суставной системы и их комплексная терапия.

Научная новизна исследования. Диссертационная работа является первым обобщающим научным исследованием, посвященным целенаправленному изучению возможностей комплексного использования методов лучевой диагностики в оценке лейкемического поражения костно-суставной системы.

Впервые установлено, что в ранних стадиях лейкемии, когда характерные гематологические показатели, спленомегалия и лимфоденопатия отсутствовали, заболевание сопровождалось костно-суставными поражениями и гипертермией. Впервые у больных с острой лейкемией обнаружено преобладание поражений

губчатых и реже плоских и трубчатых костей, тогда как при хронических лейкозах, в основном, встречались поражения плоских и трубчатых костей. Поражение опорно-двигательного аппарата при ХЛ отличалось медленным прогрессированием, симметричными и дегенеративно-дистрофическими поражениями, которые учащались у больных с увеличением возраста, тогда как у пациентов с острой ОЛ суставной синдром чаще нестойкий, мигрирующий, асимметричный и чаще сопровождался развитием артралгии, гемартроза, кровоизлияния в периартикулярные ткани и лейкоэмической инфильтрацией синовиальной оболочки.

Установлено, что у пациентов с ОЛ наблюдается выраженность геморрагического, анемического и интоксикационного синдромов, тогда как гиперпластический синдром был выражен у пациентов с ХЛ. По мере прогрессирования заболевания и увеличения степени бластемии и бластоэоза костного мозга, отмечалось значительное нарастание болевого синдрома в костно-суставной системе, степени анемии, тромбоцитопении, гиперурикемии, нарушений минерального обмена и скорости оседания эритроцитов.

Установлено, что развившейся гиперурикемия у пациентов с лейкозией провоцирует приступы вторичной подагры и нарушения минерального обмена, сопровождающиеся расстройством сердечно-сосудистой и нервно-мышечной системы. Пациенты с лейкозией отличались отягощенным коморбидным фоном и снижением качества их жизни.

Оценена клиническая эффективность комплексной терапии (коррекция минеральных нарушений на фоне базисной терапии).

Теоретическая и научно-практическая 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 диссертационной работы определяется возможностью применения результатов исследования в процессе раннего выявления лейкоэмических поражений костно-суставной системы и

минеральных нарушений, для своевременного проведения адекватной коррекции.

Положения, выносимые на защиту:

1. Костные поражения появлялись в самых ранних стадиях ОЛ при отсутствии характерных гематологических показателей (лейкоцитоз, бластемия), что усложняло процесс постановки диагноза. Поражения костей при ХЛ отличались многообразием, тогда как при ОЛ однородностью. При ХЛ костные деструкции в основном локализовались в трубчатых и плоских костях, отличались двусторонностью и симметричностью, тогда как при ОЛ преобладали поражения губчатых и реже трубчатых костей и отличались развитием нестойкого, асимметричного суставного синдрома, гемартроза, кровоизлияния в периартикулярные ткани.
2. У пациентов с ОЛ по мере прогрессирования бластемии и бластоэоза костного мозга, тромбоцитопении и гиперуремического синдрома интенсивность мигрирующего болевого синдрома в костно-суставной системе возрастала, развивался геморрагический, интоксикационный, анемический синдромы.
3. Одновременное сочетание нескольких заболеваний у одного и того же больного, несомненно, утяжеляет течение основного заболевания. Коморбидные патологии взаимосвязанные единым патогенетическим механизмом у пациентов с ОЛ в основном связаны с синдромом «лизиса опухоли», гиперуремией, отложением мочевой кислоты в суставах, почках, сердце и в дальнейшем развитием вторичной подагрической артропатии, коронарной болезни сердца и ОПН, в тоже время и мультиморбидные заболевания не связанные патогенетически у пациентов лейкемией ухудшает течение основного заболевания.
4. Нарушения электролитного обмена и костно-суставные поражения при лейкемии являются широко распространенными прогрессирующими осложнениями. Применение высоких доз ГКС при лейкемии приводит к

остеопорозу и нарушению состояния электролитного обмена, проливная потливость, энтеропатии приводят к потере электролитов в организме (гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия). Минеральные нарушения у пациентов с лейкемией сопровождались костно-суставной, нервно-мышечной симптоматикой и расстройством сердечной деятельности. МПКТ у пациентов с ХЛ были значительно снижены по отношению к больным ОЛ. Проведенная комплексная терапия с учетом коррекции электролитных нарушений на фоне базисной терапии у пациентов с ОМЛ показала значительную эффективность терапии до достижения стойкой ремиссии заболевания, тогда как у пациентов с ХМЛ эти результаты были минимальными.

Степень достоверности результатов. 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Цель, задачи и тематика исследования, а также примененные в ходе работы клиничноинструментальные и социологические методы диагностики и лечения соответствуют паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04. – Медицина (Внутренние болезни).

Личный вклад соискателя ученой степени в исследование. Автор лично проводил подробный анализ литературы, охватывающий современные представления о костно-суставных поражениях при лейкемии, ею проведен тщательный анализ результатов исследования и полученные данные обработаны с использованием современных статистических методов.

Апробация и реализация результатов диссертации. Материалы диссертации доложены на 63-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием: Вклад медицинской науки в оздоровлении семьи (Душанбе, 2015); 64-й годичной научно-

практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан (Душанбе, 2016); 65-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире» (Душанбе, 2017); 66-й годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» (Душанбе, 2018); 67-й годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Медицинская наука XXI века – взгляд в будущее» (Душанбе, 2019); 68-й годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования» (Душанбе, 2020); 69-й годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины» (Душанбе, 2021).

Публикации по теме диссертации. Опубликовано 29 научных работ, в том числе 5 в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте РТ.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 146 странице компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 173 источников, из них 60 – на русском и 113 – на английском языках. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами, 10 рисунками.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Взаимосвязь анатомо-физиологических особенностей костной системы с лейкозными клетками

Учёные Медицинского центра Университета Рочестера обнаружили новые связи между лейкозными клетками и клетками, участвующими в формировании костной ткани. Доказано, что, когда лейкозные клетки лишь только обнаруживаются очень в малом количестве в крови, лейкоэмические клетки, активно внедряясь в костный мозг, негативно влияют на формирование здоровых гемопоэтической стволовых клеток крови. Лейкозные клетки, находясь на внутренней поверхности костей, активно влияют на формирование костного мозга. До сих пор, согласно статье Blood, никто не определил важные взаимодействия, которые происходят между лейкозными клетками и остеобластами (клетки, образующие костную ткань) и остеокластами, которые постоянно разрушают кость. Была создана экспериментальная модель: применяли модель мыши и образцы ткани лейкемии человека и доказали в этом случае потерю костной ткани в виде остеопороза. Экспериментально была установлена эффективность бисфосфонатов для восстановления потерянной костной ткани [11].

При острой лейкемии в костном мозге стремительно накапливаются незрелые, нежизнеспособные клетки крови (бластные клетки) в костном мозге, тогда как при хронической лейкемии медленно накапливаются созревающие и относительно зрелые клетки (аномальные лейкоциты). Лейкозные клетки, взаимодействуя на строму костной ткани, играют решающую роль в прогрессировании лейкемии. Инфильтрируясь в костный мозг и лимфоидную ткань, лейкозные клетки приводят к разрушению самой костной ткани. Благодаря инновационной технологии расширилась ранняя диагностика имеющихся взаимосвязей между лейкозными клетками и костной тканью. Результаты последних исследований в области лейкемии свидетельствуют о том, что, при ОМЛ бластные клетки, негативно влияя на формирование костной

ткани, в своё очередь, приводит к поддержанию остеокластов и подавлению остеогенеза. Подавление функции костного мозга в основном связано с лейкозной инфильтрацией, клинически проявляющиеся в виде: геморрагического синдрома, кровотечениями, лимфаденопатией, поражением органов и систем, анемией, тромбоцитопенией, нейтропенией. Остеокласты и остеобласты активно участвуют в обновлении костной ткани, заменяя устаревшую костную ткань, постоянно поддерживая костный гомеостаз.

Для более подробного анализа о взаимосвязи анатомо-физиологических особенностей костной системы с лейкозными клетками мы решили ознакомиться с морфофункциональным состоянием костно-суставной системы.

Скелет человека, состоящий из более 200 различных костей, выполняет опорно-двигательную функцию. Кости состоят из белка коллагена, обеспечивающего эластичность и упругость тканей (35%) и минеральный обмен - солей кальция и фосфора (65%) [41].

Плоские кости образуются из мезенхимально-стромальных клеток, из которых образуются остеобластические клетки, синтезирующие костную ткань. Длинные, трубчатые кости образуются в процессе эндохондральной оссификации, при этом из мезенхимальных клеток образуются хондробласты, способствующие росту хрящевого матрикса и трубчатых костей. Доказано, что остеобластические клетки активно участвуют в процессе гемопоэза. Для выявления влияния лейкозных клеток на остеобластические клетки было проведено экспериментальное исследование на мышцах с лейкемией. В результате проведенного исследования было выявлено подавление остеобластных клеток, остеокальцина и CD45-клеток, и увеличение остеокластов, что привело к снижению МПКТ. Проведенное экспериментальное исследование доказывает, что лейкозные клетки подавляют остеобластические клетки. По сообщению последних данных, при множественной миеломе хемокин SCL-3 подавляет остеобластов. Лейкозные клетки, нарушая функциональную способность остеобластов и активность остеокластов, могут привести к костным и гемопоэтическим нарушениям, что

было доказано экспериментальным исследованием на мышинной модели. Остеолинии, выстилающие костные клетки, являются основной причиной развития злокачественных образований и гематологических нарушений.

В экспериментальной модели мышей, доказано, что сами по себе мутированные остеобластические клетки, организующие коллаген, приводит к развитию миелодиспластического синдрома (МДС) и ОМЛ. Безусловно, мыши родились с тяжелым МДС, и в дальнейшем с быстрым переходом до ОМЛ. Сосудистая сеть костной ткани непосредственно регулирует процесс кроветворения, участвует в регенерации и remodelировании костей, в переносе питательных средств, гормонов, факторов роста и кислорода.

В строении костей участвуют компактное и губчатое вещества, которые пронизаны кровеносными сосудами. Компактное вещество отвечает за устойчивость к большим нагрузкам, тогда как губчатое вещество, напоминающее пчелиные соты, заполнено красным костным мозгом. У взрослых в губчатом веществе определяют и желтый костный мозг, где сосредоточены жировые клетки [6].

Надкостница (соединительнотканная оболочка), пронизанная нервами и сосудами, покрывает кость. Различают трубчатые, губчатые, плоские и смешанные кости.

Трубчатые кости состоят из трёх частей: эпифиза, диафиза и метафиза. Красный костный мозг расположен внутри костей таза, грудины и черепа, внутри губчатого вещества эпифизов длинных трубчатых костей и непосредственно участвует в кроветворении [4]. В плоских костях компактное вещество состоит из двух тонких пластинок, между ними находится губчатое вещество. Плоские кости исполняют защитно-опорную функцию. В смешанные кости входят плоские и короткие губчатые или трубчатые кости [10].

Хрящевая ткань отличается эластичной структурой. Из хрящевой ткани состоят нос, ушные раковины, отдельные части ребер, межпозвонковые диски [11]. Подвижность суставов зависят от синовиальных соединений. В суставной полости расположена суставная жидкость, покрывающая хрящевую ткань,

которая уменьшает трение и улучшает их движение. Для анализа этиопатогенетических механизмов развития различных заболеваний костной ткани следует знать основные стадии развития остеогенеза. Из мезодермы формируется костная ткань. Из парааксиальной мезодермы развиваются позвоночник, ребра и грудина, из латеральной пластины мезодермы формируются кости конечностей, из индифиритного гребня кости черепа и ключицы. Формирование костной ткани происходит внутримембранозной и эндохондральной оссификацией [98].

Внутриамембранозная оссификация проходит ряд этапов: вначале из мезенхимальных стволовых клеток формируются грушевидные остеопрогениторные клетки, далее увеличивается объём цитоплазмы и эндоплазматической ретикулулы, развивается секреция коллагена I типа, в дальнейшем клетки начинают минерализоваться, формируются остециты, затем остеобласты [139].

Внутриамембранозной оссификацией также развивается кортикальный слой трубчатых костей без стадии образования хряща. Формирование костной ткани происходит при эндохондральной оссификации с образованием хрящевой ткани. В минерализованную хрящевую ткань внедряются остеобласты и начинают выделять остеоид с развитием в дальнейшем окостенения [139].

По анатомическому строению различают аксиальные (череп, ребра, грудина, позвоночник и подъязычная кость), периферические (кости конечности и таза) и акральные (кости кистей и стоп) кости. Клеточная структура костной ткани состоит из остеобластов, остеокластов, остецитов и покрывающих клеток. Костная ткань, кроме опорно-двигательной и барьерной функции, участвует в депонировании кальция и фосфора и в метаболических реакциях [11].

Боль в костях у пациентов с лейкемией может быть интенсивной из-за накопления патологических лейкоцитов в костном мозге [114].

Остеотоксическое влияние химиотерапии, длительное лечение ГКС, вегетарианское питание, дефицит витамина D и гипотрофия мышц являются

факторами риска развития патологий костной ткани, что приводит к остеопорозу, остеонекрозу, перелому трубчатых костей и позвонков, и (ОН) [139].

Таким образом, костная система состоит из органических и неорганических веществ. В строение костей участвуют компактное и губчатое вещества, которые пронизаны кровеносными сосудами.

Компактное вещество отвечает за устойчивость к большим нагрузкам, тогда как губчатое вещество, напоминающее пчелиные соты, заполнено красным костным мозгом. Различают трубчатые, губчатые, плоские и смешанные кости. Костная ткань кроме опорно-двигательной и барьерной функции, участвует в депонирование кальция и фосфора и в метаболических реакциях.

1.2. Минеральная плотность и метаболизм костной ткани при лейкомии

Лейкемия является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований системы крови. Существует два основных костных осложнений лейкомии: остеопороз и аваскулярный некроз. Остеопороз развивается в результате дисбаланса между формированием новой костной ткани и резорбцией старой костной ткани. В процессе резорбции костной ткани остеокласты разрушают костную ткань, высвобождая кальций из костной ткани в кровь [134].

Среди пациентов с острой лейкомией при получении высокодозной кортикостероидной терапии наблюдается снижение МПКТ, остеопороз, остеонекроз и остеопения, особенно в области шейки бедра и в позвоночном столбе. При этом пациенты жалуются на боли в пояснично-крестцовой области, усиливающиеся после физической нагрузки и длительном нахождении в одном положении, нарушение осанки и походки, снижение роста, деформацию грудной клетки и спонтанные переломы костей. Остеопения по отношению к остеопорозу протекает более благоприятно, и не всегда при остеопении формируется остеопороз [6].

Проведенная химиотерапия и ГКС само-по себе влияет остеотоксически, непосредственно воздействуя на кости и негативно воздействуют на скелет, изменяя гормональный фон, всасывание кальция в кишечнике и экскрецию кальция почками [111]. Другие химиотерапевтические препараты (метотрексат и аспарагиназа) дополнительно способствуют снижению МПКТ снижая минерализации костной ткани.

Плохое питание, низкий уровень витамина D и низкая мышечная масса способствуют развитию или ухудшению патологии костей во время терапии, что может привести к остеопорозу и переломам, ухудшая качества жизни пациентов.

Потеря минеральных веществ костной ткани является частым сопутствующим симптомом лечения ОЛЛ, главным образом вследствие химиотерапии, особенно кортикостероидами. Остеопения и остеопороз могут сохраняться в течение длительного периода времени.

У пациентов с ОЛЛ после проведения химиотерапии было обнаружено снижение МПКТ, что привел к повышенному риску переломов костей во время и даже после терапии.

В 11 из 39 случаев определялись остеопения и остеопороз. Чаще всего встречались случаи компрессионного перелома позвонков в течение первых нескольких недель лечения.

У пациентов с ОЛ в возрасте от 10 до 21 года используя новый метод (количественная компьютерная томография) было доказано, что лейкемия не приводила к резкому изменению свойств кости до химиотерапии (по сравнению с контрольными пациентами того же возраста и пола), тогда как после первой же индукционной фазы химиотерапии было диагностировано резкое снижение МПКТ.

После 30-дневной фазы индукции МПКТ нижнего отдела позвоночника снизилась более чем на 25% со значительным истончением плотности костей голени.

У 61 детей с острым ОЛЛ, получавших химиотерапию на основе дексаметазона было оценена частота переломов и МПКТ.

МПКТ исследовали во время постановки диагноза, во время терапии и через год после прекращения терапии МПКТ. МПКТ измеряли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и всего тела. Оценивали сывороточные маркеры метаболизма костной ткани. В результате проведенного исследования был установлен, что МПКТ оставался низким во время постановки диагноза и во время получения химиотерапии. Маркеры костеобразования были снижены при постановке диагноза, но со временем увеличились во время лечения.

Частота переломов была в 6 раз выше у всех пациентов по сравнению со здоровым контролем. Таким образом, пациенты с ОЛЛ подвержены риску развития остеопении из-за самого заболевания и интенсивной химиотерапии. Частота переломов существенно возрастает не только во время лечения, но и вскоре после него.

В разгаре заболевания у пациентов с ОЛЛ на рентгенологическом исследовании были выявлены периостальные реакции (2–19 %), остеолитические поражения (19–38 %), остеопению (низкая костная масса на х - луч) (13–40 %) и переломы (2–10 %) [55]. Остеолитические поражения были видны в виде очаговых просветлений в костях черепа, таза, длинных трубчатых костях и мелких костях рук и ног [9].

В ретроспективных исследованиях доказано, что невертебральные переломы (бедер, колени и лодыжек) при ОЛЛ ограничены (от 3 до 10 %), в то же время переломы позвонков во время диагностики ОЛЛ встречаются чаще (16%) [13].

Было установлено связи между переломами позвонков при ОЛЛ с количеством лейкоцитов. По мере прогрессирования лейкемии риск снижения МПКТ и развития переломов возрастают [81].

Двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией (денситометрией) определяют МПКТ на основании оценки Т-критерия. При Т-критерии менее

2,5 ставится диагноз – остеопороз, у детей МПКТ определяют на основании Z-критерия [16].

Из-за повышения функциональной активности остеокластов и подавление функции остеобластов у пациентов с множественной миеломой в 90% случаев развивается остеопения тяжелой степени. Вследствие чего наблюдаются патологические переломы, гипотрофия мышц, тромбообразование, снижение жизненной энергии, нарушение васкуляризации.

При миеломной болезни наиболее частым осложнением является поражение костей [1,167]

Факторами риска развития остеопороза являются: пожилой и старческий возраст, синдром мальабсорбции, хронические патологии ССС, печени и почек; системные заболевания соединительной ткани; длительный прием ГКС и тиреоидных гормонов, антикоагулянтов прямого действия, курение; приём алкоголя и наркотиков; дефицит витамина D и кальция, гипокинезия [19].

Несомненно, длительный приём высоких доз кортикостероидов и цитостатиков при различных формах лейкемии приводит к снижению МПКТ с последующим развитием остеопороза, остеопении, патологических переломов и к ухудшению качества жизни пациентов [13, 55].

Доказано, что витамин D влияет на костную ткань через паратгормон, участвует в процессах минерализации костной ткани, дифференцировки остеобластов, в активизации образования остеокластов и коллагена I типа [81].

Исследователя установлено, что при физической активности и при применении препаратов кальция и витамина D у здоровых детей способствует увеличению костной массы [].

С учетом снижения физической активности и применения умеренных лечебных упражнений во время и после лечения ОЛЛ, может улучшить набор костной массы во время лечения. Препараты кальция и витамина D могут дополнительно усилить реакцию костей на физическую активность.

Имеются сообщения об использовании бисфосфонатов для улучшения МПКТ или лечения хрупкости костей при постановке диагноза или во время

лечения ОЛЛ у детей []. Учитывая небольшое количество зарегистрированных субъектов и

.Таким образом, факторами риска развития остеопороза являются: дефицит витамина D и инсоляции, недостаточное употребление кальция с пищей, синдром мальабсорбции, патологии печени и почек. При длительном приёме высоких доз ГКС и цитостатиков при РФЛ происходит снижение МПКТ с последующим развитием остеопороза и остеопении.

1.3. Клинико-лабораторные особенности костно-суставных поражений при острых и хронических лейкомиях

В ранних стадиях лейкомии, когда гемограмма не характерна для основного заболевания, когда болезнь сопровождается гипертермией, селезенка и лимфатические узлы еще не увеличены до заметных размеров, поражения костно-суставной системы проявляются под «маской» ревматических заболеваний [18, 36].

Основной причиной вторичных костно-суставных поражений при лейкомии является инфильтрация лейкозных клеток в костный мозг и в дальнейшем метаплазии фиброзной ткани [165, 166].

При накоплении аномальных лейкоцитов в костном мозге могут появляться острая или тупая боль в трубчатых и плоских костях.

У 21–59% детей с острой лейкомией наблюдалась боль в костно-суставной системе, у 4% взрослых - костно-мышечные боли при нормальных количествах клеток крови и более низкая частота органомегалии.

Костно-суставные поражения у пациентов с различными формами лейкомии варьируют по-разному. ОМЛ отличается различными клиническими проявлениями (интоксикационными, гиперпластическими, геморрагическими, анемическими и иммунодефицитными) [149, 168].

Описан случай поражения ЦНС у пациента, 29 лет, с острым миелоидным лейкозом, осложненным полной параплегией и двусторонней слепотой. В миелограмме обнаружено 79% бластных клеток. При МРТ было обнаружено

интрамедуллярное поражение на уровне Т6 и Т9. Была произведена ламинэктомия с резекцией опухоли и проведена ПХТ. После проведенной ПХТ достигли полной клинико-гематологической ремиссии, но параплегия не восстановилась [93].

Компрессия спинного мозга с неврологическими нарушениями как начальное проявление ОМЛ было обнаружено у 17 летнего юноши. При МРТ визуализировали множественные массы мягких тканей в эпидуральном пространстве. Поэтому операция показана в экстренном порядке [145].

У пациентов с ОЛЛ была обнаружена компрессия спинного мозга и интенсивные боли в поясничной области, нарушение походки с острой задержкой мочи и тромбоцитопения тяжелой степени. При МРТ было выявлено образование мягких тканей в грудном отделе позвоночника, компрессионный перелом, сужение позвоночного канала и компрессия спинного мозга. Полихимиотерапией была достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия [67].

Связь между лимфопролиферативными злокачественными новообразованиями, особенно лимфомой, и ревматоидным артритом (РА) была подтверждена несколькими исследованиями.

Имеется несколько сообщений о пациентах с РА, у которых развился В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз (В-ХЛЛ) и наоборот. Мы сообщаем о пациенте с В-ХЛЛ, у которого развился РА, и о другом пациенте с РА, у которого во время наблюдения развился В-ХЛЛ [154].

Имеются сообщения о повышенной частоте лимфопролиферативных заболеваний у больных ревматоидным артритом (РА) [132, 155].

В 33% случаев выявлены бластные клетки в синовиальной жидкости. Лейкемический артрит хорошо поддавался химиотерапии.

Таким образом, симметричный полиартрит, имитирующий ревматоидный и септический артрит, может быть начальным проявлением лейкемического артрита. В этих случаях аутоиммунные заболевания могут быть

замаскированы клиническими проявлениями острого лейкоза и могут возникать трудности в диагностике [132].

В ретроспективном национальном многоцентровом исследовании, проведенном во Франции, было выявлено всего 22 случая сочетанного ревматоидного артрита и множественной миеломы (парапротеинемического лейкоза). Сообщалось, что использование интерферона альфа для лечения миеломы усугубляет сопутствующие аутоиммунные заболевания [102].

Описан клинический случай хронического лимфолейкоза, ассоциированного с ревматоидным артритом, у мужчины в возрасте 55 лет, после получения метотрексата в течение 4-х лет, у которого развилась В-клеточная неходжкинская лимфома, локализованная в плечевых и подмышечных лимфатических узлах [164].

Учёными Кореи проведено ретроспективное исследование (1996 по 2009) среди лиц с РА, ассоциированным с неопроцессом. В сравнительный анализ были включены 1885 больных с РА. За время наблюдения из 1885 пациентов с РА у 100 пациентов был обнаружен рак. У мужчин был повышен риск развития рака легких и лейкемии, тогда как у женщин повышен риск рака щитовидной железы, рака шейки матки, неходжкинской лимфомы и рак желчного пузыря [175].

За 10-летний период у 8 пациентов из 139 ОЛ (5,8%) были обнаружены ревматические проявления. Средняя продолжительность суставного синдрома до верификации диагноза ОЛ составила 3,5 месяца. Реактивный артритоподобный синдром сопровождался асимметричным поражением крупных суставов, интенсивным болевым синдромом, ранней остеопенией и резистентностью к проводимой противоревматической терапии [15, 110].

Описаны случаи сочетания сублейкемического миелоза с хроническим рецидивирующим полихондритом (ХРП), отличающимся прогрессирующим воспалением хрящевой ткани [15].

Развернутая стадия ХМЛ характеризуется синдромом лизиса опухоли, сопровождающимся повышением концентрации мочевой кислоты в крови

(гиперурикемия) и в моче (гиперурикурия), развитием вторичной подагры, формированием калькулёзного пиелонефрита [1, 61].

Доказано, что до развития типичного подагрического артрита висцеральные проявления обнаруживают раньше [59].

При подостром течении подагры, в основном, поражается первый плюснефаланговый сустав стопы с невыраженными проявлениями воспалительного процесса.

У пациентов в молодом возрасте при подостром течении подагры возможно развитие моноартрита в средних и крупных суставах. На рентгенологическом исследовании выявляют картину остеопороза, очаги просветления в области суставов с размерами до 2-3 см; при прогрессировании процесса обнаруживают признаки разрушения костной ткани и замещение их уратными массами.

Вторичная гиперурикемия несомненно играет роль в формировании висцеропатий и негативно влияет на морфофункциональное состояние костно-суставной системы [79].

ММ (парапротеинемический гемобластоз) является злокачественной опухолью с высокой частотой (90%) поражения костей. У 60% пациентов развиваются патологические переломы. Основными синдромами поражения костей при ММ являются костные деструкции, наличие остеопороза и деформации костей. Клинические проявления ММ характеризуются появлением оссалгии в трубчатых костях, суставах и развитием частых переломов, интоксикационного (гипертермия, озноб, прогрессирующая слабость, отсутствие аппетита), геморрагического (кровотечения на коже и кровотечения из внутренних органов), анемического и гиперпластического (увеличение лимфатических узлов, гепатоспленомегалия) синдромов. При ММ развивается амилоидоз сердца, почек и кожи, сопровождающийся анемическим синдромом [32, 33].

Миеломная болезнь относится к труднодиагностируемым заболеваниям, дающим большое число диагностических ошибок, что требует комплексного

исследования. Вялотекущая форма ММ длительное время (до 10 лет!) может оставаться незамеченной [48, 97, 100, 138].

Следует отметить, что в этот период у пациентов с ММ отсутствуют признаки увеличения плазматических клеток. Заболевание зачастую протекает бессимптомно, одним из начальных клинических симптомов при ММ являются оссалгии в различных участках скелета (пояснично-крестцовая область, рёбра, трубчатые кости).

Пациенты с ММ зачастую с болями в позвоночном столбе и в суставах обращаются к невропатологам, ревматологам, вертебрологам и часто лечатся под маской других заболеваний, осложняя течение заболевания. Гиперкальцимический синдром с поражением костной ткани встречается у пациентов с ММ, злокачественными лимфомами и хроническим лимфолейкозом. При рентгенологическом исследовании обнаруживают очаги остеопении и патологических переломов [2, 38, 44, 49, 76, 176].

Распространенность и характер переломов позвонков, а также их связь с МПК и другими клиническими показателями у детей с ОЛЛ не изучены.

Пациенты с лейкемией имеют высокий риск венозной тромбоэмболии, и в редких случаях возможно поражение нескольких участков кости с развитием остеомиелита. У четырехлетнего ребенка с острым миелоидным лейкозом обнаружен тромбоз глубоких вен и остеомиелит головки бедренной кости [50, 51, 52, 141, 171].

Таким образом, вторичные костно-суставные поражения при лейкемии, в основном, связаны с лейкозной инфильтрацией и с вытеснением костного вещества, но и в дальнейшем с метаплазией фиброзной ткани. Клинические проявления костно-суставных поражений зависят, прежде всего, от формы заболевания, от наличия инфекционных и неинфекционных осложнений.

1.4. Коморбидность и мультиморбидность у пациентов с лейкемией

У пациентов с лейкемией тяжесть течения заболевания зависит не только от основного заболевания, но и от наличия сопутствующих патологий

(коморбидность). У одного и того же больного ассоциация несколько патологий сопровождается синдромом взаимного отягощения.

Коморбидное состояние, несомненно, влияет на проведение химиотерапии у пациентов с лейкемией. Риск отсутствия ответа у пациентов со средним уровнем коморбидности был статистически значимо выше, чем у пациентов с низким уровнем коморбидности ($RR=10,56$; $\times 2=28$; $p=0,0001$) [35].

Немецкими учеными доказано, что при ХЛЛ основной причиной смерти пациентов явились два и более сопутствующих заболеваний. У пациентов с двумя или более сопутствующими заболеваниями применение флударабина в сочетании с циклофосфамидом оказалось более эффективным, по отношению к лечению флударабином [103].

Пациенты с ХЛЛ с двумя и более сопутствующими заболеваниями и пациенты с менее чем двумя сопутствующими заболеваниями различались по общей выживаемости (71,7 против 90,2 мес; $P<0,001$) и выживаемости без прогрессирования (21,0 против 31,5 мес; $P<0,01$). Изучено влияние сопутствующих заболеваний на частоту ремиссий и общую выживаемость (ОВ) у 1519 пациентов с ХМЛ после применения иматиниба. Проведено рандомизированное исследование среди 5 групп, получавших иматиниб. Определяли индекса сопутствующих заболеваний Чарлсона (ИСЗ) и пришли к такому выводу: сопутствующие заболевания не влияли на эффективность проводимой терапии, но оказывали отрицательное влияние на общую выживаемость [103].

Датскими учеными доказано, что по мере увеличения возраста у пациентов с ОМЛ частота сопутствующих патологий возрастает. Определяли индекс сопутствующих заболеваний Чарлсона (ИСЗ) и пришли к такому выводу. Из 2792 больных с ОМЛ 1467 (52,5%) получали химиотерапию. Из этих пациентов 76% не имели сопутствующих заболеваний, 19% имели одно сопутствующее заболевание и 6% имели два и более сопутствующих заболеваний. В результате проведенных исследований было доказано, что

низкие показатели полной клинико-гематологической ремиссии не были связаны с коморбидностью и краткосрочной смертностью [33].

Мультиморбидная патология среди гемобластозов в общей популяции составляет около 65%. В клинической практике онкогематологи встречаются определенные трудности при ведении одновременно тяжелых форм лейкемии в ассоциации с другими множественными хроническими воспалительными заболеваниями. Мультиморбидность встречается значительно чаще среди пациентов с хроническими формами лейкемии [19].

Пожилой и старческий возраст, отягощенный коморбидный статус, когнитивные и психосоциальные аспекты, полипрагмазия, несомненно, влияют на успех проводимой терапии. Ингибиторы протеин-тирозинкиназы (ИТК) успешно применяются в гериатрической практике. Исследование проведено у 16 пациентов с ХМЛ в пожилом возрасте (> 65 лет), принявших ИТК (иматиниб). Оценены сопутствующие патологии, полипрагмазия, когнитивные и психологические состояния. Определяли индекс сопутствующей патологии Чарлсона. В результате пришли к такому выводу, что независимо от сопутствующих патологий, возраста и когнитивных функций у пациентов с ХМЛ ИТК остаётся высокоэффективным. В таких случаях мультидисциплинарный подход с вовлечением специалистов (гематолог, гериатр, психолог) оказывает положительный эффект как при постановке диагноза, так и при проведении терапии [19].

При сопутствии нескольких заболеваний с ХЛЛ наблюдали утяжеление заболевания. Из 570 пациентов с ХЛЛ сопутствовали следующие патологии: заболевания ССС (223 чел. 39,0%), заболевания желудочно-кишечного тракта (145 чел. 25,4%), эндокринные патологии (79 чел. 14,0%), заболевания дыхательной системы (123 чел., 12,3%). Индекс коморбидности коррелировал с выживаемостью пациентов с ХЛЛ [99].

Таким образом, коморбидный статус, несомненно, влияет на течение основного заболевания и индекс коморбидности коррелирует с выживаемостью пациентов с лейкемией.

1.5. Рентгенодиагностика костно-суставных поражений при лейкемии

Костные изменения при ХЛ встречаются чаще (55%) по отношению с острыми лейкемиями. У пациентов с ХМЛ на обзорной рентгенограмме обнаружены поражения коркового слоя и значительные изменения в костной ткани. В проведенном исследовании установлено, что из 82 пациентов с ХМЛ только у одного пациента было обнаружено поражение костей, тогда как с ХЛЛ выявили у 8,0% пациентов. В другом исследовании у пациентов с ХМЛ и ХЛЛ рентгенологическая картина поражений костей была выявлена в 38,4% случаев [68].

Морфологические изменения в костях при хронической миелоидной и лимфоидной лейкемии многообразны и не одинаковы. Изменения длинных трубчатых костей чаще обнаружены при хронической лейкемии в виде поражения ребер, грудины, костей таза, позвонков, нижней челюсти. [66]

Лейкозные костные изменения подразделены на специфические и на неспецифические. К специфическим изменениям относятся лейкозные инфильтрации надкостницы (периостоз), остеопороз и остеосклероз, и появление множественных "пробойников".

Неспецифические костные изменения у пациентов с лейкемией характеризуются поражением метафиза и некрозом костной ткани [68].

Выделяют 3 формы рентгенологических поражений костей:

1. Очаговые поражения костей в виде овальной и продолговатой формы, с четко обозначенными краями от 0,3 до 0,5 см в диаметре.
2. Диффузное поражение костей диафизов в виде рассасывания костей бедер и изменение архитектоники диафизов трубчатых костей.
3. Деструктивные поражения в длинных трубчатых костях, как обычно симметричные и двусторонние.

В отечественной литературе описаны случаи диффузного остеопороза костей, остеокластические разрушения ребер и внезапные переломы костей с длительным восстановлением у пациентов с ХЛ [142].

У пациентов с ОЛЛ поражение опорно-двигательного аппарата сопровождается болевым синдромом, хромотой, отёчностью суставов, нарушением функции суставов. На рентгенограмме при этом выявляют картину остеолитических поражений, метафизарных тяжелей, остеопении, остеосклероза и патологические переломы (5,7%) [142].

Поражение позвоночника, остеопения с остеопорозом у пациентов с острым ОЛЛ наблюдаются на протяжении всего периода получения химиотерапии. Пациенты жалуются на костно-мышечные боли, нарушение походки, искривление позвоночного столба (кифоз, лордоз) и отставание роста (лейкемическая остеопатия) [8].

У пациентов с ОЛЛ после получения индукционной фазы терапии МПКТ в нижнем отделе позвоночника снизилась более чем на 25 процентов со значительным остеопорозом [111].

Канадские ученые изучали механизм потери костной массы и развитие патологических переломов при ОЛЛ и определили таргетную терапию для предотвращения этих повреждений. Тем более все стандартные протоколы химиотерапии включают ГКС, которые еще больше повреждают кость [93].

Проспективным когортным исследованием доказана эффективность витамина К2 и витамина D3 на минеральную плотность костной ткани у детей с острым лимфобластным лейкозом [117].

У пациентов, страдающих ХМЛ, в пожилом и старческом возрасте встречались случаи остеомиелита в связи с иммунодефицитным состоянием.

У пациентов с ХМЛ в терминальной стадии заболевания в фазе бластного криза описаны случаи эпидуральной миелоидной саркомы с двусторонним ишиасом и компрессией корешков, когда пациент жаловался на боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. На МРТ обнаружены двусторонняя компрессия корешка L5. После проведения индукционной химиотерапии в костном мозге было выявлено менее 3% бластов, что свидетельствовало о цитологической ремиссии. Спустя 3 месяца МРТ показала полное исчезновение эпидуральных образований [117].

Таким образом, этот случай показал, что химиотерапией можно добиться исчезновения миелоидной пролеферации и полной клинικο-рентгенологической ремиссии лейкемии.

В литературе описывается развитие спинальной эпидуральной гематомы на фоне лейкемии, связанной со спинальными аневризмами.

Описаны случаи гранулоцитарной саркомы, ассоциированной лейкемией, вызывающей длительную компрессию спинного мозга [151].

У пациентов с ХЛЛ чаще встречаются лептоменингеальные и периорбитальные осложнения. Неопластическая инфильтрация основания черепа сопровождается многоочаговым поражением орбиты [150].

При ХЛЛ рентгенологическая картина костных изменений отличается мелкими однотипными овальными формами очагами деструкции костной ткани, тогда как при ХМЛ обнаруживают как мелкие, так крупные очаги деструкции и некротизированные участки костей [150, 151].

Бациллярный ангиоматоз - хорошо известная инфекция с кожными и системными проявлениями.

Ангиоматоз вызывается *Bartonella henselae* или *Bartonella quintana* и возникает у пациентов с ослабленным иммунитетом. Медицинский Университет Монаша в Австралии сообщает, что бациллярный ангиоматоз (*B. Quintana*) развился у пациентов ХЛЛ после приема химиотерапии – флударабина, и осложнился лимфаденопатией и остеомиелитом [146, 147].

У больных с ХМЛ наряду с рентгенологическими признаками костных поражений обнаруживают гиперпластический синдром (увеличение лимфатических узлов и гепатоспленомегалия) [148].

Следует отметить, что рентгенологическая картина костных поражений при лейкемии всегда должна сопоставляться с результатами клинико-лабораторных исследований.

Таким образом, костно-суставные поражения при РФЛ отличались формированием очагово-деструктивных изменений в виде овальной и продолговатой формы, с четко обозначенными краями, диффузным

поражением костных диафизов трубчатых костей и изменением их архитектоники.

1.6. Дифференциальная диагностика костно-суставных поражений при лейкемии

Дифференциальная диагностика между злокачественными опухолями костной системы и поражением костей при лейкемии имеет свои особенности.

К частым злокачественным опухолям костей относятся - остеосаркома и фибросаркома, приводящие к быстрому распространению раковых клеток в другие органы и системы. Прогноз при злокачественных опухолях неблагоприятный, в отличие от лейкемического поражения костей. Злокачественные опухоли костей лечатся хирургическим путем, тогда как при лейкемическом поражении костной системы лечат химиотерапией и трансплантацией костного мозга [37].

Лейкемический полиартрит отличается асимметричным поражением крупных суставов, нестойкостью, припуханием, мигрирующей болезненностью, ограничением движения в них и часто напоминает ревматическую лихорадку.

В связи с тем, что в начальных стадиях недифференцированного лейкоза бластемия отсутствует, можно ошибочно распознать его как ревматическую лихорадку. Окончательный диагноз ставится только после исследования костного мозга [36].

У пациентов с ОМЛ и ОЛЛ наряду с анемическим, геморрагическим и интоксикационным синдромами встречаются случаи компрессии спинного мозга, оссалгия, лимфаденопатия, спленомегалия в связи с лейкемической инфильтрацией.

При ОМЛ встречались случаи миелоидной саркомы кожи, гайморовых пазух, костей. Экстрamedулярная масса встречается редко и может быть из миелоидной ткани и известна как хлорома или миелоидная (гранулоцитарная)

саркома, которая является одной из классификаций ВОЗ для острого миелоидного лейкоза.

В нескольких зарегистрированных случаях ОЛ очень напоминал ревматическую лихорадку [2, 7]. Ревматическая лихорадка отличается ранними проявлениями артрита (коленный, голеностопный, локтевой, лучезапястный), симметричностью, с привлечением синовиальной оболочки, и носит мигрирующий характер, развивается в течение 3-х недель после перенесенного стрептококкового тонзиллофарингита, и продолжается в течение четырёх недель и может восстанавливаться без оставления деформаций [5, 7, 60, 105].

В юношеском возрасте лейкозия протекает под маской «ревматической лихорадки», проявляющейся гипертермией, фарингитом, эритематозными уплотнениями на коже и артралгиями и повышением титров антител к стрептолизину. В гемограмме выявляют транзиторный нейтрофилез и тромбоцитоз [111].

На фоне прогрессирования анемического, интоксикационного, иммунодефицитного и гиперпластического синдромов степень поражения костно-суставной системы возрастает. Движение в суставах ограничивается. Резко повышается СОЭ до $80 \pm 10,0$ [111].

У женщины, страдающей хроническим полиартритом, выявлен Т-клеточный лейкоз. В гемограмме обнаруживают лейкоцитоз, в миелограмме, синовиальной жидкости, в тканях и в узлах Т-клеточную инфильтрацию.

Суставные проявления при лейкомии объясняются различными причинами, включая лейкемические синовиальные инфильтраты, кровоизлияния в сустав или околосуставные структуры, синовиальную реакцию на соседние костные, периостальные или капсулярные поражения, индуцированный кристаллами [5, 6, 7].

Симптомы артрита чаще наблюдаются при остром лейкозе, чем при хроническом.

Синдром лизиса опухоли чаще развивается у пациентов с ОЛЛ, чем ОМЛ и характеризуется массивным распадом лейкозных клеток, выбросом в ток

крови внутриклеточных метаболитов (мочевая кислота, калий, фосфор). Развивается гиперурекемический синдром. Мочевая кислота, депонируясь в суставах, может вызывать вторичную подагрическую артропатию [2].

При ММ поражается красный костный мозг, увеличиваются аномальные плазматические клетки, поражается костная ткань в виде «пробойников», на рентгенограмме наблюдается гипергаммаглобулинемия в сыворотке крови и обнаруживается присутствие в сыворотке крови или в моче белка Бенс-Джонса. Больной жалуется на повышенную утомляемость, вызванную наличием у него анемии, и боли в костях, нередко могут развиваться патологические переломы костей конечностей [32].

При ММ очаги деструкции костной ткани характеризуются полиморфизмом течения и в отличие от ХМЛ двухсторонние очаговые деструкции и периостальные реакции не наблюдаются. На рентгенологическом исследовании наряду с костными изменениями в длинных трубчатых костях чаще выявляют поражение плоских костей: в виде «пробойников» и диффузного остеопороза костей свода черепа, ребер, таза и позвоночника [33, 108].

В начальных стадиях ревматоидного артрита на фоне ПХТ повышается риск развития ОМЛ, в тоже время при ХЛЛ на фоне иммунодефицитного состояния чаще обнаруживают клиническую симптоматику истинного РА. На фоне воспалительного процесса наблюдаются разрушения костной ткани, развитие анкилоза и стойких деформаций в виде "бутоньерки", "лебединой шеи". Утренняя скованность развивается, в основном, за счёт падения уровня ГКС в крови и накопления цитокинов из воспалительной жидкости [36, 39, 40, 45, 115].

Системная склеродермия – аутоиммунное заболевание соединительной ткани, проявляющиеся формированием диффузного фиброза, поражением костно-суставной системы, вазо - и висцеропатией (пищевода, органов желудочно-кишечного тракта, дыхания, кровообращения и мочевыделения). Основными клиническими проявлениями склеродермии являются: наличие

маскообразного лица, наличие радиальных складок вокруг рта, утренней скованности, телеангиоэктазий, полиартралгий, синовита, дисфагии, дизартрии, дисфобии, гиперкератоза; деформации мелких суставов кистей и изжоги, формирование склеродактилии, ограничение движения в суставах, акроостеолиз (укорочение и деформация пальцев). На МРТ обнаруживаются эрозии, появление кальцинатов на мягких тканях и сосудах, остеопения и дегенеративные поражения костной системы [46, 70,107].

Хондробластома - редкая доброкачественная опухоль, однако, она может иметь агрессивное течение до или после оперативного лечения, даже приводя к легочным метастазам [120, 121, 122, 124,128, 177].

Метастатическое поражение костной ткани отличается полиморфизмом: костные метастазы, чаще всего, сопровождаются поражением органов и систем, что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики [9, 73, 106, 118, 169].

Обычно больной жалуется на изнуряющие, сильные боли в позвоночнике, ребрах, костях черепа, таза или на концах длинных костей, резистентные к нестероидным противовоспалительным препаратам, усиливающиеся в ночное время, на ограничение движения в суставах, на появление выпуклых образований на теле [172].

МРТ помогает определить наличие метастатических поражений, их степень поражения, размеры и структуру. При метастатическом поражении суставов отмечаются остеопороз. Возможно выявление грубых асимметричных сращений между телами позвонков. Костные метастазы рака различных органов чаще локализуются в половых органах [81, 82, 95, 119, 129].

Среди первичных злокачественных опухолей костей различают саркому Юинга, хондросаркому и остеосаркому [24, 99, 103, 163, 164]. При саркоме Юинга и остеосаркоме злокачественная опухоль разрастается в костную ткань, при хондросаркоме в хрящевые клетки [62, 63, 116, 117, 140].

Саркома Юинга – опухоль кости, которая наиболее часто встречается у детей [83,86, 94, 159, 175]. Саркома бедра чаще встречается у молодых мужчин

и отличается ранним метастазированием [47, 112, 124, 137, 168]. Саркомы костей черепа обычно метастазируются из других органов, чаще из простаты и матки [125, 126, 133, 135, 136].

На КТ и МРТ при саркоме хорошо видны темные или светлые пятна в пораженных участках кости за счет отложения кальция с формированием остеосклероза [77, 82, 85, 160, 173].

Поражение позвоночника при ХЛЛ отличается от туберкулезного поражения позвоночника. При лейкемии наблюдается поражение единовременно нескольких позвонков, тогда как при туберкулёзе поражаются 1 или 2 позвонка и отличаются сужением межпозвонкового диска. Установлено, что туберкулез позвоночника встречается в 40% случаев, тазобедренного сустава у 20% пациентов [17, 53].

Различают туберкулезный спондилит, гонит, коксит, туберкулез голеностопных суставов и костей стопы. Туберкулёзный спондилит приводит к искривлению спины и росту горба, туберкулезный коксит к деформации и вывиху тазобедренного сустава [28, 56, 78].

Рентгенологическая картина при костном туберкулезе отличается появлением неомогенных инфильтративных изменений, деструктивных полостей и эрозий в субхондральном слое.

При туберкулёзном поражении сустава на МРТ выявляют утолщение синовиальной оболочки, накопление жидкости в суставной полости, слабовыраженное поражение суставного хряща и периартикулярные абсцессы [56, 74, 96, 161, 162].

Поражение костей при хронических лейкозах необходимо отличать от костных изменений при гиперпаратиреозе. При гиперфункции паращитовидных желез увеличивается количество кальция в крови на фоне уменьшения их в костной ткани с развитием диффузного остеопороза костей, утончения кортикального слоя костей, клинически проявляющиеся спонтанными переломами, неврологическими и психическими расстройствами. У пациентов с гиперкальциемией в почках обнаруживают оксалатно-

кальциевые камни, появляется полиурия, полидипсия, нарушение сердечного ритма. При гиперпаратиреодизме на обзорной рентгенограмме пораженная трубчатая кость расширяется в поперечнике, что не характерно для лейкемии [89, 157].

При подострых и хронических формах бруцеллеза за счёт токсико-аллергического состояния и метастатического воздействия возбудителя чаще наблюдаются поражения периферических суставов (позвоночника и крестца) в виде артрита, тендовагинита, синовита, бурсита, остеопороза, сужения суставной щели, изъязвленности краев, развития анкилоза, сакроилеита, пара- и пери-артрита, сопровождающиеся сильными болями, ограничением движения суставов, припухлостью, деструкцией хряща и нагноением костно-суставной ткани [132, 154].

При бруцеллезе поражение костно-суставной системы сопровождается волнообразной гипертермией, чрезмерной потливостью, головной болью, увеличением лимфоузлов, гепатоспленомегалией, повышением СОЭ, лейкопенией, положительной пробой Бюрне и реакцией Райта-Хеддлсона (1:200) [29, 90, 132, 154].

Поражения костно-суставной системы при сахарном диабете, в основном, связаны с нарушением углеводно-белкового, электролитного, гормонального обмена и сосудистых расстройств [167].

Наиболее часто при сахарном диабете поражаются кости и связки стопы (диабетическая стопа) в виде остеопороза, остеолита, ограничения движения в суставах, патологических переломов, вывихов и порой с развитием гангрены. Рентгенологические проявления отличаются выявлением остеопороза, появлением краевых остеофитов, развитием признаков остеолитического и отторжение некротических очагов [91, 113, 14, 131, 155].

Ревматическая лихорадка отличается ранними проявлениями артрита (коленный, голеностопный, локтевой, лучезапястный), симметричностью, с привлечением синовиальной оболочки, и носит мигрирующий характер, развивается в течение 3-х недель после перенесенного стрептококкового

тонзиллофарингита и продолжается в течение четырёх недель и может восстанавливаться без оставления деформаций [109, 110, 130, 153, 174].

С другой стороны, быстрая и массивная гибель лейкозных клеток приводит к выбросу внутриклеточных метаболитов (мочевая кислота, калий, фосфор), способных вызвать развитие опасного для жизни осложнения, известного как синдром лизиса опухоли. Синдром лизиса опухоли наиболее часто развивается при остром лимфобластном лейкозе, чем у пациентов с острым миелоидным лейкозом. Мочевая кислота способна к депонированию в суставах, вызывая подагрическую артропатию [1, 75, 80, 88, 152].

Таким образом, дифференцированный подход к костно-суставным поражениям показал, что при острых лейкозиях чаще поражаются крупные суставы, отличаются нестойким характером, летучими болями, ограничением движения в них и часто напоминают ревматическую лихорадку.

В начальных стадиях недифференцированного лейкоза, когда бластемия отсутствует, может быть ошибочно установлена ревматическая лихорадка. Окончательный диагноз ставится только после исследования костного мозга. В разгаре РФЛ быстрая и массивная гибель лейкозных клеток приводит к синдрому лизиса опухоли (выбросу внутриклеточных метаболитов, мочевой кислоты, калия и фосфора). Мочевая кислота, в свою очередь, способна к депонированию в суставах, вызывая подагрическую артропатию.

При множественной миеломе (ММ) при рентгенологическом исследовании, наряду с костными изменениями в длинных трубчатых костях, чаще выявляют поражение плоских костей: в виде «пробойников» и диффузного остеопороза костей свода черепа, ребер, таза и позвоночника.

Течение острого периода бруцеллеза и активного туберкулёза очень сходно с картиной острой лейкемии, только хорошо собранный анамнез и пунктат костного мозга даст окончательное заключение.

1.7. Комплексная терапия лейкоemий

Эффективность проводимой терапии, прежде всего, зависит от своевременного определения вида лейкоза и выбора высокоэффективных методов терапии с применением цитостатиков, ГКС, адаптогенов, антибиотиков широким спектром действия, противогрибковых препаратов, заместительной и симптоматической терапии с учетом психоэмоциональной сферы [75, 143].

На современном этапе гематологи на основе генетических показателей заболевания достигли огромных успехов в терапии острой миелоидной лейкоemии. Лечение лейкоemий направлено на достижение ремиссии, но в практике чаще встречаются случаи возникновения рецидива.

Лечение острой миелоидной лейкоemии проходит в 2 этапа: первый этап называют индукционным лечением и направлено для снижения количества незрелых клеток для достижения ремиссии. Этот этап проводится в условиях стационара. В этом этапе применяют антиметаболиты для блокирования роста и деления клеток организма (цитостатики, цитарабин). Параллельно 7 дней назначается антрациклиновый антибиотик и в первые три дня используют дополнительно антибиотик. Таким лечением можно в 70-80% случаев добиться клинико-гематологической ремиссии (снижение количества больных клеток) [33].

Трансфузионную терапию проводят в зависимости от возрастного аспекта, сопутствующих патологий и килограмм веса больного, которая состоит из переливания крови и её заменителей (эритроцитарной массы, тромбомассы). При снижении количество миелобластных клеток в костном мозге до 20% достигают клинико-гематологической ремиссии [42].

При клинико-гематологической ремиссии далее проводят консолидационную терапию до пяти курсов химиотерапии в зависимости от состояния больного для максимального продления ремиссии, предотвращения рецидивов, устранения остаточных явлений.

При высоком риске развития рецидива проводится трансплантация донорского костного мозга и/или стволовых клеток родных членов семьи.

По литературным данным, у пациентов в пожилом возрасте в 30-40% случаев после проведенной консолидационной терапии развивается рецидив, тогда как у пациентов до 65 лет рецидив возникает у 10-15% больных [33].

Основная цель индукционной терапии направлена на полное уничтожение опухолевых клеток как в крови, так и в костном мозге для достижения ремиссии. Последнее 40 лет проводилась непрерывная индукционная стандартная терапия: комбинация цитарабина и антрациклина инфузионно, чаще всего даунорубицина, в сочетании с этопозидом и/или тиогуанином.

Для предотвращения присоединения вторичной инфекции у этих категорий лиц назначают антибактериальную терапию. Консолидационную терапию проводят с целью уничтожения оставшихся опухолевых клеток. Консолидационная терапия состоит из 2 или 4 циклов химиотерапии и с продолжительностью от 4 до 6 месяцев. В ходе лечения применяют препараты, применённые при индукционной терапии (высоких доз цитарабина).

При резистентности проводимой медикаментозной терапии рекомендуется аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток [3].

В медицинском центре Шиба в Израиле проводится новая инновационная терапия ОМЛ (CAR-T-клетками). При этом из крови пациента отделяют T-клетки, после генетической модификации T-клетки начинают разрабатывать химерные антигенные рецепторы (CAR). Основная цель этой терапии направлена для активации иммунной системы для подавления злокачественных клеток.

Ранее, 10 лет тому назад, средняя продолжительность жизни пациентов с ХМЛ не достигала 7 лет, и основная терапия была направлена на подавление количества белых кровяных клеток. Наиболее чаще в молодом возрасте прибегали к трансплантации костного мозга. Хотя и наблюдались серьёзные осложнения после проведенной трансплантации костного мозга. На

сегодняшний день гематологи Израиля рекомендуют провести трансплантацию костного мозга при резистентной форме ОМЛ на медикаментозное лечение. Основная цель инновационной терапии ХМЛ направлена на подавление Ph-положительного опухолевого клона, предотвращения формирования резистентности, чтобы добиться длительной выживаемости. Препаратом выбора при ХМЛ в настоящее время являются ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) [55].

Первым ИТК является Glivec, который был изобретен 10 лет назад, и на современном этапе можно наблюдать высокую эффективность этого препарата. Периодически после приема гливека развиваются побочные явления в виде: тошноты, рвоты, диареи, отечности лица, мышечных судорог и высыпаний [16].

Ингибиторы протеинтирозинкиназы нового поколения нилотиниб и дазатиниб по сравнению с иматинибом предоставляют более эффективное действие на опухолевой процесс. Доказано, что при применении дизатониба в 42% случаев достигается 5-летняя выживаемость, тогда как при приеме иматониба этот показатель составляет 33% [55].

Пациентам с ХМЛ периодически назначают фитоадаптогены, в начальных стадиях заболевания цитостатики: гидроксимочевина, бусульфан, α -интерферон, проводят облучение селезенки, позже винкристин, миелосан, рубомицина гидрохлорид, ГКС, а также ингибиторы тирозинкиназы – Гливек. Правильно подобранная сопроводительная терапия на этапах индукции в 70% случаев достигает клинко-гематологической ремиссии, но приостанавливать программы консолидации ни в коем случае нельзя во избежание у больных рецидива заболевания.

В США был изобретен новый препарат третьего поколения – Clusig, который увеличил выживаемость пациентов с ХМЛ.

Специальной терапии остеопении нет. Для улучшения минеральной плотности костной ткани обычно применяют препараты кальция и витамин Д, проводят специальные упражнения и лечебное питание [116].

В четырех научных исследованиях продемонстрирована эффективность бисфосфонатов при снижении МПКТ, обусловленного ГКС терапией. Доказана эффективность перорального или внутривенного применения алендроната или же перорального приема памидроната у детей, принимающих длительное время ГКС. Кальций в сочетании с альфакальцидолом также предотвращает потерю костной ткани, чем менатетренон. Кальцитриол в сочетании с кальцием в средней терапевтической дозе замедляет потерю костной массы [16].

Несвоевременная диагностика и лечение поражений костей у пациентов ОЛЛ могут привести к ухудшению качества жизни и инвалидности в связи с прогрессированием остеопороза, интенсивного болевого синдрома перелома костей. Дефицит витамина D, по-видимому привел к развитию гиперпаратиреоза. Пациенты с ОЛЛ нуждаются в постоянном наблюдении для раннего выявления поражений костей.

Своевременное выявление и назначение соответствующей терапии могут предотвращать осложнения со стороны костной ткани [134].

На современном этапе позитивно влияющим на обменные процессы, происходящие в костной системе, является ингибитор протеаса - Бортезомиб [2]. Бортезомиб увеличивает количество остеобластов, улучшая костеобразование, и ингибирует остеокласты, предотвращая костеразрушение [3]. Вместе с тем, сообщений о влиянии бортезомиба на МПКТ у пациентов с миеломной болезнью нет.

Снижение МПКТ и остеопороз, являясь одними из костных осложнений лейкемии, встречаются во всех этапах развития болезни: до, во время и после проведенной ПХТ и ГКС терапии [134]. Изменения костного метаболизма и нарушение развития МПКТ у пациентов с лейкемией выявлено в проспективном исследовании, где оценивали изменения МПКТ, костного гормонального метаболизма [133].

Таким образом, при снижении МПКТ, связанный с длительным приемом ГКС, высокоэффективным является применение бисфосфонатов. Кальцитриол в сочетании с кальцием в средней терапевтической дозе замедляет потерю

костной ткани. Эффективность комплексной терапии при лейкозис зависит от своевременной постановки диагноза, установления вида лейкозис и применения эффективной инновационной программной химиотерапии, ГКС, сопроводительной терапии, адаптогенов, антибиотиков широкого спектра действия, противогрибковых препаратов.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика больных

Научное исследование проведено на базе гематологического отделения ГУ НМЦ в период с 2010 по 2020 гг. и на кафедре внутренних болезней №3 ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

В исследование вошли 273 пациента с лейкемией, получавших стационарное обследование и лечение, в возрасте от 23 до 77 лет, с установленным диагнозом острая – I группа (основная группа ОЛ n=139 чел.) и хроническая лейкемия – II группа (группа сравнения ХЛ, n=134 чел.) (рисунок 2.1).

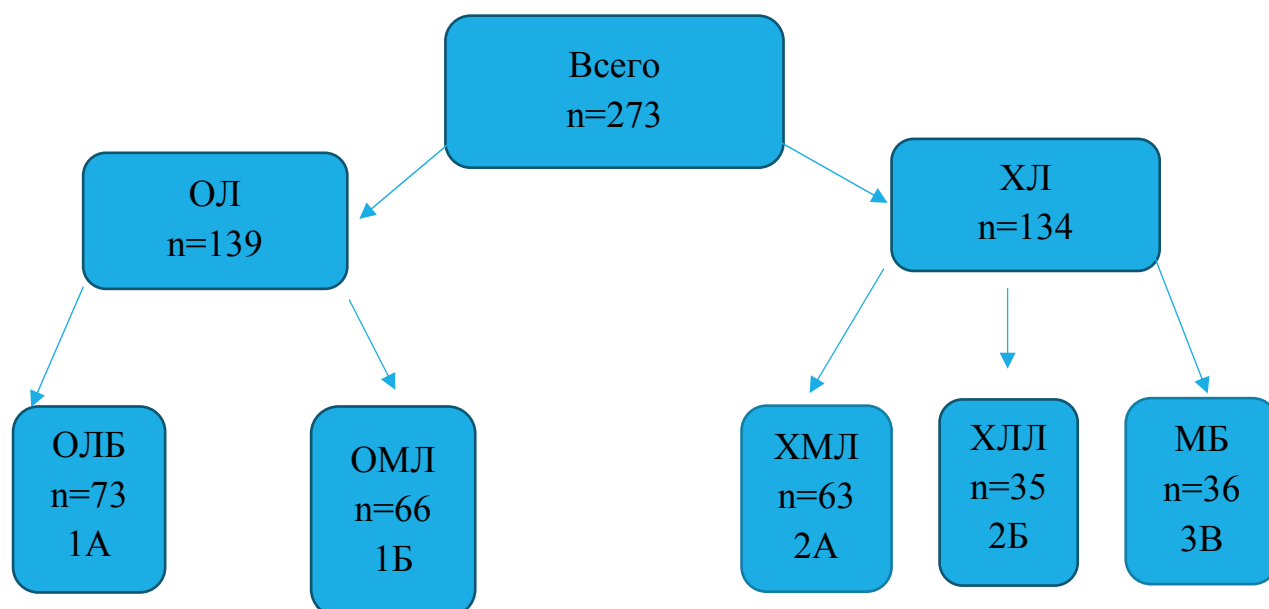


Рисунок 2.1. - Дизайн исследования

В свою очередь каждая группа подразделена на подгруппы: в 1А подгруппу вошли пациенты с ОЛБ (73 чел., 52,5%) и в 1Б группу ОМЛ (66 чел.; 47,4%), во 2А подгруппу вошли пациенты с ХМЛ (63 чел.; 47,0%), 2Б ХЛЛ (35 чел.; 26,1%), 3В подгруппу – МБ (36 чел.; 27,0%).

Как видно на рисунке 2.1, среди пациентов с острой лейкемией преобладали ОЛЛ по отношению к ОМЛ, тогда как среди хронической

лейкемии главенствовали пациенты с ХМЛ почти в 2 раза по сравнению с больными ХЛЛ и ММ.

Распределение пациентов в зависимости от возраста и пола представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Распределение пациентов в зависимости от пола и возраста

Пол	Основная группа, ОЛ (n=139)											
	23-37 лет		38-48 лет		49-59 лет		60-70 лет		71 и более		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Муж.	17	12,2	33	23,7	15	10,7	15	10,7	3	2,1	78	56,1
Жен.	10	7,1	8	5,7	24	17,2	12	8,6	2	1,4	61	43,9
Всего	27	19,4	41	3,0	39	28,0	27	19,4	5	3,5	139	100,0
Пациенты с ХЛ (n=134)												
Муж.	10	7,4	10	7,4	33	24,6	30	22,3	5	3,7	88	6,5
Жен.	10	7,4	10	7,4	10	7,4	14	10,4	2	1,4	46	34,3
Всего	20	15,0	20	15,0	43	32,0	34	25,3	7	5,2	134	100,0
Здоровые лица (n=30)												
Муж.	3	10,0	7	23,3	5	16,6	3	10,0	1	3,3	19	6,3
Жен.	2	6,6	3	10,0	4	13,3	2	6,6	-	-	11	36,6
Всего	5	16,6	10	33,3	9	30,	5	16,6	1	3,3	30	100,0

Проведенный сравнительный анализ в зависимости от пола и возраста показал, что среди больных с острой и хронической лейкемией в основном преобладали мужчины по отношению к женскому полу. В молодом возрасте (23-48 лет) чаще преобладали острые формы лейкемии, тогда как при среднем и пожилом возрасте (49-70 лет) чаще наблюдались хронические формы лейкемии.

Для определения значимости коррекции электролитного обмена в течении и исходах лейкемии с поражением костно-суставной системы в исследование вошли 100 пациентов с лейкемией, получавших стационарное

обследование и лечение, в возрасте от 23 до 77 лет с установленным диагнозом острая и хроническая лейкемия.

Все больные с лейкемией разделены на 2 группы: I группа (основная группа) больные с ОМЛ, n=63 чел. и II группа сравнения ХМЛ, n=37 чел.

Пациенты обеих групп были распределены на 2 подгруппы: IA подгруппа больных помимо базисной терапии (7+3) получала коррекцию нарушений минерального обмена: Кальций-Д₃ Никомед (общее суточная доза поступления не превышала 2500 мг кальция и 4000 МЕ витамина D), IB группа больных, получали только базисную терапию (7+3), больные ХМЛ получали ингибитор тирозинкиназы: иматиниб (гливек) и коррекцию нарушений минерального обмена: Кальций-Д₃ Никомед, и пациенты IB подгруппы получали только иматиниб. Пациенты всех подгрупп получали соответствующую сопроводительную терапию.

Критерии включения: верифицированный диагноз: острая и хроническая лейкемия.

Критерии исключения: вторичные онкопатологии, декомпенсированная сердечная и лёгочная недостаточность.

2.2. Методы исследования

Проведены общеклинические методы исследования: развёрнутый анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма; биохимические методы исследования (билирубин, ферменты печени, мочевиная кислота, кальций, калий и натрий), пункция костного мозга, цитологическое и цитохимическое исследование костного мозга [15].

Форменные элементы (эритроциты, эозинофилы, лейкоциты, тромбоциты, лимфоциты, моноциты) определяли с применением высокопроизводительного 15-канального полуавтоматического анализатора Clima MC-15 (Испания).

Для исследования развернутого анализа крови (эритроциты, гемоглобин, цветной показатель, тромбоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ) утром натощак осуществляется забор капиллярной крови с помощью одноразовых

скарификаторов из боковой поверхности 4 безымянного пальца руки. Первую каплю забирают ватой, намоченной эфирным маслом.

Затем остальные капли крови забирают в градуированную пипетку. Место прокола предварительно обеззараживается 96% спиртовым раствором. За 10 часов до взятия крови запрещен приём пищевых продуктов, лекарственных препаратов, алкогольных напитков и кофе, психоэмоциональные и физические нагрузки.

При интерпретации развернутого анализа крови обращали внимание на нормальные значения основных показателей крови: нормальный уровень эритроцитов у мужчин считался - $4,0-5,1 \cdot 10^{12}/л$, а у женщин - $3,7-4,7 \cdot 10^{12}$; уровень гемоглобина у мужчин - 130-150 г/л, а у женщин не выше 120 г/л; цветной показатель крови, свидетельствующий о цвете венозной крови, в какой степени эритроциты концентрированы гемоглобином.

Нормальным считался цветной показатель - 0,90-1,10. Снижение цветного показателя называли гипохромией, повышение – гиперхромией.

При расшифровке лейкоцитарной формулы, особое внимание придавали нормальным и патологическим значениям группы белых кровяных тел: лимфоциты (20-35%), моноциты (6-8%), нейтрофилы (60-75% от общего количества лейкоцитов), палочкоядерные нейтрофилы – 1-6%, сегментоядерные – 47-67%; эозинофилы (0,5-5%) обладающие противовирусным, противобактериальным эффектом; базофилы (0,5-1%), участвующие в борьбе с аллергофакторами.

СОЭ - расценивает скорость распределения крови на плазму и эритроциты.

У здоровых лиц эритроциты очень легкие, отталкиваются друг от друга в связи с отрицательным зарядом их поверхности, следовательно, они медленно оседают.

При попадании в организм патогенных микроорганизмов резко повышается количество защитных антител (глобулинов) и фибриногена и уровень СОЭ резко повышается.

Нормальным значением СОЭ считалось у мужчин не выше - 8 мм/ч, у женщин не выше 12 мм/ч.

Колоро-фотометрическим методом (ферментативной реакцией с уриказой) определяли концентрацию мочевой кислоты. Нормой считалась у мужчин концентрация мочевой кислоты в крови 263-453 мкмоль/л, у женщин – 137-393 мкмоль/л.

Определяли электролиты крови (натрий, калий, кальций) колоро-фотометрическим методом.

Электролиты – совокупность минеральных элементов, которые обладают электрическим зарядом. Они способствуют поддержанию водного баланса и передвижению питательных элементов в клетки и эвакуацию конечных продуктов метаболизма.

Концентрация натрия в норме считалась 136–145 ммоль/л, калия от 3,5 до 5,2 ммоль/л; кальция 2,15 – 2,5 ммоль/л.

Определяли парапротеин (белок Бенс-Джонса) в моче.

Перед сбором анализа мочи проводили санитарно-гигиеническую обработку наружных половых органов.

Для сбора анализа мочи на парапротеин мочевой пузырь высвобождали от утренней мочи. Все остальное количество мочи, собранное в течение суток (100,0) собирали в один контейнер, плотно закрывающийся колпачком.

Методом электрофореза с иммунофиксацией определяли парапротеин в крови с применением специфических антисывороток с тяжелыми и легкими цепями иммуноглобулинов.

Перед определением парапроина в крови и в моче исключаются алкогольные напитки, жирно-жареные и острые пищевые продукты, продукты (свекла, морковь) и лекарственные препараты (фурамаг, фурадонин, аспирин), изменяющие цвет мочи.

Клинические исследования включали: изучение характера, объема и локализации пораженного сустава, характер и продолжительность болевого синдрома, резистентность или эффективность от обезболевających препаратов,

контакт и приём токсических препаратов, наличие отягощенного соматического фона.

Степень болевых ощущений определяли по общепризнанному стандарту: от 0 до 10 баллах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), E. Huskisson, 1974. Наличие 0 баллов указывает на «отсутствие боли», от 1,5-2,0 балла рассматривается как «незначительная боль», степень балла от 3,0 – умеренная боль, от 5,0 и более «интенсивная боль».

Степень болевых ощущений в покое и при ходьбе вычисляли в баллах, применяя Индекс Lequesne (от 1 до 20).

Интенсивность болевых ощущений в покое и при ходьбе, и продолжительность утренней скованности определяли Индексом WOMAC.

Индексом Ричи определяли степень поражения суставов, исчисляли количество суставных поражений (количество припухших и дегенеративных изменений в суставах).

Артросонографическое исследование суставов (УЗИ) проводили по стандартной методике [133]. УЗИ исследование суставов проведено 27 пациентам с РФЛ на аппарате «Aloka S8D-1100» с линейным датчиком с частотой 5-7,5 МГц. в горизонтальном положении лёжа, далее на животе с протянутыми ногами и загнутыми в медиальную сторону (20°).

Оценивали состояние суставов, костной и хрящевой ткани, синовиальной капсулы, суставной щели (в норме, сужено умеренно, не прослеживается), наличие внутрисуставных поражений, эрозий, характер и количество выпота в суставной полости, непрерывность и неровность костной и хрящевой ткани в зависимости от стадии заболевания.

Степень выраженности и распространенности поражений суставов определяли с использованием индекса DAS: определяли суставной индекс Ричи, количество отёчных суставов и СОЭ.

Верификация диагноза ММ ставилась на основании увеличения плазматических клеток в костном мозге >10 - 30%; наличия плазматических

клеток в крови, белка Бенс-Джонсона в сыворотке и в моче; проявлений остеолита или остеопороза при рентгенологическом исследовании.

Минеральную плотность костной ткани (в бедренной кости и в поясничных позвонках) определяли на рентгеновском костном денситометре (GE/Lunar Corp, США).

Полученные результаты оценивали с показателями стандартного отклонения (SD), с учётом показателей роста, веса (Т-критерий), возраста (Z-критерий) по абсолютным величинам (г/см²).

Согласно критериям ВОЗ, снижение МПКП от -1SD до - 2,5 SD соответствует остеопении, от -2,5 и выше – остеопорозу.

Проведена обзорная рентгенография костно-суставной системы в двух проекциях (прямой и боковой) (Виннер М.Г., 1992) и КТВР суставов и костей конечностей на аппарате "Toshiba".

Компьютерную и магнитно-резонансную томографию производили по показаниям.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) суставов проводили в горизонтальном положении на спине на аппарате Philips с напряженностью - 1,5 Тл на базе ГУ НМЦРТ и ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Оценивали высоту, длину, ширину и объем (мм, см) суставов и их полостей, наличие выпота, толщину стенки кист (мм); сопутствующих патологий, состояние менисков, деструктивные очаги, кистозные изменения.

Проводили пункцию костного мозга, цитологическое и цитохимическое исследование костного мозга (маркерные реакции на миелопероксидазу с Суданом черным (по Sheehan и Storey).

Стерильную пункцию проводили в положении лежа на спине. Для проведения стерильной пункции использовали иглу Кассирского. Перед пункцией область пункции обрабатывали спиртовым и йодным раствором.

По средней линии на уровне II - III межреберья быстрым ротационным движением осуществляли прокол иглой Кассирского. При проникновении иглы в костный мозг ощутили чувство провала.

Далее после извлечения мандрена шприц присоединяли к игле и извлекали примерно 0,2-0,3 мл костного мозга. Затем иглу вытаскивали из грудины и на область прокола накладывали асептическую повязку.

Полученную костномозговую массу поместили на предметное стекло, далее под микроскопом в мазке изучали морфологию и количество клеток.

Диагноз острая лейкемия был установлен тогда, когда в периферической крови появлялись лейкемические (бластные) клетки, при хронической лейкемии, созревающие и зрелые клетки.

Для профилактики нейролейкемии проводили люмбальную пункцию. Для проведения люмбальной пункции предварительно подготовили стерильную иглу с мандреном и 2 пробирки.

Пациента уложили на медицинскую кушетку, на правый бок, максимально сгибая его. Предварительно проводили местную анестезию внутрикожным введением 0,1 – 0,2 мл лидокаина, затем вводят глубже - 0,2 – 0,5 мл.

Проводили прокол между остистыми отростками между III и IV позвонками. При попадании иглы в подпаутинную зону ощущали чувство «провала». После извлечения мандрена наблюдали выход спинномозговой жидкости.

После чего удаляют мандрен и обнаруживают выделение ликвора. При отсутствии ликвора иглу очень осторожно перемещают, удаляя мандрен. У здоровых лиц спинномозговая жидкость течет с промежутками каплями – 40-60 капель в минуту.

После чего в пробирки набирают по 2,0 мл жидкости для (для клеточного и бактериологического исследования). На место прокола накладывают сухой стерильный ватный тампон, который фиксируется пластырем.

Специальной трубочкой измеряли давление люмбальной жидкости. При выявлении в ликворе цитоза выше 10 в 1 мкл и бластога был выставлен диагноз нейролейкемия.

Ультразвуковое исследование внутренних органов и лимфатических узлов проводили на аппарате "Sonostar SS-7" (2013г).

Функциональное состояние ССС определяли методом ЭКГ на аппарате «CARDIOVIT AT-2» (Япония, 2005).

Морфофункциональное состояние сердца было определено методом ЭхоКГ на аппарате эхокардиограф «Phillips 8D-800» (Германия).

Для оценки состояния скорости кровотока в средних и крупных сосудах сердца, для раннего выявления патологических изменений в эндотелии сосудов и их деформации была проведена доплерография на аппарате «Toshiba» (2008) в Республиканском клиническом центре кардиологии (РКЦК).

Оценивали кумулятивный индекс коморбидности (Charlson., 1987): при индексе «0» указывается отсутствие сопутствующих патологий, «1» — в анамнезе заболевания наличие лёгкого течения заболевания, «2» — сопутствующие заболевания, требующие лекарственного лечения, «3» — существование заболеваний, приводящих к инвалидности больного, «4» — сопутствует тяжелое течение заболевания с полиорганной недостаточностью, требующей оказания неотложной помощи.

Показатели КЖ пациентов с РФЛ определяли использованием опросника MOS SF-36. Методом анкетирования было оценено физическое функционирование (ФФ), отражающее активность ходьбы и подъема по лестнице, самообслуживание без посторонней помощи; ролевое физическое функционирование (РФФ), показывающий повседневные проблемы; интенсивность болевого ощущения; состояние общего здоровья; жизненной силы (энергичность, обладание полной силой или ее отсутствие), социальное функционирование (СФ) (снижение социальной активности), и состояние психического здоровья (ПЗ), показывающее состояние депрессии и тревоги.

Верификация диагноза острая и хроническая лейкемия ставилась согласно утверждённой ВОЗ МКБ (X пересмотра).

Сопоставлены коррекция электролитных нарушений на фоне базисной терапии у пациентов с острой миелоидной и хронической миелоидной лейкемией.

Статистическую обработку первичного материала производили на ПК с применением прикладного пакета Statistica 10,0. Нормальность распределения выборки оценивалась по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Вычисляли средние значения (M) и стандартную ошибку ($\pm m$), относительные величины (P). Парные сравнения количественных независимых групп выполнялись по U-критерию Манна-Уитни, множественные - по H-критерию Крускала-Уоллиса. Парные сравнения количественных зависимых групп выполнялись по T-критерию Вилкоксона. Для сравнения качественных показателей между двумя группами использовался критерий χ^2 , в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера, множественные сравнения выполнялись с использованием критерия χ^2 для произвольных таблиц. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Анализ и оценка результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований

3.1. Частота, структура специфических поражений костно-суставной системы у пациентов с лейкоемией и их рентгенологические особенности

Изучение частоты и структуру костно-суставных поражений у пациентов с ОЛ показали ранние прогностические критерии лейкоемии: общее недомогание у всех пациентов, костно-суставные боли, незначительное увеличение лимфатических узлов, субфебрильная температура, потливость, базофилия, нейтрофильный сдвиг влево, относительный лимфоцитоз, незначительный лейкоцитоз, когда гемограмма была недостаточно характерна для основного заболевания, лимфатические узлы и селезенка еще не достигали заметного увеличения, костно-суставные поражения проявлялись под «маской» ревматических заболеваний.

Высокий уровень базофилов, возможно, связан с тем, что эти клетки быстрее других способны реагировать на развитие скрытых форм заболевания, собирая информацию в первые несколько дней [8].

Из 139 пациентов, страдающих ОЛ, обнаружены: гемартроз у 33 (23,7%), кровоизлияние в периартикулярные ткани у 19 (13,6%) и лейкоемическая инфильтрация синовиальной оболочки у 17 (12,2%), очаговые остеолитические изменения у 37 (26,6%), надкостничные дефекты у 10 (7,1%) и периоститы в области суставов у 20 (14,3%).

Частота выявленных костных поражений у пациентов с лейкоемией представлена в таблице 3.1.

Как видно из таблицы 3.1, при ХЛ, в основном, встречались поражения плоских и трубчатых костей, тогда как у больных с ОЛ обнаружено преобладание поражений губчатых и реже трубчатых костей.

У пациентов с ХЛ обнаруживается выраженная деструкция и дегенерации костной ткани, приступы вторичной подагры, остеопороз и признаки остеосклероза.

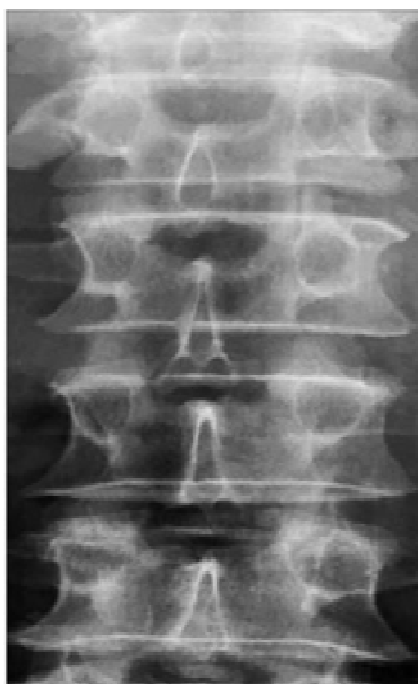
Таблица 3.1. - Частота и структура выявленных костных поражений у пациентов с лейкемией

Локализация	ОЛ n=139		ХЛ n=134		P
	Абс	%	Абс	%	
Плоские кости					
Кости черепа	3	2,1	19	14,0	<0,01
Лопатки	17	12,2	28	21,0	<0,001
Кости таза	9	6,4	33	24,6	<0,05
Губчатые кости					
Грудина	13	9,3	23	17,1	<0,05
Ребра	49	35,2	19	14,1	<0,001
Позвонки	57	41,0	5	3,7	<0,001
Трубчатые кости					
Предплечья	10	7,1	17	12,6	<0,05
Плечевые	19	13,6	15	11,1	>0,05
Бедренные	25	18,0	43	32,0	<0,001
Голени	3	2,1	11	8,2	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию χ^2)

При рентгенологическом исследовании у пациентов с ХЛЛ были обнаружены однотипные мелкоочаговые деструкции костной ткани (63,6%) и диффузный остеопороз (54,5%), тогда как у пациентов с ХМЛ костные поражения отличались разнообразностью: на фоне мелких очагов деструкции костной ткани, были обнаружены большие очаги деструкции костной ткани и проявления остеопороза и остеосклероза (рисунки 3.1-3.2).

Таким образом, у пациентов с хроническим лейкозом чаще встречались поражения трубчатых и губчатых костей, тогда как у больных с ОЛ обнаружено преобладание поражений плоских костей.



**Рисунок 3.1. - Рентгенограмма позвоночника больного с ХЛЛ
(выраженный остеопороз)**



**Рисунок 3.2. - Рентгенограмма больного с хроническим миелоидным
лейкозом с резко выраженным остеосклерозом костей таза**

При ОЛ, в основном, обнаружены: гемартроз, кровоизлияние в периартикулярные ткани и лейкемическая инфильтрация синовиальной оболочки, очаговые остеолитические изменения, надкостничные дефекты и периоститы в области суставов, тогда как у пациентов с ХЛ обнаруживается

выраженная деструкция и дегенерации костной ткани, приступы вторичной подагры, остеопороз и признаки остеосклероза.

3.2. Артросонографические проявления поражений суставов у пациентов с лейкоемией в зависимости от стадии заболевания

Артросонографическое исследование является недорогим, неинвазивным, простым и быстрым диагностическим методом, который можно использовать в качестве диагностики костно-суставных поражений при лейкоемии в ранних стадиях заболевания.

МРТ и цифровая рентгенография являются дорогостоящими и небезвредными и требуют много времени.

Из 73 пациентов с ОЛЛ у 17 (23,2%) пациентов на артросонографическом исследовании обнаружен внутрисуставной выпот, у 10(13,6%) умеренное утолщение периартикулярной ткани, у 9 (12,3%) признаки синовита коленных суставов в виде утолщения синовиальной оболочки более 5 мм (рисунок 3.3).

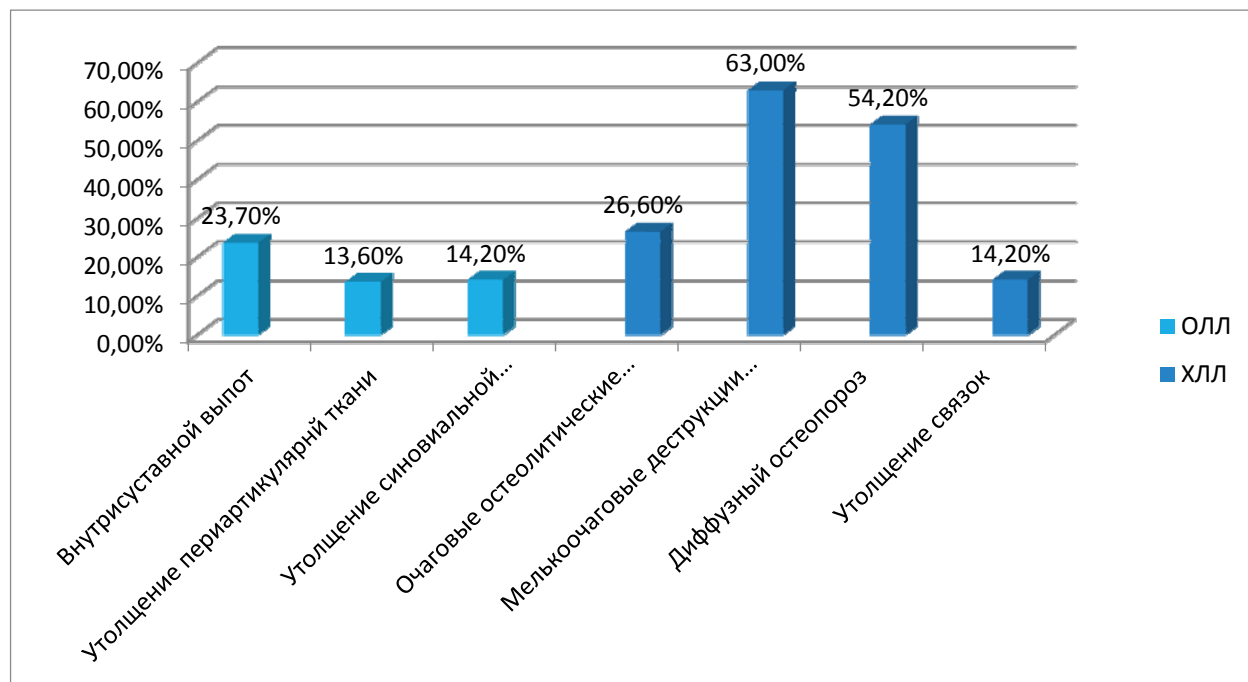


Рисунок 3.3. – Результаты артросонографического исследования пациентов с лейкоемией

Из 35 пациентов с ХЛЛ были обнаружены мелкоочаговые деструкции костной ткани у 22 (63,0%), диффузный остеопороз у 19 (54,2%), утолщение связок и понижение эхогенности у 5 (14,2%).

Таким образом, артрозонографическое исследование четко устанавливает степень поражения и дегенеративные изменения в костно-суставной системе у пациентов с лейкемией в самых ранних стадиях заболевания по отношению рентгенологических исследований.

3.3. Клинико-гематологические особенности лейкемических поражений костно-суставной системы

Сопоставление основных клинических синдромов у пациентов с лейкемией показало, что у пациентов с острой лейкемией интоксикационный, геморрагический и анемический синдромы были более выражены по сравнению с лицами с хронической лейкемией, у которых гиперпластический синдром занимал лидирующее место. С нарастанием степени бластемии и бластоза костного мозга и тромбоцитопении в костно-суставной системе прогрессировал болевой синдром.

Основные клинические синдромы у пациентов с острой и хронической лейкемией представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. - Основные клинические синдромы у пациентов с острой и хронической формами лейкемии

Клинический синдром	ОЛ (n=139)		ХЛ (n=134)		P
	Абс	%	Абс	%	
Гиперпластический: Увеличение лимф-х узлов	3	2,2	79	59,0	<0,05
Гепатомегалия	19	13,7	89	66,4	<0,001
Спленомегалия	11	7,9	77	57,4	<0,001

Продолжение таблицы 3.2

Геморрагический: Петехиальные высыпания	45	32,4	39	29,1	>0,05
Кровотечения	49	35,3	27	20,1	<0,05
Анемический: Общая слабость	69	49,6	57	42,5	>0,05
Бледность кожных покровов и слизистых оболочек	69	49,6	57	42,5	>0,05
Головокружение	73	52,5	59	44,0	<0,05
Тахикардия	80	57,6	59	44,0	<0,05
Интоксикационный: Прогрессирующая слабость	97	69,8	69	51,4	<0,05
Гипертермия	111	79,9	79	59,0	<0,05
Оссалгия	99	71,2	45	33,5	<0,01
Ночная потливость	130	93,5	77	57,4	<0,001
Похудание	45	32,4	57	42,5	<0,05

Примечание: р – статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию χ^2)

Как видно из таблицы 3.2, для пациентов с ОЛ была характерна выраженность геморрагического, анемического и интоксикационного синдромов по отношению к пациентам с ХЛ, где гиперпластический синдром занимал ведущее место.

Приводим случай из клиники. Пациентка Р., 37 лет, жительница района Носири Хусрави. Из анамнеза заболевания: в течение месяца начали беспокоить изнурявшие боли в поясничной области, иррадирующие в правую

нижнюю конечность и пятку, усиливающиеся ночью и при физической нагрузке, общая слабость.

Обратилась к семейному врачу, проведена рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Был выставлен диагноз: остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника с корешковыми явлениями.

Был назначен диклофенак, мазевые аппликации, тепловые процедуры (токи Бернара).

Спустя неделю общее состояние ухудшилось, боли в пояснично-крестцовом отделе усилились, повысилась температура тела до 39⁰С, слабость прогрессировала.

Объективно цвет кожи и слизистых оболочек бледные, периферические лимфатические узлы не увеличены.

Со стороны легких аускультативно прослушивается везикулярное дыхание.

Тоны сердца приглушены, тахикардия – 115 в минуту. АД – 120/80 мм.рт.ст.

Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул регулярный.

В гемограмма: эр. - 2 300 000, Нб 60,0 г/л. Лейкоциты - 12 000; эозинофилы - 5%; нейтрофилы -37%; лимфоциты - 39%, моноциты - 6%.

В общем анализе мочи патология не выявлена.

В биохимических анализах крови: глюкоза крови – 5,6 ммоль/л; креатин - 103 мкмоль/л, мочевины - 7,3 ммоль/л.

На МРТ в проекции L4-L5 визуализируется застарелая картина компрессионного перелома.

В денситометрическом исследовании выявлено снижение МПКТ Т-критерия менее 2,5, свидетельствующее о наличии остеопороза. Пациентка была осмотрена невропатологом, фтизиатром и травматологом.

Реакция на миелопероксидазу была отрицательная.

Осмотрена гематологом и с подозрением на острый лейкоз была рекомендована госпитализация в гематологическое отделение ГУ НМЦРТ, от которого пациентка отказалась.

На миелограмме – картина лимфобластной лейкемии.

Был выставлен диагноз: острый лимфобластный лейкоз, компрессионный перелом L4-L5.

После проведения ПХТ болевой синдром исчез, и на рентгенограмме визуализировалась положительная динамика в виде частичного восстановления высоты соединительных пластинок.

Таким образом, продемонстрированный случай из клиники показывает несвоевременную диагностику ОЛЛ, наличие остеопороза и остеопении. Примененная ПХТ оказалась эффективной для восстановления клинико-гематологических и рентгенологических показателей.

Приводим второй случай из клиники. Пациент А., 1993 года рождения, житель района Рудаки.

Из анамнеzis morbi выяснилось, что заболевание началось с болей в левой голени, повышения температуры тела, озноба. Обратился к семейному врачу и после осмотра хирурга был заподозрен остеомиелит костей правой голени и был назначен цефтриоксон.

Несмотря на полученную антибактериальную терапию, у пациента гипертермия доходила до 39,5°C, боли в правой голени усилились.

Объективно наблюдался отек и пальпаторно болезненность левой голени в средней трети, рентгенологически обнаружены проявления периостита большеберцовой кости (рисунок 3.4).



Рисунок 3.4. - Остеомиелит левой большеберцовой кости пациент А., 1993 года

Была произведена остеотрепанация большеберцовой кости и получена серозно-гнойная жидкость. Был взят анализ из серозно-гнойного отделяемого для посева на флору и чувствительность к антибиотикам.

Была проведена хирургическая обработка большеберцовой кости.

В гемограмма: эритроциты - 2 500 000, Hb 73,0 г/л.; лейкоциты - 10 000; эозинофилы - 3%; нейтрофилы -39%; лимфоциты - 43%, моноциты - 5%; бластные клетки – 37%.

Общий анализ мочи: соломенно-желтого цвета, удельный вес -1015, белок – 0,033%²; лейкоциты 5-6 в поле зрения, эритроциты – 0.

Глюкоза крови – 6,5 ммоль/л; креатин - 101 мкмоль/л, мочевины - 6,3 ммоль/л.

Отмечалась отрицательная реакция на миелопероксидазу.

Пациент был осмотрен гематологом и выставлен диагноз: ОЛЛ, остеомиелит большеберцовой кости.

На фоне ПХТ были назначены два вида антибиотиков (цефипим и амикацин) и получили полную клинико-гематологическую ремиссию и положительный рентгенологический сдвиг.

Спустя 6 месяцев после ПХТ на МРТ большеберцовой кости справа: контуры очертаний четкие и деструктивные изменения не выявлены.

Таким образом, этот клинический случай показывает, что на ранних стадиях заболевания остеомиелит выступал как начальный клинический симптом и далее была диагностирована ОЛЛ.

Своевременная диагностика и проведенная патогенетическая терапия дала возможность для полного выздоровления, достижения полной клинико-гематологической ремиссии, положительным сдвигам на рентгенограмме и МРТ.

Приводим другой клинический пример. Пациентка У., 1997 года рождения, жительница Гиссарского района. Обратилась к семейному врачу в декабре месяца 2011 года по месту жительства с жалобами на мигрирующие боли в крупных суставах, повышение температуры тела, периодическое носовое кровотечение, отечность суставов и покраснение их кожи, слабость, отсутствие аппетита, головокружение.

Из анамнеза заболевания выяснилось, что заболевание началось с марта месяца 2011 года, когда впервые заметила летучие, несимметричные боли в крупных суставах, появление эритемы и отечности на коже, повышение температуры тела до 39⁰С.

Анамнез жизни не отягощен.

Объективно: цвет кожи и слизистых оболочек бледные. Лимфатические узлы не пальпируются.

В легких аускультативно выслушивается везикулярное дыхание. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД=110/70 мм.рт.ст. Живот мягкий безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются.

Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание свободное безболезненное. Стул регулярный.

В периферическом анализе крови выявлены анемия тяжелой степени: эритроциты – 1,9; тромбоцитопения - 67 000./мкл, нейтропения, лейкоцитоз – 13000; эозинофилы – 3, лимфоциты - 47%, моноциты - 7%; бластные клетки – 47%.

В миелограмме обнаружена картина ОЛЛ. Реакция на миелопероксидазу была отрицательная.

Был установлен диагноз: острый лимфобластный лейкоз.

На рентгенограмме и МРТ бедренных, плечевых и лучезапястных костей обнаружен остеопороз и мелкоочаговые деструкции в области дистальных метадиафизах. Спустя 3 месяца после проведенной ПХТ наблюдалась полная клинико-гематологическая ремиссия и мелкоочаговые деструктивные и периостальные поражения исчезли.

Таким образом, псевдоревматическое поражение суставов при ОЛЛ может имитировать «острую ревматическую лихорадку» или ювенильный ревматоидный артрит.

Они отличаются резистентностью к проведенной противовоспалительной терапии. В основном поражаются крупные суставы, боли носят мигрирующий характер, усиливающие в ночное время и объем движений в них ограничен.

Рентгенологические показатели, несомненно, показывают основные проявления специфических поражений костно-суставной системы в ранних стадиях ОЛЛ, когда еще не обнаруживаются гиперпластический синдром и гематологические признаки заболевания, отмечаются болевой и гипертермический синдром.

В таких случаях больные длительное время лечатся под «маской» ревматических заболеваний.

Из 134 пациентов ХЛ у 36 была обнаружена ММ, среди которых были выявлены объективные трудности в диагностике, связанные с однотипностью клинических проявлений ММ с радикулопатиями (66,6%), невралгиями (58,3%), ревматическими болезнями (41,6%); недообследованность пациентов в полном объеме (60,0%), недочёт имеющихся результатов исследования (66,0%), неосведомленность врачей первичного звена оММ.

Пациенты с ММ на догоспитальном этапе лечились с диагнозом анемия тяжёлой степени (25%) и ХПН (16,6%), не выявляя основную причину заболевания.

Особенности течения клинических проявлений лейкоemий, прежде всего, зависят от варианта заболевания, факторов риска развития, наличия инфекционных и неинфекционных осложнений, степени поражений внутренних органов, от коморбидного и иммунного статуса пациента.

Тщательный сбор анамнеза заболевания показал, что до наблюдения явных клинических проявлений ММ были обнаружены предвестники: не обоснованная усталость (100%), утомляемость (100%), летучие боли в суставах (98,0%), усиливающиеся после перемены положения тела (100%) и сонливость (78,0%).

В связи с отсутствием явных клинико-рентгенологических признаков поражения костей в ранних стадиях ММ диагностика заболевания затруднена.

О прогрессировании ММ свидетельствуют: стойкая полиартралгия и упорные нервно-корешковые проявления; нормохромная анемия тяжёлой степени тяжести при значительном повышении СОЭ, резистентность к антианемической терапии; протеинурия значительной выраженности без экстраренальных проявлений [7].

Следует отметить, что I стадия множественной миеломы (ММ) незаметна без ярких клинических симптомов.

Во II стадии заболевания у пациентов с ММ (97,0%) в костно-суставной системе начали прогрессировать периодические боли, не купирующиеся после приёма анальгезирующих препаратов, отмечалось похудание (89,0%), отсутствие аппетита (67,0%), тогда как в III стадии заболевания болевой синдром отличался стойкостью и интенсивностью у всех пациентов, захватывая синхронно несколько костей скелета и суставов.

В III стадии заболевания у всех пациентов с ММ отмечалось развитие миеломной нефропатии, почечной недостаточности, гепатоспленомегалии и кардиомиопатии. Миеломная нефропатия отличалась от других видов

нефропатий отсутствием экстраренальных проявлений: отёчно-гипертонического синдрома и гипопроинемии, в тоже время сопровождалась выраженной протеинурией, присутствием гиалиновых (67,0%) и зернистых цилиндров (33,0%) и белка парапротеина в моче у всех пациентов.

У всех пациентов, страдающих ММ, в III стадии заболевания выраженность интоксикационного, анемического, геморрагического болевого синдромов по сравнению с больными во II стадии заболевания были более выражены, тогда как иммунодефицитный синдром отличался наличием инфекционных осложнений и развитием септикопиемии.

Клинические проявления у наблюдаемых пациентов с ММ представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. - Основные клинические проявления у пациентов с множественной миеломой

Основной клинический синдром	ММ (n=36)				
	II стадия n=23		III стадия n=13		P
	абс.	%	абс.	%	
Болевой синдром в:					
костях черепа	7	30,4	12	92,3	<0,05
рёбрах	5	21,7	9	69,2	<0,05
позвоночнике	9	39,1	11	84,6	<0,05
плечевых костях	3	13,0	5	38,4	<0,05
тазовых костях	4	17,3	7	54,0	<0,05
бедренных костях	3	13,0	9	69,2	>0,05
Висцеральный синдром:					
миеломная нефропатия	5	21,7	13	100,0	<0,05
почечная недостаточность:					
азотемическая стадия (креатинин -180-449 мкмоль/л)	6	26,0			<0,001
уремическая стадия (креатинин -720 мкмоль/л и более)			12	92,3	

Продолжение таблицы 3.3

гиперпродукция белка Бенс-Джонса: >4 г/л	11	47,8			<0,01
гепатомегалия (умеренная) (выраженная)	6	26,0	13	100,0	<0,01
Спленомегалия	6	26,0	13	100,0	<0,001
Кардиомиопатия	8	34,7	11	84,6	<0,01
Синдром гиперкальциемии:					
Са повышен умеренно (3,5±0,05 ммол/л).	2	33,3	13	100,0	<0,05
Са повышен значительно (10,5±1,7 ммол/л Тошнота	7	30,4	11	84,6	
Геморрагический, анемический и интоксикационный синдромы					
геморрагические высыпания кровотечения	7	30,4	11	84,6	<0,05
гипертермия	8	34,7	10	83,0	<0,05
Пневмонии	7	30,4	12	92,3	<0,01

Примечание: р – статистическая значимость различий показателей между группами больных (по ф-критерию Фишера)

Из приведенной таблицы 3.3 видно, что в терминальной стадии ММ наблюдалось одновременное поражение нескольких костей скелета в виде деструкции и появления очагов остеопороза: черепа, позвоночника, рёбер и других костей.

Таким образом, у пациентов ММ в III стадии заболевания отмечается превалирование болевого, висцерального, гиперкальциемического, геморрагического, анемического, интоксикационного и иммунодефицитного синдромов по отношению к пациентам со II стадией заболевания.

Сопоставление показателей периферической крови у больных с ММ в зависимости от стадии заболевания показало, что по мере прогрессирования заболевания степень анемии, лейкопении, тромбоцитопении и скорость оседания эритроцитов увеличивались (таблица 3.4).

Таблица 3.4. - Особенность гематологических показателей у пациентов с множественной миеломой в зависимости от стадии заболевания (M±m)

Показатель	Больные с ММ		P
	II стадия (n =23)	III стадия (n =13)	
Эритроциты ($\times 10^{12}$)	2,36±0,04	1,32±0,08	<0,05
Гемоглобин (г/л)	85,0±0,6	49,0±0,3	<0,001
Ретикулоциты (%)	0,28±0,00	0,23±0,00	>0,05
Тромбоциты ($\times 10^9$)	97,0±0,1	44,0±0,4	<0,01
Лейкоциты ($\times 10^9$)	2,91±0,04	2,52±0,01	>0,05
П/я (%)	2,30±0,03	2,05±0,00	>0,05
С/я (%)	2,10±0,08	1,85±0,08	>0,05
Лимфоциты (%)	11,3±0,1	9,2±0,7	<0,05
Моноциты (%)	11,3±0,3	12,7±0,9	>0,05
СОЭ (мм/ч)	54,6±0,4	78,2±0,5	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами больных (по U-критерию Манна-Уитни)

При солитарной миеломе поражается одна кость и через некоторое время происходит метастазирование опухолевого процесса в другие части скелета [7].

У 3-х пациентов с солитарной формой ММ — опухолевая ткань метастазировала в бедренную кость (1 чел.) и в тазовые кости (2 чел.).

Костные изменения при ММ рентгенологически отличались диффузностью поражения и очагов деструкции, чаще округлой формы в виде пробойников (рисунки 3.5 и 3.6).



Рисунок 3.5. - У больного Д., 57 лет, с множественной миеломой в костях черепа визуализируются участки деструкции костной ткани округлой формы



Рисунок 3.6. - У больного А., 53 года, с ММ в рёбрах визуализируются участки деструкции костной ткани

Значительные трудности встречались в диагностике солитарной миеломы, так как характеризовались схожестью рентгенологической картины метастатического поражения костной ткани (67,0%), эхинококковой кисты (33,0%) и других патологических процессов, дающих аналогичные изменения в костях.

Таким образом, у больных ММ обнаружены трудности в диагностике, связанные со схожестью клинических проявлений множественной миеломы с

радикулопатиями, невралгиями, ревматическими болезнями; недообследованностью пациентов в полном объёме, недочётами имеющихся результатов исследования, неосведомленностью врачей первичного звена о множественной миеломе.

Клиническими проявлениями ММ являются: оссалгии, миеломная нефропатия, синдром белковой патологии и гиперкальциемия. При терминальной стадии заболевания симптоматика инфекционных и неинфекционных осложнений возрастает.

Своевременное проведение клинико-лабораторных и рентгенологических исследований костно-суставной системы предотвращает развитие осложнений.

Случай из клиники. Пациентка В., 67 лет, госпитализирована в кардиологическое отделение Согдийской клинической больницы с жалобами на одышку при физической нагрузке, на ноющие боли в области сердца, недомогание, сердцебиение, периодически повышение температуры тела, на летучие боли по ходу ребер, позвоночного столба и плечевых костях, усиливающие при изменении положения тела.

Из анамнеза заболевания - состоит на диспансерном учёте по поводу «ИБС. Стабильная стенокардия напряжения. ФК IV». По поводу летучих болей в костной системе пациентка не обследовалась. Болевые ощущения больная самовольно временно якобы купировала диклофенаком, баралгином, парацетамолом.

В течение 2 лет лечилась амбулаторно у кардиолога. Общее состояние ухудшилось 10 дней тому назад. Объективно: общее состояние тяжёлое. Цвет кожных покровов и слизистых оболочек бледный. В легких - дыхание везикулярное, ЧД – 18 в мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС в I' - 97.

Артериальное давление - 150/90 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом, живот мягкий, безболезненный.

Печень выступает из-под реберной дуги на 2,5 см, селезенка не пальпировались. На ЭКГ - ритм синусовый, гипертрофия левого желудочка. На Эхо-КГ: уплотнение стенок аорты, створок аортального, митрального клапанов. Гипертрофия левого желудочка. Полости сердца не расширены. Сократительная функция ЛЖ снижена ФВ=53% (n>60%).

В ОАК: эритроциты - $2,5 \times 10^{12}$, Hb - 79 г/л, лейкоциты - $8,7 \times 10^9$, эозинофилы - 5, палочки - 3, сегменты - 63, лимфоциты - 30, моноциты - 3, тромбоциты - 120×10^9 , СОЭ - 67 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок - 93 г/л., мочевины - 1023 миллиграмм на литр, креатинин - 207 мкмоль/л, билирубин - 17,0; сахар в крови - 5,5 ммоль/л. ОАМ: уд. вес - 1020, белок - 0,165 г/л, лейкоциты - 8-9 в п/зр., ураты ++, гиалин. цилиндр. - един. в препарате. Онкопатология полностью была исключена.

На рентгенографии позвоночного столба были обнаружены костные деструкции овальной формы, с четкими границами, с размерами от 3-х до 10 мм, местами с остеопорозом.

Проведенная терапия со стороны кардиолога оказалась неэффективной. Пациентка от дальнейшего лечения отказалась. Через 3 месяца общее состояние резко ухудшилось, боли по ходу позвоночника, плечевых костей прогрессировали, начали беспокоить тошнота, рвота.

Больная была госпитализирована в гематологическое отделение с выраженным анемическим, болевым, уремическим, гиперуремическим и гиперкальцемическим синдромами.

На рентгенограмме обнаружены костно-деструктивные изменения в ребрах, позвонках и на черепе округлые дефекты. В костном мозге было обнаружено - 33,0% плазматических клеток. Из-за выраженной сердечной и почечной недостаточности ПХТ не смогли проводить. Пациентка от гемодиализа категорически отказалась.

Был выставлен диагноз: множественная миелома, терминальная стадия.

Таким образом, поздняя диагностика ММ и развитие висцеральных осложнений, несомненно, сокращает выживаемость больных.

3.4. Вторичная гиперурикемия и подагрическая артропатия при лейкомии

У пациентов с ОЛЛ и при ММ, чем у больных с ОМЛ, «синдром лизиса опухоли» приводит к резкому увеличению продуктов распада: мочевой кислоты (гиперурикемия), калия и фосфора.

В свою очередь, мочевая кислота, кристаллизуясь в тканях, суставах, сердце и в почках способствует формированию вторичной подагрической артропатии, коронарной болезни сердца и ОПН и внезапной летальности [3, 5].

Из 73 пациентов с ОЛЛ у 11(15,0%) синдром лизиса опухоли появился в первые и на 3-е сутки после полученной химиотерапии и в 12,30% случаев до получения химиотерапии развился вторичный подагрический артрит первого плюсне-фалангового (85,0%), голеностопного (10,0%) и коленного (5,0%) суставов, и сопровождался у всех болевым синдромом, гиперемией, припухлостью в области суставов, тошнотой (77,0%; 93,0%), рвотой (63,0%; 89,0%), отсутствием аппетита (69,0%; 77,-%), диареей (45,0%; 67,0%), аритмией (49,0%; 78,0%), сердечно-сосудистой недостаточностью (56,0%; 65,0%), судорогами (58,0%; 83,0%), отёками (46,0%; 77,0%), головокружением (73,0%; 95,0%), нарушением (56,0%; 73,0%) и потерей сознания (23,0%; 45,0%) (таблица 3.5).

Как видно из таблицы 3.5, у пациентов с ОЛЛ до получения химиотерапии клинические проявления почти в 1,5 раза преобладали и были более выраженными по отношению к пациентам с ОЛЛ после получения химиотерапии.

Стадия разгара ХМЛ сопровождается синдромом лизиса опухоли, проявлявшимся вторичной подагрой, повышением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (гиперурикемия) и в моче (гиперурикурия), образованием камней в почках.

Таблица 3.5. - Сопоставление клинических проявлений гиперурикемического синдрома у пациентов острой и хронической лимфоидной лейкемией до и после получения химиотерапии

Клинический симптом	Всего с ОЛЛ (n=73)				P
	ОЛЛ (n=43)		ХЛЛ (n=30)		
	После химиотерапии		До химиотерапии		
	абс.	%	абс.	%	
Тошнота	27	62,7	23	76,6	<0,05
Рвота	23	53,4	20	66,6	<0,05
Отсутствие аппетита	20	46,5	19	63,3	<0,05
Диарея	20	46,5	18	60,0	<0,05
Аритмия	18	41,8	17	56,6	<0,05
Судороги	15	34,8	15	50,0	<0,05
Отёки	13	30,2	14	46,6	<0,05
Головокружение	14	32,5	13	43,3	<0,05
Нарушение сознания	10	23,2	11	36,6	<0,05
Потеря сознание	7	16,2	10	33,3	<0,05

Примечание: статистически значимые различия между группами (по критерию χ^2)

Висцеральные проявления подагры обнаруживают еще до развития типичного подагрического артрита.

Следует отметить, что основные клинические синдромы ХЛЛ в достаточном мере основательно изучены, но то, что касается вопроса дифференцированного подхода к поражению как костно-суставной системы, так и висцеропатий при вторичной гиперурикемии недостаточно изучен.

Сопоставление клинических проявлений гиперурикемического синдрома у пациентов острой и хронической лимфоидной лейкемией до и после получения химиотерапии представлено в таблице 3.5.

Из 63 пациентов с ХМЛ в возрасте 60-70 лет у 22 чел. (64,7%) наблюдали вторичную гиперурикемию и подагрический артрит (таблица 3.6).

Таблица 3.6. - Частота и структура кардиоренальных и неврологических осложнений у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом в зависимости от гиперурикемического синдрома и возрастного аспекта

Осложнение	ХМЛ (n=63)					
	Возрастной аспект (в годах)					
	38-48 (n=12) P1		49-59 (n=17) P2		60-70 (n=34) P3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Миокардит	3	25,0	7	41,1*	23	67,6**
Перикардит	-	-	3	17,6	11	32,3**
Артериальная гипертензия	5	41,6	15	88,2*	33	97,0**
Инфаркт миокарда	-	-	2	11,7	5	14,7
Желудочковая фибрилляция	-	-	3	17,6	7	20,5
Урикемический бестофусный подагрический артрит	-	-	8	47,0	22	64,7**
Гипокальциемические тонические судороги	-	-	2	11,7	9	26,4**
Уратный нефролитиаз	1	8,3	5	29,1*	15	44,1**
Почечная недостаточность	-	-	3	17,6	10	29,1**
Дисциркуляторная энцефалопатия	-	-	2	11,7	10	29,1**
Нейролейкемия	-	-	3	17,6	13	38,2
Менингит	-	-	-	-	2	6,0

Примечание: *- P1-2 <0,05 статистическая значимость различий между пациентами; ** - p2-3 <0,01 относительно данных пациентов (по U-критерию Манна-Уитни)

Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с ХМЛ были обнаружены проявления вторичной бестофусной формы подагры, что в отличие от классического поражения суставов характеризовалось отсутствием деформаций суставов.

У пациентов с ХМЛ среднего и пожилого возраста кардиоренальные осложнения развивались более значительно по отношению к лицам молодого возраста за счёт миелотоксичности самого опухолевого процесса в виде артериальной гипертензии (41,6%; 88,2%; 97,0%), миокардита (25,0%; 41,1%; 67,6%), перикардита (0,0; 17,6%; 32,3%), инфаркта миокарда (0,0; 11,7%; 14,7%), тогда как желудочковая фибрилляция (0,0; 17,6% 20,5%), вторичный урикемический бестофусный подагрический артрит (0,0; 47,0; 64,7%) и гипокальциемические тонические судороги (0,0; 11,7%; 26,4%), дисциркуляторная энцефалопатия, нейролейкемия и менингит наблюдались в основном у лиц пожилого возраста.

У пациентов с ХМЛ среднего и пожилого возраста кардиоренальные осложнения развивались более значительно по отношению к лицам молодого возраста за счёт миелотоксичности самого опухолевого процесса в виде артериальной гипертензии (41,6%; 88,2%; 97,0%), миокардита (25,0%; 41,1%; 67,6%), перикардита (0,0; 17,6%; 32,3%), инфаркта миокарда (0,0; 11,7%; 14,7%), тогда как желудочковая фибрилляция (0,0; 17,6% 20,5%), вторичный урикемический бестофусный подагрический артрит (0,0; 47,0; 64,7%) и гипокальциемические тонические судороги (0,0; 11,7%; 26,4%), дисциркуляторная энцефалопатия, нейролейкемия и менингит наблюдались в основном у лиц пожилого возраста.

По данным ультразвукового исследования почек уратный нефролитиаз в 1,5 раза чаще встречался у пациентов пожилого возраста (8,3%; 29,1%; 44,1%) по отношению к больным среднего возраста, почечная недостаточность (0,0%; 17,6%; 29,1%) в 1,6 раза чаще отмечалась в пожилом возрасте по отношению к среднему возрасту.

У пациентов с ХМЛ в пожилом возрасте по отношению к лицам среднего и молодого возраста отмечалась тенденция к большей частоте кардиоренальных и неврологических осложнений.

Обращает на себя внимания повышение уровня креатинина и мочевой кислоты. Результаты исследования доказывают о негативном влиянии гиперкреатинемии, гиперурикемии на уровень артериальной гипертензии и на функцию почек.

В процессе наблюдения у пациентов пожилого возраста с лейкемией обнаружено в 3 раза больше инфекционных и не инфекционных осложнений ($r=0,63$; $p<0,01$) по отношению к группе сравнения ($r=0,29$; $p<0,05$).

В 73,9% случаев при ХМЛ у мужчин в возрасте от 49 до 70 лет был обнаружен вторичный подагрический артрит.

Таким образом, при ХМЛ в основном встречались проявления вторичной бестофусной формы подагры, что в отличие от классического поражения суставов характеризовалось отсутствием деформации суставов.

Сопоставление показателей низкомолекулярных азотистых веществ (мочевина, креатин и мочевая кислота) показало значительные отклонения по отношению к группе сравнения и контроля ($p < 0,01$).

Концентрация мочевой кислоты в сыворотке у больных пожилого и старческого возраста в 1,6 раза оказалась выше ($p < 0,001$), чем у больных среднего возраста (таблица 3.7).

У пациентов пожилого возраста (48,4%) ИБС была обнаружена в 3 раза больше по отношению к лицам среднего возраста (16,6%).

У пациентов с гиперурикемическим синдромом в пожилом возрасте по сравнению со средним возрастом калькулёзный пиелонефрит в 2,5 раза встречался чаще.

У пациентов пожилого возраста по сравнению с лицами среднего возраста при наличии гиперуремического синдрома в 3 раза чаще обнаружены артериальная гипертензия (23 чел.; 69,6% против 9 чел. 23,3%) и почечная недостаточность (15 чел.; 45,4% против 5 чел.; 16,6%).

Таблица 3.7. - Показатели низкомолекулярных азотсодержащих веществ у пациентов с ХМЛ в зависимости от гиперурикемического синдрома и возрастного аспекта

Показатель	Здоровые P1	Возрастной аспект (в годах)		
		38-48 (n=12) P2	49-59 (n=17) P3	60-70 (n=34) P4
Мочевина	2,4-8,3 мк/л	10,4±0,5 P1-2<0,05	13,0±1,5 P1-3<0,01 P2-3<0,05	19,0±3,5 P1-4<0,001 P3-4<0,01
Креатинин	44,0-124 мкмоль/л	129,7±1,5 P1-2<0,05	133,7±1,8 P1-3<0,01 P2-3<0,05	145,0±3,8 P1-4<0,001 P3-4<0,01
Мочевая кислота	223 - 452 мкмоль/л	465,0±1,6 P1-2<0,05	459,7±2,5 P1-3<0,01 P2-3<0,05	763,0±3,0р P1-4<0,001 P3-4<0,01

Примечание: статистически значимые различия между группами (по критерию Манна-Уитни)

Состояние уровня АД, ЧСС и пульса у обследуемых лиц представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8. - Сопоставление уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений и пульса у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом в зависимости от возрастного аспекта

Показатель	Здоровые (n=63) P1	Возрастной аспект (в годах)		
		38-48 (n=12) P2	49-59 n=17 P3	60-70 n=34 P4
САД мм. рт.ст	120±0,5	135±0,5 P1-2<0,05	140±0,5 P1-3<0,001 P2-3<0,01	170±2,5 P1-4<0,001 P3-4<0,01

Продолжение таблицы 3.8

ДАД	65±0,5	85±0,5 P1-2<0,01	95±0,5 P1-3<0,001 P2-3<0,01	125±1,5 P1-4<0,001 P3-4<0,01
ЧСС	75±0,5	85±0,3 P1-2<0,05	95±0,5 P1-3<0,001 P2-3<0,01	135±0,5 P1-4<0,001 P3-4<0,01
Пульс	75±0,5	85±1,5 P1-2<0,05	95±1,5 P1-3<0,05 P2-3<0,05	135±1,5 P1-4<0,001 P3-4<0,01

Примечание: статистически значимые различия между группами

У пациентов пожилого возраста с ХМЛ уровень систолического и диастолического артериального давления, ЧСС и пульс были статистически выше по сравнению с больными молодого и среднего возраста.

Таким образом, гиперурикемический синдром, несомненно, влияет на течение ХМЛ, являясь прогностическим фактором. В большинстве случаев синдром лизиса опухоли сопровождается гиперурикемией, провоцируя развитие бестофузного вторичного подагрического артрита и кардиоренальных осложнений.

Случай из клиники

Больная А., 1949 г. рождения, жительница Согдийской области. Жалобы на прогрессирующую слабость, боли в области сердца и поясничной области, сердцебиение, появление отёков на нижних конечностях. Из анамнеза заболевания: болев с сентября 2015 года.

Обратилась в районную больницу по месту жительства, где ей был выставлен диагноз: ИБС: стенокардия напряжения, ФК IV, ХСН-II Б стадия, ФК III.

Получала в течение года соответствующую терапию. В конце мая 2016 года заметила появление геморрагических высыпаний на коже живота и рук, обратилась к гематологу.

Больная в сопровождении родственников обратилась в НИИ гематологии РФ, где был подтверждён диагноз: множественная миелома. И с этим диагнозом больная была госпитализирована в гематологическое отделение ОКБ им. Кутбиддинова.

Общее состояние тяжёлое. Видимые слизистые оболочки и кожные покровы бледные, на коже нижних конечностей обнаружены геморрагические высыпания.

Аускультативно с двух сторон в лёгких выслушивается везикулярное дыхание. Частота дыхания 25 раз в минуту. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 170/90 мм.рт.ст. ЧСС и пульс – 108 ударов в минуту.

Язык – бледно-розового цвета, суховатый, на спинке обложен белым налётом. Пальпаторно живот мягкий, болезненный в правом и левом подреберье. Печень выступает из подреберной дуги на 2,5 см. Селезёнка увеличена в размере, выступает на 3,5 см из-под края левой реберной дуги.

Симптом Пастернацкого положительный с двух сторон.

В гемограмме - 1,89; Hb - 56,0; цв. показатель – 0,9; тромбоциты - 45,0 тыс.; миелоциты – 6; метамиелоциты – 3; палочкоядерные – 8; сегментоядерные – 30; эозинофилы – 1; лимфоциты – 44; моноциты – 3; плазмоциты – 7.

В биохимическом анализе крови: общий белок 63,2 г/л; общий билирубин 21,2 мкмоль/л; СОЭ - 70 мм/ч; прямой билирубин - 5,2 мкмоль/л; непрямой билирубин – 16,0 мкмоль/л; ALAT – 18,1; AsAT – 17,5; мочевины - 8,7; белок Бенс-Джонса в моче (+).

Коагулограмма – ККВ -33 сек, ПТИ - 85%, ПГкГ – 17, фибриноген – 2,5 г/л, ретракция кровяного сгустка – 0,15; кальций – 3,5 ммоль/л. В общем

анализе мочи: белок – 0,33%, плотность – 1008, лейкоциты – 4-5 в поле зрения, эритроциты – единичные.

На рентгенограммах черепа выявлен «симптом пробойника», очаги деструкции и остеолизиса выявлены и в других плоских костях — лопатках, рёбрах, тазовых костях, диффузный остеопороз.

Получала соответствующую терапию и выписана с некоторым улучшением состояния, но через 3 месяца, в тяжёлом состоянии вновь обратилась с жалобами на боли в грудной клетке и в пояснично-крестцовом и грудном отделе позвоночника, и в рёбрах, прогрессирующую слабость.

На ЭхоКГ визуализируется наличие свободной жидкости и утолщение перикарда. На ЭКГ при экссудативном перикардите отмечалось снижение амплитуды всех зубцов.

Таким образом, при наличии анемии, тромбоцитопении, высокой СОЭ, при упорной сердечной и радикулярной боли необходимо помнить о возможности развития парапротеинемического лейкоза (множественная миелома). Своевременная диагностика ранних кардионеврологических расстройств у пациентов с МБ позволяет предотвратить грозные осложнения и предотвратить летальность.

Под нашим наблюдением находились 73 больных с ОМЛ. Пациенты распределены на 2 группы: I группа с ОМЛ (43 больных) с гепаторенальным синдромом, в возрасте от 47 до 73 лет.

Из них было 23 (53,4%) мужчин и 20 (46,5%) женщин, II группу сравнения составили пациенты с ОМЛ (30 больных) без гепаторенального синдрома с аналогичным возрастом, среди них мужчин было 17(56,6%), женщин – 13 чел. (43,3%).

Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.

Диагноз ставился на основании жалоб, анамнеза, клинических, рентгенологических и лабораторных методов исследования (гемограммы,

биохимических анализов крови, миелограммы). Пациенты получали полихимиотерапию (ПХТ).

У пациентов I группы поражение печени и почек проявлялись в виде появления тяжести и болей в правом подреберье, тошноты, рвоты, снижения аппетита, горечи во рту, вздутия живота, поноса, кровотечения из носа и дёсен, геморрагических высыпаний и желтушности на коже, гепатомегалии, повышения температуры тела, гипербилирубинемии и гиперферментемии; в виде болей в поясничной области, частого мочеиспускания, отёков в нижних конечностях, выраженной протеинурии, с наличием гиалиновых, реже зернистых цилиндров.

По данным биохимического исследования у пациентов I группы достоверно был выше уровень креатинина ($149,0 \pm 10,5$ и $97,0 \pm 15,0$ мкмоль/л,) и мочевины ($19,6 \pm 1,3$ и $7,6 \pm 1,7$ мкмоль/л), а также наличие гиперурикемии ($779,0 \pm 57,0$ и $430 \pm 39,0$ мкмоль/л.) чем у пациентов II группы.

Артериальная гипертензия (27 чел.; 62,7% против 7 чел. 23,3%) в 3,8 раза и почечная недостаточность (19 чел.; 44,1% против 3 чел.; 10,0%) в 4 раза чаще отмечались в I группе по сравнению со II группой.

Таким образом, поражение печени и почек развивается вследствие лейкозной инфильтрации и полихимиотерапии, оказывая отрицательное влияние на течение и прогноз лейкемии.

В случаях токсического поражения печени и почек с признаками нарастания печеночной и почечной недостаточности необходима временная отмена ПХТ и назначение кортикостероидной терапии.

3.5. Влияние коморбидной и мультикоморбидной патологии на клиническое течение и качество жизни больных с лейкемией

На фоне костно-суставных поражений ассоциация сопутствующих патологий, несомненно, влияют на тяжесть течения лейкемий.

Коморбидные патологии тесно патогенетически взаимосвязаны с основной патологией, тогда как мультиморбидные патологии не связанные патогенетически с основной патологией.

При ОЛЛ развившийся синдром лизиса опухоли приводит к увеличению уровня мочевой кислоты (гиперурикемия). С одной стороны мочевая кислота, кристаллизуясь в тканях, суставах, сердце и в почках способствует развитию вторичной подагрической артропатии, коронарной болезни сердца и ОПН и внезапной летальности, с другой стороны ассоциация нескольких коморбидных патологий усугубляет течение основного заболевания [3, 5].

Результаты наших исследований показали, что пациенты с ХЛЛ отличаются отягощенным мультиморбидным фоном по отношению к больным с ОЛЛ.

При ХЛЛ частота встречаемости мультиморбидной патологии превалировала по сравнению с ОЛЛ: ХОБЛ (41,4% и 33,5%); бронхопневмония (16,6% и 14,9%), ИБС (10,6% и 5,7%), гипертоническая болезнь (29,9% и 10,4%), хронический гастродуоденит (5,0% и 17,1%), хронический панкреатит (12,2% и 49,2%), хронический гепатит (2,1% и 11,1%) (таблица 3.9).

Таблица 3.9. - Состояние мультиморбидности у пациентов с лейкоемией

Сопутствующее заболевание	Пациенты с лейкоемией				P
	ОЛЛ (n=73)		ХЛЛ (n=35)		
	абс.	%	абс.	%	
ХОБЛ	7	5,0	69	51,4	<0,001
Хроническая бронхопневмония	9	6,4	49	36,5	<0,001
ИБС	11	8,0	67	50,0	<0,001
Гипертоническая болезнь	17	12,2	47	35,0	<0,01
Хронический гастродуоденит	7	5,0	23	17,1	<0,01
Хронический панкреатит	17	12,2	66	49,2	<0,001
Хронический гепатит	3	2,1	15	11,1	<0,01
Хронический пиелонефрит	11	8,0	39	29,1	<0,001

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

Как видно из таблицы 3.9, в более чем половине случаев пациенты с ХЛ страдали ХОБЛ и в 10 раз превалируют больных с ОЛ (51,1% и 5,0%), далее на второе место выступает ИБС (50,0% и 8,0%) и на третьем месте стоит хронический панкреатит (49,2% и 12,2%).

У 62% пациентов ОЛЛ индекс коморбидности по Чарлсону составил от 0 до 2 баллов, у 23,7% от 3 – до 4 баллов, у 14,3% более 5 баллов, тогда как у 59% пациентов ХЛ - от 3 до 4 баллов, у 30% - от 3-4 баллов, лишь у 11,1% пациентов – от 0 до 2 баллов (таблица 3.10).

Таблица 3.10. - Сравнительный анализ индекса коморбидности по Чарлсону у пациентов с лейкемией в зависимости от течения

Индекс в баллах	Количество больных				P
	ОЛЛ n=73		ХЛЛ n=36		
	абс.	%	абс.	%	
От 0 до 2	56	64,0	5	13,8	<0,001
От 3 до 4	17	23,2	11	30,5	<0,05
>5	20	14,3	20	55,5	<0,01

Примечание: статистические значимые различия между группами

Как видно в таблице 3.10, у пациентов с ХЛЛ по сравнению с ОЛЛ индекс коморбидности оказался выше.

Следует подчеркнуть, что ассоциация сопутствующих патологий в основном возрастала в среднем и пожилом возрасте у пациентов с хронической лейкемией.

Таким образом, пациенты с ХЛЛ отличаются отягощенным коморбидным фоном по отношению к больным с ОЛЛ. Сочетание нескольких заболеваний одновременно заведомо утяжеляет основное заболевание.

Исследование коморбидного статуса у пациентов с ММ (n=36) показало, что III стадия заболевания (n=13) отличалась высоким уровнем коморбидности по отношению ко II стадии (n=23) (таблица 3.11).

Во II стадии ММ (n=23) были обнаружены следующие патологии: артериальная гипертензия – у 13 (56,5%); ИБС 7 (30,4%), ХОБЛ – у 3 (13,04%), калькулезный пиелонефрит – у 3(13,4%), хронический панкреатит – у 2 (8,6%), сахарный диабет – у 1 (4,3%), хронический тонзиллит – у 2 (8,6%), диффузно-токсический зоб – 2 (8,6%), тогда как в III стадии заболевания были выявлены: ХОБЛ – у 7 (54,0%); хроническая пневмония выявлена у 3 (23,7%), ИБС – у 7 (54,0%), хронический гепатит – у 2 (15,0%), артериальная гипертензия – у 9 (69,2%); мерцательная аритмия – у 3(23,7%), калькулезный пиелонефрит – у 5 (38,4%), ревматоидный артрит – у 2 (15,3%), сахарный диабет у 5 (38,4%), диффузно-токсический зоб – 5(38,4%), хронический тонзиллит – у 3 (23,0%).

Таблица 3.11. - Состояние коморбидного статуса в зависимости от стадии множественной миеломы

Сопутствующее заболевание	Пациенты с ММ (n=36)				P
	II стадия (n=23)		III стадия (n=13)		
	абс.	%	абс.	%	
Артериальная гипертензия	13	56,5	7	54,0	>0,05
ИБС	7	30,4	7	54,0	<0,01
ХОБЛ	-	-	9	69,2	-
Хроническая пневмония	3	13,04	3	23,07	<0,05
Мерцательная аритмия	-	-	3	23,07	-
Хронический панкреатит	2	8,6	6	46,1	<0,001
Хронический гепатит	-	-	2	15,3	-
Калькулезный пиелонефрит	3	13,04	5	38,4	<0,01
Ревматоидный артрит	-	-	2	15,3	-
Сахарный диабет	1	4,3	5	38,4	<0,01
Хронический тонзиллит	2	8,6	3	23,0	<0,01
Диффузно-токсический зоб	3	13,04	5	38,4	<0,01

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

Сравнительный анализ индекса коморбидности по Чарлсону у пациентов с множественной миеломой в зависимости от стадии заболевания представлен в таблице 3.12.

Таблица 3.12. – Сравнительный анализ индекса коморбидности по Чарлсону у пациентов с множественной миеломой в зависимости от стадии заболевания

Индекс в баллах	Количество больных			
	II стадия n=23		III стадия n=13	
	абс.	%	абс.	%
От 3 до 4	23	100,0	-	-
>5	-	-	13	100,0

Таким образом, пациенты в III стадии ММ отличались высоким уровнем коморбидности, по отношению к пациентам во II стадии заболевания, что увеличивает риск развития висцеральных осложнений и летального исхода.

КЖ пациентов с ОМЛ было исследовано до проводимой терапии, в ходе терапии и в период полной клинико-гематологической ремиссии.

У пациентов с ОМЛ до проведения программной химиотерапии были выявлены значительно низкие показатели КЖ по сравнению с группой контроля, особенно, по шкалам РФФ ($12,5 \pm 3,33$), ЖЭ ($17,0 \pm 0,3$), и РЭФ ($24,1 \pm 3,15$), СФ ($17,0 \pm 0,3$) и ПЗ ($17,3 \pm 0,7$) в баллах, ($p < 0,05$) (рисунок 3.7).

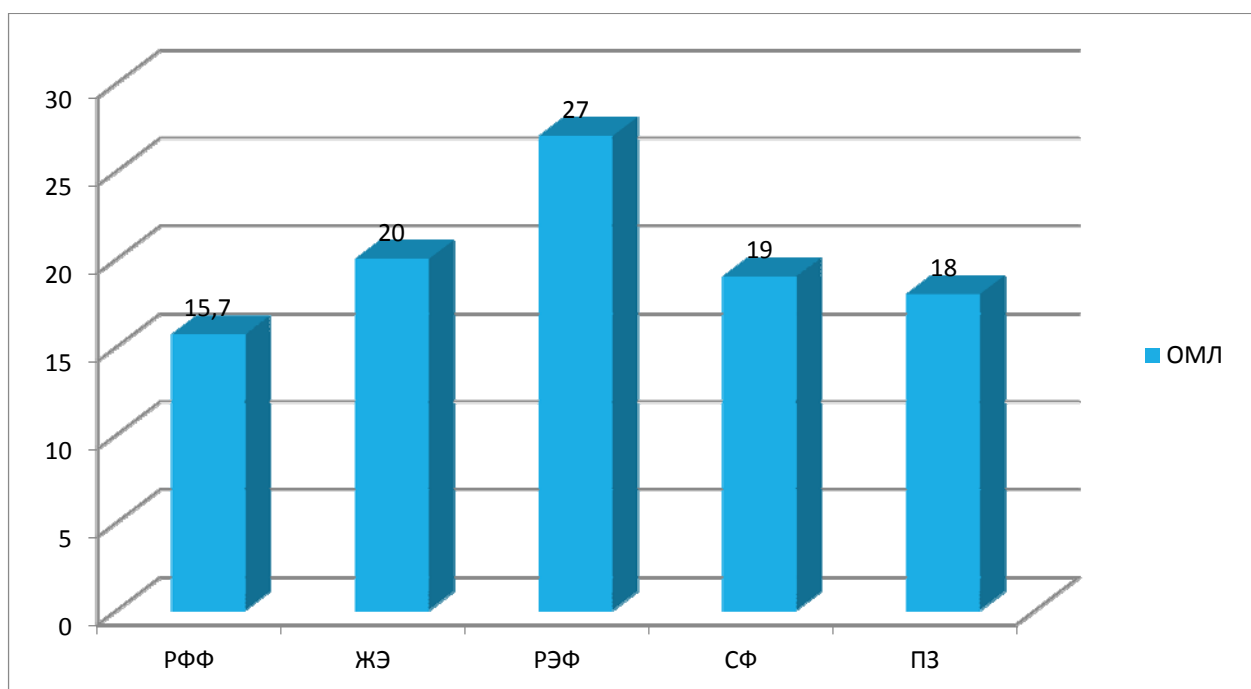


Рисунок 3.7. - Качество жизни пациентов с ОМЛ до получения программной химиотерапии

У пациентов, страдающих ОМЛ, во время получения программной химиотерапии показатели КЖ несколько улучшились по отношению к периоду, предшествующему лечению, особенно по шкалам РЭФ ($33,0 \pm 3,7$), ЖЭ ($45,0 \pm 0,5$), РФФ ($33,0 \pm 1,5$) и СФ ($30,0 \pm 0,7$) ПЗ ($25,0 \pm 0,9$) в баллах ($p < 0,05$). (рисунок 3.8).

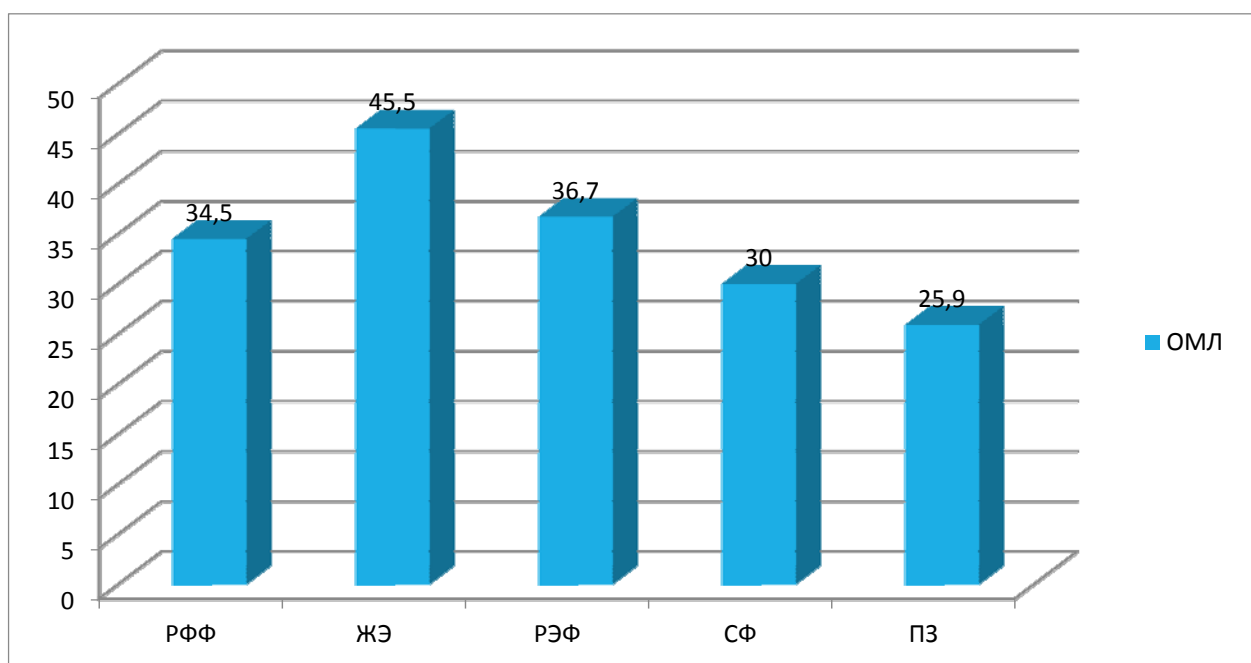


Рисунок 3.8. - Качество жизни пациентов с ОМЛ в период проведения программной химиотерапии

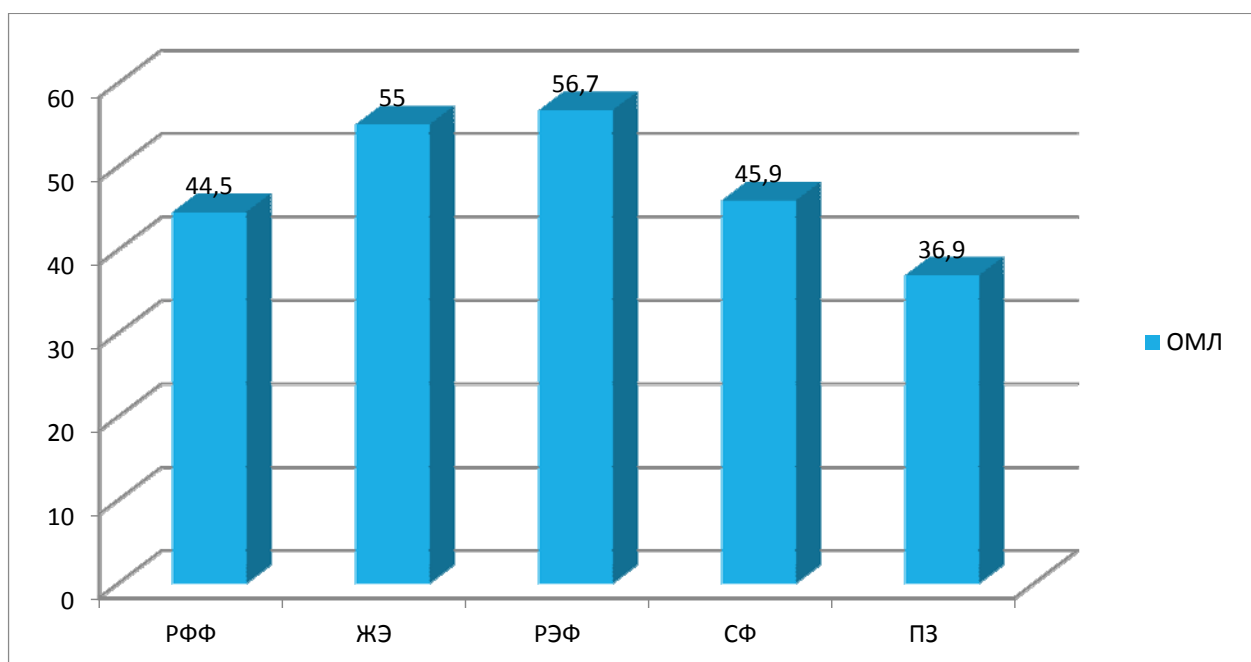


Рисунок 3.9. - Показатели КЖ у пациентов с ОМЛ после получения программной химиотерапии

Таким образом, пациенты с хронической лейкемией отличались отягощенным коморбидным фоном по отношению к больным с ОЛ. Ассоциация нескольких заболеваний, несомненно, усугубляет течение суставного синдрома. Качество жизни пациентов с ОЛ улучшилось в виде полной клинико-гематологической ремиссии после КТ.

3.6. Нарушения электролитного обмена и минеральной плотности костной ткани и их коррекция у пациентов с лейкемическим поражением костно-суставной системы

Нарушения электролитного обмена и костно-суставные поражения при лейкемии являются широко распространенными прогрессирующими осложнениями.

Применение высоких доз ГКС при лейкемии приводит к остеопорозу и нарушению состояния минерального обмена. При лейкемии выраженный интоксикационный синдром сопровождается проливной потливостью, энтеропатией, что приводит к потере минералов в организме.

Развивающиеся при лейкемии нарушения минерального обмена характеризуются гипокалиемией, гипонатриемией, гиперкальциемией, что может быть первым симптомом заболевания.

Гипокалиемия сопровождается прогрессирующей мышечной слабостью, судорогами, расстройствами психики, нарушением сердечного ритма, возникновением фибрилляции желудочков и внезапной выраженной аритмией, параличом межреберных мышц и диафрагмы, приводящими к смерти.

При проведении соответствующей терапии лейкемии коррекция минерального обмена не проводится.

Своевременная диагностика костно-суставных нарушений и коррекция нарушений минерального обмена приводят к предотвращению грозных осложнений.

В начальных стадиях лейкемии НПВП и ГКС препараты являются более эффективными. На запущенных стадиях заболевания лейкемический артрит довольно сложно поддается лечению.

При нарушениях водно-электролитного баланса необходима своевременная их коррекция во избежание грозных осложнений и смертельного исхода. В настоящее время научно обоснованной лечебной коррекции электролитного обмена на определённых этапах лейкемии со специфическим поражением костно-суставной системы не существует.

Для определения значимости коррекции электролитного обмена в течении и исходах лейкемии с поражением костно-суставной системы в исследование вошли 100 пациентов с лейкемией, получавших стационарное обследование и лечение, в возрасте от 23 до 77 лет с установленным диагнозом острая и хроническая лейкемия.

Все больные с лейкемией разделены на 2 группы: I группа (основная группа) больные с ОМЛ, n=63 чел. и II группа сравнения ХМЛ, n=37 чел.

Пациенты обеих групп были распределены на 2 подгруппы: IA подгруппа больных помимо базисной терапии (БТ) (схема 7+3: 7-дневного внутривенного введения цитарабина и трёх дней введения даунорубицина) получала

коррекцию нарушений минерального обмена (3% гипертонического раствора хлорида натрия и 7,5% препарат калия), IB группа больных, получали только базисную терапию, больные ПА группы кроме базисной терапии (иматиниб), также получала коррекцию нарушений минерального обмена и ПБ подгрупп получали только базисную терапию. Пациенты обеих групп до получения комплексной и базисной терапии с дефицитом электролитных показателей жаловались на боли в костях, мышечную слабость, сухость кожных покровов, сердцебиение, рвоту, диарею. Помимо снижения двигательной силы, у больных отмечались снижение сухожильных рефлексов, глухота сердечного тона, понижение артериального давления (таблица 7).

Выраженный интоксикационный синдром, сопровождающийся проливным потом, у пациентов с ОЛ отличался тяжелым течением и значительными нарушениями электролитного обмена в виде уменьшения концентрации натрия и калия.

У пациентов обеих групп электролитные нарушения (гипокалиемия и гипонатриемия) сопровождались нервно-мышечной и сердечно-сосудистой симптоматикой до получения лечения.

Как показали наши исследования (таблица 3.13), включение в терапию лейкоемий коррекции минеральных нарушений показало выраженный терапевтический эффект у пациентов с острым течением в более половины случаев, тогда как у пациентов с хроническим течением наблюдалось в уменьшение выраженности симптомов электролитных нарушений.

Таблица 3.13. - Клиническая эффективность коррекции минеральных нарушений у пациентов с лейкоемией в зависимости от течения заболевания

Клинико-функциональный показатель	ОМЛ n=63				ХМЛ n=37			
	IA КТ n=33		IB БТ n=30		ПА КТ n=20		ПБ БТ n=17	
	До	После	До	После	До	После	До	После
Боли в костях	2,7±0,1	0,5±0,03*	2,6±0,3	1,35±0,3*	2,6±0,3	2,0±0,5	2,5±0,4	2,0±0,3
Отечность суставов	2,7±0,3	0,3±0,01*	2,6±0,5	1,6±0,3	2,7±0,1	2,2±0,3	2,8±0,1	2,3±0,1

Продолжение таблицы 3.31.

Сухость кожных покровов	2,8±0,1	0,5 ±0,6*	2,5±0,07	1,73±0,3	2,6±0,3	2,1±0,05	2,6±0,3	2,0±0,03
Понижение АД	2,9±0,1	0,6 ±0,5*	2,7±0,07	1,75±0,1	2,8±0,3	2,3±0,03	2,7±0,3	2,1±0,01
Глухота сердечного тона	2,7±0,3	0,7±0,03*	2,1±0,3	1,35±0,2	2,6±0,4	2,0±0,5	2,5±0,4	2,0±0,3
Снижение сухожильных рефлексов	2,7±0,1	0,7±0,03*	2,5±0,1	1,5±0,2	2,6±0,1	1,7±0,3	2,5±0,5	1,7±0,3
Рвота	2,5±0,5	0,3±0,03*	1,0±0,6	0,6±0,03	2,6±0,7	1,3±0,6	2,3±0,7	1,3±0,6
Диарея	2,3±0,7	0,9±0,04*	1,7±1,03	1,1±0,03	2,5±0,5	1,3±1,0	2,3±0,3	1,9±0,7

Примечание: статистически значимые различия с величиной показателя после лечения у пациентов с лейкоемией: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; ° - $p > 0,05$

Пациенты обеих групп до и после получения комплексной и базисной терапии с дефицитом электролитных показателей жаловались на боли в костях, мышечную слабость, сухость кожных покровов, сердцебиение, рвоту, диарею. Помимо снижения двигательной силы, у больных отмечались снижение сухожильных рефлексов, глухота сердечного тона, понижение артериального давления.

При объективном обследовании, помимо снижения двигательной силы, у больных отмечались снижение сухожильных рефлексов, глухота сердечного тона, понижение артериального давления.

Минеральные нарушения на ЭКГ у пациентов с острой и хронической миелоидной лейкоемией до и после получения комплексной и базисной терапии выражались в виде синусовой тахикардии (100% и 9,0%; 100,0% и 36,0% против 100,0% и 23,0%; 100,0% и 33,0%), признаков ишемии миокарда (65,0% и 15,0%; 67,0% и 37,0%; 59,0% против 23,0%; 53,0% и 33,0%), признаков гипертрофии миокарда (69,6% и 15,0%; 67,0% и 39,0% против 63,0% и 23,0%; 60,0% и 35,0%), блокады правой ножки пучка Гиса у 17,4% и 7,0%; 19,5% и 11,0%; 19,0% и 12,0%; 18,0% и 13,0% пациентов, лишь в 4,7% и 1,0%; 5,7% и 1,3,0% против 5,4,0% и 2,5%; 5,7,0% и 3,0% в виде мерцательной аритмии.

Исследование морфофункционального состояния ССС Эходопплерокардиографически показало до получения как базисной и комплексной терапии утолщение правого и левого отделов сердца, повышение давления в лёгочной артерии, нарушение диастолической функции правого и левого желудочков у пациентов с ХМЛ. Проведенная КТ оказалась более эффективным по отношению базисной терапии (таблица 3.14).

Таким образом, на ЭхоКГ у пациентов с миокардитом обнаружено расширение полостей предсердий и желудочков параллельно истончением их стенок и снижение ФВ, в то же время при перикардите и артериальной гипертензии морфологические параметры сердца (ПЖ, $P_{\text{сист.}}$, ЛА, КДРЛЖ) были увеличены, ФВ также была снижена.

Таблица 3.14. – Результаты эходопплерокардиографического исследования у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом

Показатель	Здоровые	До КТ	После КТ	До БТ	После БТ	Критерий К-W
ПЖ, см	2,03±0,03	4,79±0,15 $p_1 < 0,001$	3,63±0,13 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	4,77±0,10 $p_1 < 0,001$	4,67±0,11 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	<0,001
$P_{\text{сист.}}$ ЛА, мм рт.ст.	16,0±2,2	28,7±1,53 $p_1 < 0,001$	17,0±3,7 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	27,6±1,57 $p_1 < 0,001$	23,0±3,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	<0,001
КДРЛЖ, см	4,68±0,03	6,78±0,35 $p_1 < 0,001$	4,83±0,15 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	6,77±0,35 $p_1 < 0,001$	5,85±0,13 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
КСРЛЖ, см	3,07±0,05	4,8±0,37	3,8±0,14 $p_2 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	4,9±0,33 $p_1 < 0,001$	4,0±0,16	<0,05
КДРПЖ, см	2,43±0,77	3,9±0,39	2,33±0,43 $p_2 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	3,7±0,33	2,33±0,43 $p_2 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	<0,001

Продолжение таблицы 3.14.

КСРПЖ, см	1,85±0,47	2,9±0,37	1,93±0,07 p ₂ <0,001 p ₂ >0,05	2,8±0,35 p ₂ <0,001 p ₂ >0,05	2,63±0,05 p ₂ <0,001 p ₂ >0,05	<0,001
ФВ, %	63,5±0,7	43,5±3,9 p ₁ <0,001	59,0±2,3 p ₂ <0,001 p ₂ >0,05	46,7±3,3 p ₁ <0,001	49,0±2,3 p ₂ <0,001 p ₂ >0,05	<0,001

Примечание: p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми с контрольной группой (здоровые); p₂ – по сравнению с группой до и после получения КТ и БТ (по U-критерию Манна-Уитни)

До проведения коррекции минеральных нарушений у пациентов IA и IB подгруппы, страдающих ОМЛ, выявлено достоверное снижение (p<0,01) уровня Na (109,0±0,07 и 117,0±0,05; 130,0±12,0 и 121,0±12,0 ммоль/л соответственно), Ca (1,7±0,03 и 1,3±0,01; 2,20±0,03 и 1,5±0,03) и калия (2,5±0,17 и 2,9±0,09; 3,3±0,3 и 2,7±0,1) в сыворотке крови относительно группы контроля.

Как видно из таблицы 3.15, до проведения коррекции минеральных нарушений у пациентов IAи IB подгруппы, страдающих ОМЛ, выявлено достоверное снижение (p<0,01) уровня Na (109,0±0,07 и 117,0±0,05; 130,0±12,0 и 121,0±12,0 ммоль/л против 107,0±0,5 и 118,0±0,7 и 119,0±2,0), Ca (1,7±0,03 и 1,3±0,01; 2,25±0,3 и 1,5±0,03) и калия (2,9±0,1 и 3,5±0,3; против 2,3±0,09 и 2,9±0,1) в сыворотке крови относительно группы контроля, тогда как после проведенных комплексных мероприятий минеральные нарушения восстановились до достижения стойкой ремиссии заболевания, тогда как у пациентов, получавших только базисную терапию, эти результаты были незначительны

У пациентов с IA и IB подгруппы, страдающих ХМЛ, после проведенных комплексной базисной терапии коррекционных мероприятий минеральных нарушений эти показатели были минимальными и нестойкими, с развитием клинических проявлений остеопороза (p<0,01).

Таблица 3.15. - Оценка сравнительной эффективности коррекций электролитного обмена у больных с лейкемией в зависимости от формы заболевания

Показатель, в ммоль /л	Контроль-группа	ОМЛ n= 63				ХМЛ			
		КТ n=33		БТ n=30		КТ n=20		БТ n=17	
		1	2	2'	3	3'	4	4'	5
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Са	2,27± 0,07	1,7±0,03 P1- 2<0,05	2,25± 0,3	1,5± 0,03	1,9±0,03 p2'-3'<0,05	1,5± 0,01	1,23± 0,3	1,4± 0,3	1,9± 0,3
Na	135,0± 15,0	109,0± 0,7 P1- 2<0,05	130,0± 12,0	117,0± 0,5	121,0±12,0 p2'-3'<0,05	107,0± 0,5	111,0± 12,0	118, 0±0, 7	119,0± 2,0
К	3,5± 0,05	2,9±0,1 P1- 2<0,05	3,5± 0,3	2,3± 0,09	2,9±0,1 p2'-3'<0,05	2,7±0,3	3,0±0,1	2,3± 0,09	2,0± 0,1

Примечание: статистически значимые различия с величиной показателя до и после лечения у пациентов с лейкемией

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) определяли денситометрией у 10 больных с ОМЛ и у 11 больных с ХМЛ. Денситометрическое исследование показало, что у пациентов с ХМЛ изменение МПКТ наблюдалось в 83,7% случаев, из них в 62,1% случаев – остеопороз, в 21,6% - остеопения, тогда как у больных ОЛ остеопороз встречался в 23,8% и остеопения в 14,2% случаев. Возникновение остеопороза и остеопении у пациентов с лейкемией можно связать с длительным приёмом высоких доз глюкокортикостероидной и цитостатической терапией.

Следовательно, результаты денситометрических исследований, в целом, показали снижение МПКТ у пациентов ХЛ, которое имело тенденцию к снижению после коррекции минеральных нарушений. Это даёт основание к

применению препаратов, стимулирующих репаративную регенерацию костной ткани.

Таким образом, у больных с лейкемией необходимо определение уровня электролитов крови при поступлении и его наблюдение в динамике заболевания как показателя неблагоприятного прогноза. При своевременном проведении базисной терапии и коррекции минеральных нарушений при ОМЛ болевой синдром в костно-суставной системе вполне быстро проходил, тогда как при ХМЛ деструктивные изменения приобретали необратимый характер. У пациентов с лейкемией электролитные нарушения сопровождались нервно-мышечными и сердечно-сосудистыми нарушениями.

У пациентов с острой и хронической лейкемией, ассоциированной с ИБС, гипертонической болезнью, ожирением, самочувствие резко ухудшалось, наблюдалось прогрессирование сердечной недостаточности и как следствие летальный исход.

У пациентов с ХМЛ изменение МПКТ наблюдалось в 83,7% случаев, из них в 62,1% случаев – остеопороз, в 21,6% - остеопения, тогда как у больных ОМЛ остеопороз встречался в 23,8% и остеопения в 14,2% случаев. Возникновение остеопороза и остеопении у пациентов с лейкемией можно связать с длительным приёмом высоких доз глюкокортикостероидной и цитостатической терапией.

Проведенная своевременная комплексная базисная терапия и коррекционные мероприятия минеральных нарушений у больных ОМЛ показали значительную эффективность терапии до достижения стойкой ремиссии заболевания, тогда как у пациентов ХМЛ эти результаты были минимальными и нестойкими.

Глава 4. Обсуждение результатов

В начальных стадиях заболевания, когда гематологические показатели еще недостаточно характерны для лейкемии, когда болезнь сопровождается гипертермией, а селезенка и лимфатические узлы умеренно увеличены, костно-суставные поражения заметно проявляются под «маской» ревматических заболеваний [36, 37, 38, 56, 65].

По разным литературным источникам, у 12-15% больных лейкемией имеются симптомы поражения суставов [58, 90].

Поражение костно-суставной системы при РФЛ, прежде всего, связано с токсическим влиянием химиотерапии и инфильтрацией лейкозных клеток в костную и суставную ткань, что характеризуется асимметричным полиартритом крупных суставов [58, 61, 63].

В нескольких зарегистрированных случаях острый лейкоз очень напоминал ревматическую лихорадку (псевдоревматический лейкоз). Противовоспалительная терапия бывает неэффективной. Суставы припухают, при пальпации болезненные, объем движений в них заметно ограничен. Ревматическая лихорадка отличается ранними проявлениями артрита (коленный, голеностопный, локтевой, лучезапястный), симметричностью, с привлечением синовиальной оболочки и носит мигрирующий характер, развивается в течение 3-х недель после перенесенного стрептококкового тонзиллофарингита и продолжается в течение четырех недель и может восстанавливаться без оставления деформаций [63, 103, 105, 111, 127].

Поражение суставов при ХЛ, по сравнению с ОЛ, отличается симметричным и медленным течением, на рентгенограмме видна выраженная деструкция костей, а иногда и патологические переломы [2, 29, 36].

При прогрессировании лейкемических поражений костно-суставной системы происходит нарастание степени остеопороза и метафизарных полосок просветления, и, наоборот, уменьшение степени размеров остеолитических

процессов наблюдалось при улучшении процесса и наступлении ремиссии [66, 90, 102, 112].

Костные изменения при хронических лейкомиях встречаются чаще (55%) по отношению с острыми лейкомиями. У пациентов с хроническим миелолейкозом на обзорной рентгенограмме обнаружены поражения коркового слоя и значительные изменения в костной ткани. В проведенном исследовании установлено, что из 82 пациентов с ХМЛ только у одного пациента было обнаружено поражение костей, тогда как с ХЛЛ выявили у 8,0% пациентов. В другом исследовании у пациентов с ХМЛ и ХЛЛ рентгенологическая картина поражений костей была выявлена в 38,4% случаев [63, 64, 112].

Рентгенологические исследования в начальном периоде и в разгаре заболевания при лейкомии имеют прогностическое значение. При лейкомическом полиартрите суставы припухают, пальпаторно болезненны и объем движений в них заметно ограничен. Суставной синдром отличается нестойкостью, боли в суставах носят летучий характер, напоминая ревматическую лихорадку [7, 20, 21, 38, 63, 103, 104, 105].

Появление интенсивных болей и припухлости суставов могут быть связаны с кровоизлиянием в полость сустава и периартикулярные ткани, синовитом [36, 37, 56, 58, 164].

При раннем ревматоидном артрите (РА) на фоне цитостатической терапии циклофосфаном и метотрексатом вероятность развития острого миелоидного лейкоза и миелодиспластического синдрома повышается [27, 128, 131, 160, 171].

В результате синдрома лизиса опухоли в ток крови выбрасываются мочевая кислота, калий, фосфор. В своё очередь мочевая кислота, депонируясь в суставах, развивает вторичную подагрическую артропатию и коронарную болезнь сердца [57, 80, 173].

При множественной миеломе (парапротеинемический лейкоз) – лейкозная инфильтрация, в основном, происходит в плоских костях черепа и в рёбрах, и на рентгенологическом исследовании обнаруживают очаги

деструкции костной ткани округлой формы в виде пробойников [32, 43, 166, 169].

Одной из причин нейтропении у пациентов с ревматоидным артритом является Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, сопровождавшихся спленомегалией, что приходится дифференцировать с синдромом Фелти [90, 99, 128, 151].

С другой стороны, применение высоких доз ГКС при лейкемии приводит к снижению МПКТ и развитию остеопороза [91, 102, 125, 126].

При получении высокодозной кортикостероидной терапии при острых лейкемиях наблюдается снижение МПКТ, остеопороз, остеонекроз и остеопения, особенно в области шейки бедра и в позвоночном столбе. Пациенты в этих случаях жалуются на боли в пояснично-крестцовой области, усиливающиеся после физической нагрузки и длительном нахождении в одном положении, на нарушение осанки и походки, снижение роста, деформацию грудной клетки и спонтанные переломы костей. Остеопения по отношению к остеопорозу протекает более благоприятно, и не всегда при остеопении формируется остеопороз [99, 102, 125].

Поражения костно-суставной системы в ранних стадиях лейкемии проявляются под «маской» ревматических заболеваний, когда гемограмма не характерна для основного заболевания, когда болезнь сопровождается гипертермией, селезенка и лимфатические узлы еще не увеличены до заметных размеров [4, 7, 20, 105, 111].

Основной причиной вторичных костно-суставных поражений при лейкемии является инфильтрация лейкозных клеток в костный мозг и в дальнейшем метаплазией фиброзной ткани [165, 166, 173].

При накопления аномальных лейкоцитов в костном мозге может появляться острая или тупая боль в трубчатых и плоских костях. У 21–59% детей с острой лейкемией наблюдалась боль в костно-суставной системе, у 4% взрослых - костно-мышечные боли при нормальных количествах клеток крови и более низкая частота органомегалии [12, 32, 37].

Костно-суставные поражения у пациентов с различными формами лейкемии варьируют по-разному. ОМЛ отличается различными клиническими проявлениями (интоксикационными, гиперпластическими, геморрагическими, анемическими и иммунодефицитными) [38, 168].

Развернутая стадия ХМЛ характеризуется синдромом лизиса опухоли, сопровождающимся повышением концентрации мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) и в моче (гиперурикурия), развитием вторичной подагры, формированием калькулёзного пиелонефрита. Доказано, что до развития типичного подагрического артрита висцеральные проявления обнаруживают раньше [1, 57, 61, 80].

Описаны случаи лептоменингеальных и перiorбитальных осложнений и неопластической инфильтрации основания черепа, сопровождающиеся многоочаговым поражением орбиты при ХЛЛ [75].

При ХЛЛ рентгенологическая картина костных изменений отличается мелкими однотипными овальными формами очагами деструкции костной ткани, тогда как при ХМЛ обнаруживают как мелкие, так крупные очаги деструкции и некротизированные участки костей [12, 36, 38].

Вопросы, направленные на изучение поражений костно-суставной системы при лейкемиях, довольно скудные и единичны.

Исходя из вышеизложенного нами поставлена цель изучить клинико-гематологические и рентгенологические особенности лейкемического поражения костно-суставной системы и их комплексная терапия.

Научное исследование проведено на базе гематологического отделения ГУ НМЦ в период с 2010 по 2020 гг. и на кафедре внутренних болезней №3 ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Исследование проводилось поэтапно:

На первом этапе была сформирована тема и цель диссертации. Далее проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по указанной проблеме: анатомо-физиологические особенности, минеральная плотность, метаболизм, клинико-лабораторные, рентгенодиагностика и дифференциально-

диагностические особенности костно-суставных поражений при РФЛ и их комплексная терапия.

На втором этапе, анализируя данные историй болезней ретро и проспективно, устанавливали частоту, структуру специфических поражений костно-суставной системы и их рентгенодиагностику, возраст и половую принадлежность, строили дизайн исследования у пациентов с различными формами лейкоemий.

На третьем этапе артрозонографически установлен характер и степень поражения суставов у пациентов в зависимости от варианта течения заболевания.

На четвертом этапе были сопоставлены и выделены клинико-гематологические показатели и основные синдромы (интоксикационный, геморрагический и анемический, гиперпластический, иммунодефицитный), степень бластемии и бластоза костного мозга и тромбоцитопении при различных формах лейкоemии.

На пятом этапе была показана прогностическая значимость вторичной гиперурикемии (повышением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови), гиперурикурия (повышением концентрации мочевой кислоты в моче) и артропатии при различных вариантах лейкоemии, сопровождавшиеся синдромом лизиса опухоли, проявляющиеся вторичной подагрой.

На шестом этапе было изучено состояние коморбидного статуса и качества жизни (КЖ) у пациентов с лейкоemией, где были раскрыты синдром взаимного отягощения и ухудшение КЖ, развивающиеся при сочетании нескольких заболеваний, усугубляющих течение как основной, так и сопутствующей патологии у пациентов в зависимости от варианта течения лейкоemии.

На седьмом этапе изучено состояние электролитного обмена плазмы крови и минеральная плотность костной ткани у пациентов с лейкоemией.

Все результаты исследования были включены в базу данных программы Microsoft Excel.

Раскрыто побочное действие ГКС и ПХТ при лейкемии, чаще приводящее к формированию остеопороза и нарушению состояния минерального обмена в виде гипокалиемии, гипонатриемии, гиперкальциемии, что может усугублять течение основного заболевания, сопровождающееся нервно-мышечной и сердечно-сосудистой симптоматикой.

На восьмом этапе показаны и сопоставлены различия в МПКТ и эффективность проведенных комплексных базисных и коррекционных мероприятий при нарушениях минерального обмена у больных ОЛ.

А результате проведенных исследований было выявлено 273 пациента с лейкемией, получавших стационарное обследование и лечение, в возрасте от 23 до 77 лет, с установленным диагнозом острая – I группа (основная группа ОЛ n=139 чел.) и хроническая лейкемия – II группа (группа сравнения ХЛ, n=134 чел.).

В свою очередь каждая группа подразделена на подгруппы: в 1А подгруппу вошли пациенты с ОЛБ (73 чел. 52,5%) и в 1Б группу ОМЛ (66 чел.; 47,4%), во 2А подгруппу вошли пациенты с ХМЛ (63 чел.; 47,0%), 2Б ХЛЛ (35 чел.; 26,1%), 3В подгруппу – МБ (36 чел.; 27,0%).

Среди пациентов с острой лейкемией преобладали ОЛБ по отношению к ОМБ, тогда как среди ХЛ лидировали пациенты с ХМЛ, почти в 2 раза, по отношению к больным с ХЛЛ и ММ.

Проведенный сравнительный анализ в зависимости от пола и возраста показал, что среди больных с острой и хронической лейкемией в основном преобладали мужчины по отношению к женщинам.

В молодом возрасте (23 до 48 лет) в основном встречалась острая лейкемия, тогда как у пациентов среднего и пожилого возраста (от 49-70 лет) в основном встречалась хроническая лейкемия.

Критерии включения: верифицированный диагноз: острая и хроническая лейкемия.

Критерии исключения: вторичные онкопатологии, декомпенсированная сердечная и лёгочная недостаточность.

Клинические исследования включали: изучение характера, объема и локализации пораженного сустава, характер и продолжительность болевого синдрома, резистентность или эффективность от обезболивающих препаратов, контакт и приём токсических препаратов, наличие отягощенного соматического фона.

Проведены общеклинические методы исследования: развёрнутый анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма; исследование коэффициента коморбидности по Чарлстона, биохимические методы исследования (билирубин, ферменты печени, мочева кислота, кальций, калий и натрий), пункция костного мозга, цитологическое и цитохимическое исследование костного мозга, исследование морфофункционального состояния ССС, эхографическое и рентгенологическое исследование костно-суставной системы, исследование минеральной плотности костной ткани и уровень плазматических клеток и парапротеина в костном мозге в крови, и парапротеина в моче.

В результате проведенных исследований установлена частота, структура специфических поражений костно-суставной системы у пациентов с лейкоемией и их рентгенологические особенности.

При ХЛ, в основном, встречались поражения трубчатых и губчатых костей, тогда как у больных с ОЛ обнаружено преобладание поражений плоских костей.

Сопоставление основных клинических синдромов у пациентов с лейкоемией показало, что у пациентов с острой лейкоемией интоксикационный, геморрагический и анемический синдромы были более выражены по сравнению с лицами с ХЛ, у которых гиперпластический синдром занимал лидирующее место.

Изучение частоты и структуры костно-суставных поражений у пациентов с ОЛ показало ранние прогностические критерии лейкоемии: общее недомогание у всех пациентов, костно-суставные боли, незначительное увеличение лимфатических узлов, субфебрильная температура, потливость, базофилия, нейтрофильный сдвиг влево, относительный лимфоцитоз,

незначительный лейкоцитоз, когда гемограмма была недостаточно характерна для основного заболевания, лимфатические узлы и селезенка еще не достигали заметного увеличения, костно-суставные поражения проявлялись под «маской» ревматических заболеваний.

С нарастанием степени бластемии и бластоза костного мозга и тромбоцитопении в костно-суставной системе прогрессировал болевой синдром ($r=7,3$).

Рентгенологически из 139 пациентов, страдающих ОЛЛ, обнаружены: гемартроз у 33 (23,7%), кровоизлияние в периартикулярные ткани у 19 (13,6%) и лейкоэмическая инфильтрация синовиальной оболочки у 17 (12,2%), очаговые остеолитические изменения у 37 (26,6%), надкостничные дефекты у 10 (7,1%) и периоститы в области суставов у 20 (14,3%).

У пациентов с ХЛЛ обнаружены выраженная деструкция и дегенерации костной ткани, приступы вторичной подагры, остеопороз и признаки остеосклероза, одинаковые мелко-очаговые деструкции костной ткани (63,6%) и диффузный остеопороз (54,5%), тогда как при ХМЛ на фоне мелко-очаговой деструкции определяются крупные очаги деструкции, остеопороза и признаки остеосклероза.

У пациентов с ХМЛ были обнаружены проявления вторичной бестофусной формы подагры, в отличие от классического поражения суставов характеризовалось отсутствием деформаций суставов.

Из 73 пациентов с ОЛЛ у 17(23,2%) пациентов на артросонографическом исследовании обнаружен внутрисуставной выпот, у 10 (13,6%) умеренное утолщение периартикулярной ткани, у 9(12,3%) признаки синовита коленных суставов в виде утолщения синовиальной оболочки более 5мм.

Из 35 пациентов с ХЛЛ были обнаружены мелкоочаговые деструкции костной ткани у 22 (63,0%), диффузный остеопороз у 19 (54,2%), утолщение связок и понижение эхогенности у 5 (14,2%).

Таким образом, артросонографическое исследование костно-суставной системы имеет ряд преимуществ: является недорогим, неинвазивным, простым

и быстрым диагностическим методом, отличается безопасностью применения и не требует специальной подготовки, четким установлением степени поражения и дегенеративных изменений костно-суставной системы, тогда как МРТ и цифровая рентгенография являются дорогостоящими и небезвредными и требуют много времени.

Из 134 пациентов ХЛ у 36 была обнаружена ММ, среди которых были выявлены объективные трудности в диагностике, связанные с однотипностью клинических проявлений множественной миеломы с радикулопатиями (66,6%), невралгиями (58,3%), ревматическими болезнями (41,6%); недообследованностью пациентов в полном объёме (60,0%), недочётом имеющихся результатов исследования (66,0%), не осведомленностью врачей первичного звена о множественной миеломе.

Тщательный сбор анамнеза заболевания показал, что до наблюдения явных клинических проявлений ММ были обнаружены предвестники: необоснованная усталость (100,0%), утомляемость (100,0%), летучие боли в суставах (98,0%), усиливающиеся после перемены положения тела (100,0%) и сонливость (78,0%).

В связи с отсутствием явных клинико-рентгенологических признаков поражения костей в ранних стадиях ММ диагностика заболевания затруднена. О прогрессировании ММ свидетельствуют: стойкая полиартралгия и упорные нервно-корешковые проявления; нормохромная анемия тяжёлой степени тяжести при значительном повышении СОЭ, резистентность к антианемической терапии; протеинурия значительной выраженности без экстраренальных проявлений.

Висцеральные поражения со стороны внутренних органов у *всех* больных ММ в терминальной стадии заболевания отличались формированием миеломной нефропатии, ХПН и кардиомиопатии.

Значительные трудности встречались в диагностике солитарной миеломы, так как характеризовались схожестью рентгенологической картины метастатического поражения костной ткани (67,0%), эхинококковой кисты

(33,0%) и других патологических процессов, дающих аналогичные изменения в костях.

Пациенты с ММ на догоспитальном этапе лечились с диагнозом анемия тяжёлой степени (25%) и ХПН (16,6%), не выявляя основную причину заболевания.

В связи с отсутствием явных клинико-рентгенологических признаков поражения костей в ранних стадиях ММ диагностика заболевания затруднена. О прогрессировании ММ свидетельствуют: стойкая полиартралгия и упорные нервно-корешковые проявления; нормохромная анемия тяжёлой степени тяжести при значительном повышении СОЭ, резистентность к антианемической терапии; протеинурия значительной выраженности без экстраренальных проявлений [39].

Миеломная болезнь относится к труднодиагностируемым заболеваниям, дающим большое число диагностических ошибок, что требует комплексного исследования. Вялотекущая форма ММ длительное время (до 10 лет!) может оставаться не замеченной [138].

Следует отметить, что в этот период у пациентов с ММ отсутствуют признаки увеличения плазматических клеток. Заболевание зачастую протекает бессимптомно, одним из начальных клинических симптомов при ММ являются оссалгии в различных участках скелета (пояснично-крестцовая область, рёбра, трубчатые кости).

Пациенты с ММ зачастую с болями в позвоночном столбе и в суставах обращаются к невропатологам, ревматологам, вертебрологам и часто лечатся под маской других заболеваний, осложняя течение заболевания. Гиперкальцимический синдром с поражением костной ткани встречается у пациентов с множественной миеломой, злокачественными лимфомами и хроническим лимфолейкозом. При рентгенологическом исследовании обнаруживают очаги остеопении и патологических переломов [32, 138, 166].

Наши результаты согласуются с литературными данными [32, 138] и свидетельствуют о том, что I стадия множественной миеломы (ММ) незаметна без ярких клинических симптомов.

Во II стадии заболевания у пациентов с ММ (97,0%) в костно-суставной системе начали прогрессировать периодические боли, не купирующиеся после приёма анальгезирующих препаратов, отмечалось похудание (89,0%), отсутствие аппетита (67,0%), тогда как в III стадии заболевания болевой синдром отличался стойкостью и интенсивностью у всех пациентов, захватывая синхронно несколько костей скелета и суставов.

В III стадии заболевания у всех пациентов с ММ отмечалось развитие миеломной нефропатии, почечной недостаточности, гепатоспленомегалии и кардиомиопатии.

У пациентов ММ в терминальной стадии заболевания обнаружено одновременное поражение нескольких костей в виде деструкции, остеолизиса и остеопороза.

Таким образом, у пациентов ММ в III стадии заболевания отмечается превалирование болевого, висцерального, гиперкальциемического, геморрагического, анемического, интоксикационного и иммунодефицитного синдромов по отношению к пациентам со II стадией заболевания. Костные изменения рентгенологически отличались наличием диффузных поражений костной ткани, признаков остеолизиса и остеопороза.

Миеломная нефропатия отличалась от других видов нефропатий отсутствием экстраренальных проявлений: отёчно-гипертонического синдрома и гипопроинемии, в тоже время сопровождалась выраженной протеинурией, присутствием гиалиновых (67,0%) и зернистых цилиндров (33,0%) и белка парапротеина в моче у всех пациентов.

У всех пациентов, страдающих ММ, в III стадии заболевания выраженность интоксикационного, анемического, геморрагического болевого синдромов по сравнению с больными во II стадии заболевания были более

выражены, тогда как иммунодефицитный синдром отличался наличием инфекционных осложнений и развитием септикопиемии.

Сопоставление показателей периферической крови у больных с ММ в зависимости от стадии заболевания показало, что по мере прогрессирования заболевания степень анемии, лейкопении, тромбоцитопении и скорость оседания эритроцитов увеличивались.

У 3-х пациентов с солитарной формой ММ — опухолевая ткань метастазировала в бедренную кость (1 чел.) и в тазовые кости (2 чел.).

Костные изменения при множественной миеломе рентгенологически отличались диффузностью поражения и очагов деструкции, чаще округлой формы в виде пробойников.

Значительные трудности встречались в диагностике солитарной миеломы, так как характеризовались схожестью рентгенологической картины метастатического поражения костной ткани (67,0%), эхинококковой кисты (33,0%) и других патологических процессов, дающих аналогичные изменения в костях.

У пациентов с ОЛЛ и при множественной миеломе, чем у больных с ОМЛ синдром лизиса опухоли приводит к резкому увеличению продуктов распада: мочевой кислоты (гиперурикемия), калия и фосфора. В свою очередь, мочевая кислота, кристаллизуясь в тканях, суставах, сердце и в почках, способствует формированию вторичной подагрической артропатии, коронарной болезни сердца и ОПН и внезапной летальности.

У наших пациентов с ОЛЛ (25,0%) синдром лизиса опухоли появился в первые и на 3-е сутки после полученной химиотерапии и в 57,0% случаев до получения химиотерапии, и сопровождался тошнотой (77,0%; 93,0%), рвотой (63,0%; 89,0%), отсутствием аппетита (69,0%; 77,0%), диареей (45,0%; 67,0%), аритмией (49,0%; 78,0%), сердечно-сосудистой недостаточностью (56,0%; 65,0%), судорогами (58,0%; 83,0%), отёками (46,0%; 77,0%), головокружением (73,0%; 95,0%), нарушением (56,0%; 73,0%) и потерей сознания (23,0%; 45,0%).

Стадия разгара ХМЛ сопровождается синдромом лизиса опухоли, проявлявшимся вторичной подагрой, повышением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (гиперурикемия) и в моче (гиперурикурия), образованием камней в почках.

Висцеральные проявления подагры обнаруживают еще до развития типичного подагрического артрита.

Следует отметить, что основные клинические синдромы ХМЛ в достаточном мере основательно изучены, но то, что касается вопроса дифференцированного подхода к поражению как костно-суставной системы, так и висцеропатий при вторичной гиперурикемии, то он недостаточно изучен.

Таким образом, у больных ММ обнаружены трудности в диагностике, связанные со схожестью клинических проявлений множественной миеломы с радикулопатиями, невралгиями, ревматическими болезнями; недообследованностью пациентов в полном объеме, недочётами имеющихся результатов исследования, неосведомленностью врачей первичного звена о множественной миеломе. У пациентов ММ в III стадии заболевания отмечается превалирование болевого, висцерального, гиперкальциемического, геморрагического, анемического, интоксикационного и иммунодефицитного синдромов по отношению к пациентам со II стадией заболевания.

В большинстве случаев синдром лизиса опухоли сопровождался гиперурикемией, провоцируя развитие бестофузного вторичного подагрического артрита и кардиоренальных осложнений. Гиперурикемический синдром, несомненно, влияет на течение ХМЛ, являясь прогностическим фактором.

Из 63 пациентов с ХМЛ в возрасте 60-70 лет у 22 чел. (64,7%) наблюдали вторичную гиперурикемию и подагрический артрит.

В стадии разгара ХМЛ развивается синдром лизиса опухоли и в ток крови выбрасывается значительное количество мочевой кислоты (гиперурикемия), которая, депонируясь в костную ткань и в почки, развивает вторичную подагрическую артропатию и калькулёзный пиелонефрит.

У пациентов пожилого возраста по сравнению с лицами среднего возраста при наличии гиперурикемического синдрома гипертонический синдром (69,6% и 23,3%) и ХПН (45,4% и 16,6%) встречались в 3 раза чаще.

При исследовании уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов пожилого возраста по сравнению со средним возрастом был выше почти в 3,4 раза ($p < 0,01$) и варьировал от 223,0 до 763,0 мкмоль/л.

Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с ХМЛ были обнаружены проявления вторичной бестофусной формы подагры, в отличие от классического поражения суставов характеризовалось отсутствием деформаций суставов.

У пациентов с ХМЛ среднего и пожилого возраста кардиоренальные осложнения развивались более значительно по отношению к лицам молодого возраста за счёт миелотоксичности самого опухолевого процесса в виде артериальной гипертензии (41,6%; 88,2%; 97,0%), миокардита (25,0%; 41,1%; 67,6%), перикардита (0,0; 17,6%; 32,3%), инфаркта миокарда (0,0; 11,7%; 14,7%), тогда как желудочковая фибрилляция (0,0; 17,6%; 20,5%), вторичный урикемический бестофусный подагрический артрит (0,0; 47,0; 64,7%) и гипокальциемические тонические судороги (0,0; 11,7%; 26,4%), дисциркуляторная энцефалопатия, нейтролейкемия и менингит наблюдались в основном у лиц пожилого возраста.

У пациентов пожилого возраста (48,4%) ИБС была обнаружена в 3 раза больше по отношению к лицам среднего возраста (16,6%).

У пациентов пожилого возраста с ХМЛ уровень систолического и диастолического артериального давления, ЧСС и пульс были статистически выше по сравнению с больными молодого и среднего возраста.

У пациентов пожилого возраста по сравнению с лицами среднего возраста при наличии гиперуремического синдрома в 3 раза чаще обнаружены артериальная гипертония (23 чел.; 69,6% против 9 чел. 23,3%) и почечная недостаточность (15 чел.; 45,4% против 5 чел.; 16,6%).

По данным ультразвукового исследования почек уратный нефролитиаз в 1,5 раза чаще встречался у пациентов пожилого возраста (8,3%; 29,1%; 44,1%) по отношению к больным среднего возраста, почечная недостаточность (0,0%; 17,6%; 29,1%) в 1,6 раза чаще отмечалась в пожилом возрасте по отношению к среднему возрасту.

У пациентов с ХМЛ в пожилом возрасте по отношению к лицам среднего и молодого возраста отмечалась тенденция к большей частоте кардиоренальных и неврологических осложнений.

Обращает на себя внимания повышение уровня креатинина и мочевой кислоты. Результаты исследования доказывают о негативном влиянии гиперкреатинемии, гиперурикемии на уровень артериальной гипертензии и на функцию почек.

В процессе наблюдения у пациентов пожилого возраста с лейкемией обнаружено в 3 раза больше инфекционных и не инфекционных осложнений ($r=0,63$; $p<0,01$) по отношению к группе сравнения ($r=0,29$; $p<0,05$).

В 73,9% случаев при ХМЛ у мужчин в возрасте от 49 до 70 лет был обнаружен вторичный подагрический артрит.

Таким образом, при ХМЛ в основном встречались проявления вторичной бестофусной формы подагры, что в отличие от классического поражения суставов характеризовалось отсутствием деформации суставов.

Сопоставление показателей периферической крови у больных с ММ в зависимости от стадии заболевания показало, что по мере прогрессирования заболевания степень анемии, лейкопении, тромбоцитопении и скорость оседания эритроцитов увеличивались.

В 73,9% случаев при ХМЛ у мужчин в возрасте от 49 до 70 лет был обнаружен вторичный подагрический артрит.

Таким образом, при ХМЛ в основном встречались проявления вторичной бестофусной формы подагры, что в отличие от классического поражения суставов характеризовалось отсутствием деформации суставов.

Сопоставление показателей низкомолекулярных азотистых веществ (мочевина, креатин и мочевая кислота) показало значительные отклонения по отношению к группе сравнения и контроля ($p < 0,01$).

Концентрация мочевой кислоты в сыворотке у больных пожилого и старческого возраста в 1,6 раза оказалась выше ($p < 0,001$), чем у больных среднего возраста.

У пациентов пожилого возраста (48,4%) ИБС была обнаружена в 3 раза больше по отношению к лицам среднего возраста (16,6%).

У пациентов с гиперурекемическим синдромом в пожилом возрасте по сравнению со средним возрастом калькулёзный пиелонефрит в 2,5 раза встречался чаще.

У пациентов пожилого возраста по сравнению с лицами среднего возраста при наличии гиперуремического синдрома в 3 раза чаще обнаружены артериальная гипертония (23 чел.; 69,6% против 9 чел. 23,3%) и почечная недостаточность (15 чел.; 45,4% против 5 чел.; 16,6%).

Значительные трудности встречались в диагностике солитарной миеломы, так как характеризовались схожестью рентгенологической картины метастатического поражения костной ткани (67,0%), эхинококковой кисты (33,0%) и других патологических процессов, дающих аналогичные изменения в костях.

Таким образом, у больных ММ обнаружены трудности в диагностике, связанные со схожестью клинических проявлений множественной миеломы с радикулопатиями, невралгиями, ревматическими болезнями; недообследованностью пациентов в полном объёме, недочётами имеющихся результатов исследования, неосведомленностью врачей первичного звена о множественной миеломе.

У пациентов с ОМЛ поражение печени и почек проявлялись в виде появления тяжести и болей в правом подреберье и поясничной области, тошноты, рвоты, снижения аппетита, горечи во рту, вздутия живота, поноса, кровотечения из носа и дёсен, геморрагических высыпаний и желтушности на

коже, гепатомегалии, повышения температуры тела, частого мочеиспускания, отёков в нижних конечностях, гипербилирубинемии и гиперферментемии; выраженной протеинурии, наличием гиалиновых, реже зернистых цилиндров.

По данным биохимического исследования, у пациентов с ОМЛ достоверно был выше уровень креатинина ($149,0 \pm 10,5$ и $97,0 \pm 15,0$ мкмоль/л) и мочевины ($19,6 \pm 1,3$ и $7,6 \pm 1,7$ мкмоль/л), а также наличие гиперурикемии ($779,0 \pm 57,0$ и $430 \pm 39,0$ мкмоль/л.), чем у пациентов с ОМЛ без гепаторенального синдрома (ГРС). Артериальная гипертония (27 чел.; 62,7% против 7 чел. 23,3%) в 3,8 раза и почечная недостаточность (19 чел.; 44,1% против 3 чел.; 10,0%) в 4 раза чаще отмечались в группе с ГРС по сравнению со группой без такого синдрома.

Таким образом, поражение печени и почек развиваются вследствие лейкозной инфильтрации и полихимиотерапии, оказывая отрицательное влияние на течение и прогноз лейкемии.

В случаях токсического поражения печени и почек с признаками нарастания печеночной и почечной недостаточности необходима временная отмена ПХТ и назначение кортикостероидной терапии.

Особенности течения клинических проявлений лейкемий, прежде всего, зависят от варианта заболевания, факторов риска развития, наличия инфекционных и неинфекционных осложнений, степени поражений внутренних органов, от коморбидного статуса пациента.

Литературные данные отечественных и зарубежных ученых диктуют о негативном влиянии коморбидного фона на течение лейкемий в ходе и после полихимиотерапии у пациентов с лейкемией. Риск отсутствия ответа у пациентов со средним уровнем коморбидности был статистически значимо выше, чем у пациентов с низким уровнем коморбидности ($RR=10,56$; $\times 2=28$; $p=0,001$) [33, 35, 103]. Пожилой и старческий возраст, отягощенный коморбидный статус, когнитивные и психосоциальные аспекты, полипрагмазия, несомненно, влияют на успех проводимой терапии. Ингибиторы протеин-тирозинкиназы (ИТК) успешно применяются в

гериатрической практике. Исследование проведено у 16 пациентов с ХМЛ в пожилом возрасте (>65 лет), принявших ИТК (иматиниб). Оценены сопутствующие патологии, полипрагмазия, когнитивные и психологические состояния. Определяли индекс сопутствующей патологии Чарлсона. В результате пришли к такому выводу, что независимо от сопутствующих патологий, возраста и когнитивных функций у пациентов с ХМЛ ИТК остаётся высокоэффективным. В таких случаях мультидисциплинарный подход с вовлечением специалистов (гематолог, гериатр, психолог) оказывает положительный эффект как при постановке диагноза, так и при проведении терапии [19, 99, 103, 117, 123].

Нами было обнаружено, что пациенты с ХЛ отличались отягощенным коморбидным статусом по отношению к больным с ОЛ.

При ХЛЛ частота встречаемости сопутствующей патологии превалировала по сравнению с ОЛЛ: ХОБЛ (41,4% и 33,5%); бронхопневмония (16,6% и 14,9%), ИБС (10,6% и %), гипертоническая болезнь (29,9% и 10,4%), хронический гастродуоденит (5,0% и 17,1%), хронический панкреатит (12,2% и 49,2%), хронический гепатит (2,1% и 11,1%).

В более чем половине случаев пациенты с ХЛ страдали ХОБЛ и в 10 раз превалируют больных с ОЛ (51,1% и 5,0%), далее на второе место выступает ИБС (50,0% и 8,0%) и на третьем месте стоит хронический панкреатит (49,2% и 12,2%).

У 62% пациентов ОЛ индекс коморбидности по Чарлсону составил от 0 до 2 баллов, у 23,7% от 3 – до 4 баллов, у 14,3% более 5 баллов, тогда как у 59% пациентов ХЛ - от 3 до 4 баллов, у 30% - от 3-4 баллов, лишь у 11,1% пациентов – от 0 до 2 баллов.

У пациентов с ХЛ по сравнению с ОЛ индекс коморбидности оказался выше.

Следует подчеркнуть, что ассоциация сопутствующих патологий в основном возрастала в среднем и пожилом возрасте у пациентов с хронической лейкемией и усугубляла течение суставного синдрома.

Таким образом, пациенты с хронической лейкемией отличаются отягощенным коморбидным фоном по отношению к больным с ОЛ. Сочетание нескольких заболеваний одновременно заведомо утяжеляет основное заболевание.

Исследование коморбидного статуса у пациентов с множественной миеломой (n=36) показало, что III стадия заболевания (n=23) отличалась высоким уровнем коморбидности по отношению ко II стадии (n=13).

Во II стадии ММ (n=23) были обнаружены следующие патологии: артериальная гипертензия – у 13(56,5%); ИБС 7(30,4%), ХОБЛ – у 3(13,04%), калькулезный пиелонефрит – у 3(13,4%), хронический панкреатит – у 2(8,6%), сахарный диабет – у 1 (4,3%), хронический тонзиллит – у 2(8,6%), диффузно-токсический зоб – 2(8,6%), тогда как в III стадии заболевания были выявлены: ХОБЛ – у 7(54,0%); хроническая пневмония выявлена у 3 (23,7%), ИБС – у 7 (54,0%), хронический гепатит – у 2 (15,0%), артериальная гипертензия – у 9(69,2%); мерцательная аритмия – у 3(23,7%), калькулезный пиелонефрит – у 5 (38,4%), ревматоидный артрит – у 2 (15,3%), сахарный диабет у 5 (38,4%), диффузно-токсический зоб – 5(38,4%), хронический тонзиллит – у 3(23,0%).

Таким образом, пациенты в III стадии ММ отличались высоким уровнем коморбидности, по отношению к пациентам во II стадии заболевания, что увеличивает риск развития висцеральных осложнений и летального исхода.

КЖ пациентов с ОМЛ было исследовано до проводимой терапии, в ходе терапии и в период полной клинико-гематологической ремиссии.

У пациентов с ОМЛ до проведения программной химиотерапии были выявлены значительно низкие показатели КЖ по сравнению с группой контроля, особенно, по шкалам РФФ (12,5 + 3,33), ЖЭ (17,0±0,3), и РЭФ (24,1±3,15), СФ (17,0±0,3) и ПЗ (17,3±0,7) в баллах, (p<0,0001).

У пациентов, страдающих ОМЛ, во время получения программной химиотерапии показатели КЖ несколько улучшились по отношению к периоду получения лечения, особенно по шкалам РЭФ (33,0 + 3,7), ЖЭ (45,0±0,5), РФФ (33,0 + 1,5) и СФ (30,0±0,7) и ПЗ (25,0±0,9) в баллах (p<0,0001).

В динамике у пациентов, страдающих ОМЛ, после проведения программной химиотерапии показатели качества жизни гораздо больше улучшились с полной клинико-гематологической ремиссией, особенно по шкалам ЖЭ ($55,0 \pm 0,9$), РФФ ($43,0 + 1,5$) и социального функционирования СФ ($45,0 \pm 0,9$) и ПЗ ($35,0 \pm 1,9$), РЭФ ($53,0 + 3,7$), в баллах ($p < 0,0001$)

Применение высоких доз ГКС при лейкемии приводит к остеопорозу и нарушению состояния минерального обмена.

При лейкемии выраженный интоксикационный синдром сопровождается проливной потливостью, энтеропатией, что приводит к потере минералов в организме.

Развивающиеся при лейкемии нарушения минерального обмена характеризуются гипокалиемией, гипонатриемией, гиперкальциемией, что может быть первым симптомом заболевания.

Ультрасонографическое исследование костно-суставной системы имеет ряд преимуществ: безопасность применения и не требующая спецподготовки, четкое установление степени поражения и дегенеративных изменений костно-суставной системы.

При наличии симптомов нарушения водно-электролитного баланса необходима своевременная коррекция во избежание грозных осложнений.

В настоящее время научно обоснованной лечебной коррекции электролитного обмена на определённых этапах лейкемии со специфическим поражением костно-суставной системы не существует.

Нарушения электролитного обмена и костно-суставные поражения при лейкемии являются широко распространенными прогрессирующими осложнениями. Применение высоких доз ГКС при лейкемии приводит к остеопорозу и нарушению состояния минерального обмена.

При лейкемии выраженный интоксикационный синдром сопровождается проливной потливостью, энтеропатией, что приводит к потере минералов в организме.

Развивающиеся при лейкемии нарушения минерального обмена характеризуются гипокалиемией, гипонатриемией, гиперкальциемией, что может быть первым симптомом заболевания.

Гипокалиемия сопровождается прогрессирующей мышечной слабостью, судорогами, расстройствами психики, нарушением сердечного ритма, возникновением фибрилляции желудочков и внезапной выраженной аритмией, параличом межреберных мышц и диафрагмы, приводящим к смерти.

При проведении соответствующей терапии лейкемии коррекция минерального обмена не проводится.

Своевременная диагностика костно-суставных нарушений и коррекция нарушений минерального обмена приводят к предотвращению грозных осложнений.

При нарушениях водно-электролитного баланса необходима своевременная их коррекция во избежание грозных осложнений и смертельного исхода.

По литературным данным специальной терапии остеопении нет. Для улучшения минеральной плотности костной ткани обычно применяют препараты кальция и витамин Д, проводят специальные упражнения и лечебное питание [6, 17, 79].

В четырех научных исследованиях продемонстрирована эффективность бисфосфонатов при снижении МПКТ, обусловленный ГКС терапией с учетом токсичности [174].

Доказана эффективность перорального или внутривенного применения алендроната или же перорального приема памидроната у детей, принимающих длительное время ГКС. Кальций в сочетании с альфакальцидолом также предотвращает потерю костной ткани, чем менатетренон. Кальцитриол в сочетании с кальцием в средних терапевтической дозе замедлял потерю костной массы [127].

Выраженный интоксикационный синдром, сопровождающийся проливным потом, у пациентов с ОЛ отличался тяжелейшим течением, кожной потерей жидкости, натрия и калия.

Для определения значимости коррекции электролитного обмена в течении и исходах лейкемии с поражением костно-суставной системы в исследование вошли 100 пациентов с лейкемией, получавших стационарное обследование и лечение, в возрасте от 23 до 77 лет с установленным диагнозом острая и хроническая лейкемия.

Все больные с лейкемией разделены на 2 группы: I группа (основная группа) больные с ОМЛ, n=63 чел. и II группа сравнения ХМЛ, n=37 чел.

Пациенты обеих групп были распределены на 2 подгруппы: IA подгруппа больных помимо базисной терапии получала коррекцию нарушений минерального обмена: Кальций-Д₃ Никомед (общее суточная доза поступление не превышала 2500 мг кальция и 4000 МЕ витамина D), IB группа больных, получали только базисную терапию, больные IIA и IIB подгрупп получали аналогичную терапию.

Выраженный интоксикационный синдром, сопровождающийся проливным потом, у пациентов ОЛ отличался тяжелым течением и значительными нарушениями электролитного обмена в виде уменьшения концентрации натрия и калия.

У пациентов обеих групп электролитные нарушения (гипокалиемия и гипонатриемия) сопровождались нервно-мышечной и сердечно-сосудистой симптоматикой до получения лечения.

Пациенты обеих групп с дефицитом электролитных показателей жаловались на мышечную слабость (100% и 100%), особенно в мышцах ног, сухость кожных покровов и ломкость волос (95,2 и 83,7%), одышку (100% и 99,0%), сердцебиение (100% и 100%), тошноту (55,5 и 40,5%), рвоту (71,4 и 37,8%), диарею (74,6 и 29,7%) и на учащенное мочеиспускание (14,2 и 18,9%). При объективном обследовании помимо снижения двигательной силы у больных отмечались снижение сухожильных рефлексов (28,5 и 32,4%), глухота

сердечного тона (100% и 100%), понижение артериального давления (100% и 100%).

У пациентов обеих групп электролитные нарушения (гипокалиемия и гипонатриемия) сопровождалась нервно-мышечной и сердечно-сосудистой симптоматикой до получения лечения.

Включение в терапию лейкоемий коррекцию минеральных нарушений показало выраженный терапевтический эффект у пациентов с острым течением в более половины случаев, тогда как у пациентов с хроническим течением выражалось в уменьшении выраженности симптомов электролитных нарушений.

На ЭКГ у всех пациентов обеих групп отмечалась синусовая тахикардия (100% и 100%), в более половины случаев встречались признаки ишемии миокарда (55,5%; 51,3%), у одной трети больных зарегистрированы признаки гипертрофии миокарда (6,5% и 67,5%), блокада правой ножки пучка Гиса отмечалась у 17,4% и 19,8% пациентов, лишь в 4,7% и 5,4% случаев отмечена мерцательная аритмия.

У пациентов с ОМЛ и ХМЛ, ассоциированной с ИБС (55,5%; 51,3%), гипертонической болезнью (36,5%; 27,0%), ожирением (7,0%; 8,1%) самочувствие резко ухудшилось, наблюдались прогрессирование сердечной недостаточности (30,1%; 29,7%) и как следствие летальный исход (23,8%; 16,2%).

Исследование морфофункционального состояния ССС Эходопплерокардиографически показало до получения как базисной и комплексной терапии утолщение правого и левого отделов сердца, повышение давления в лёгочной артерии, нарушение диастолической функции правого и левого желудочков у пациентов с ХМЛ. Проведенная КТ оказалась более эффективным по отношению базисной терапии.

После проведения комплексной терапии и коррекционных мероприятий минеральных нарушений у больных ОЛ наблюдалась значительная эффективность терапии до достижения стойкой ремиссии заболевания, тогда

как у пациентов, получавших только базисную терапию, эти результаты были незначительными: ($p < 0,01$) уровни Na ($130,0 \pm 12,0$ и $115,0 \pm 12,0$ ммоль/л), Ca ($2,25 \pm 0,03$ и $1,9 \pm 0,03$) и калия ($3,5 \pm 0,3$ и $2,9 \pm 0,1$) в сыворотке крови, соответственно, относительно группы контроля.

У пациентов с ПА и ПБ подгрупп, страдающих ХЛ, после проведенной комплексной базисной терапии и коррекционных мероприятий минеральных нарушений эти показатели были минимальными и нестойкими, с развитием клинических проявлений остеопороза ($p < 0,01$).

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) определяли денситометрией у 10 больных с ОЛ и у 11 больных с ХЛ. Денситометрическое исследование показало, что у пациентов с ХЛ изменение МПКТ наблюдалось в 83,7% случаев, из них в 62,1% случаев – остеопороз, в 21,6% - остеопения, тогда как у больных ОЛ остеопороз встречался в 23,8% и остеопения в 14,2% случаев.

Возникновение остеопороза и остеопении у пациентов с лейкоемией можно связать с длительным приёмом высоких доз глюкокортикостероидной и цитостатической терапией.

Следовательно, результаты денситометрических исследований, в целом, показали снижение МПКТ у пациентов ХЛ, которое имело тенденцию к снижению после коррекции минеральных нарушений. Это даёт основание к применению препаратов, стимулирующих репаративную регенерацию костной ткани.

Проведенная своевременная комплексная базисная терапия и коррекционные мероприятия минеральных нарушений у больных ОЛ показали значительную эффективность терапии до достижения стойкой ремиссии заболевания, тогда как у пациентов ХЛ эти результаты были минимальными и нестойкими.

Таким образом, при РФЛ поражения костно-суставной системы, прежде всего, связаны с токсическим влиянием химиотерапии и лейкозной инфильтрацией в ткани суставов и околоуставные кости, с кровоизлиянием в

полость сустава, периартикулярные ткани, с синовитом и отличаются асимметричным полиартритом крупных суставов, появлением летучих болей в суставах, напоминая ревматическую лихорадку.

В начальных стадиях лейкемии при отсутствии гематологических признаков болезни костно-суставные поражения заметно проявляются под «маской» ревматических заболеваний и сопровождаются интоксикационным синдромом.

С другой стороны, при синдроме лизиса опухоли в ток крови выбрасываются внутриклеточные метаболиты (мочевая кислота, калий, фосфор). В своё очередь, мочевая кислота, депонируясь в суставах, вызывает бестофусную вторичную подагрическую артропатию.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Установлено, что в ранних стадиях лейкемии, когда характерные гематологические показатели, спленомегалия и лимфоденопатия отсутствовали, заболевание сопровождалось костно-суставными поражениями. У больных с ОЛ обнаружено преобладание поражений губчатых (85,6% и 35,0%) и реже трубчатых костей (41,0% и 64,0%), тогда как при ХЛ, в основном, встречались поражения плоских (59,7% и 21,0%) и трубчатых костей (64,0% и 41,0%). При ХЛ обнаружены выраженная деструкция и дегенерация костной ткани в виде «пробойников» при ММ, с приступами вторичной подагры, остеопорозом и признаками остеосклероза, тогда как у пациентов с ОЛ выявлены признаки внутрисуставного выпота, лейкоэмической инфильтрацией синовиальной оболочки [1-А, 6-А, 8-А, 13-А, 16-А, 20-А, 25-А].
2. Обнаружено, что по мере прогрессирования бластемии и бластоза костного мозга, тромбоцитопении и гиперурикемического синдрома интенсивность болевого синдрома в костно-суставной системе возрастала; при ОЛ выраженность интоксикационного, геморрагического и анемического и костно-суставного синдромов были выражены более значительно по отношению ХЛ, тогда как гиперпластический синдром и нарушения минерального обмена были более выражены у пациентов с ХЛ. У пациентов с ОЛ суставной синдром чаще нестойкий, мигрирующий, асимметричный и чаще сопровождался развитием артралгии, гемартроза, кровоизлияния в периартикулярные ткани, при ХЛ отличался медленным прогрессированием, симметричным и дегенеративно-дистрофическими поражениями [5-А, 7-А, 10-А, 11-А, 14-А, 15-А, 18-А, 22-А, 23-А].

3. Ассоциация нескольких заболеваний одновременно заведомо утяжеляет течение основного заболевания. Пациенты с ХЛ отличались отягощенным коморбидным и мультиморбидным фоном и снижением их качества жизни по отношению пациентов с ОЛ [3- А, 4-А, 15-А, 21-А, 24-А, 26-А, 27-А].
4. Выявлены основные клинические проявления нарушений минерального обмена у пациентов с лейкемией: уменьшения концентрации минеральных солей в крови, костно-суставная, нервно-мышечная симптоматика и расстройства сердечной деятельности, снижение МПКТ более значительно у пациентов с ХЛ по сравнению с пациентами с ОЛ. Комплексное лечение при минеральных нарушениях у пациентов с ОМЛ оказалось более эффективным по отношению к базисной терапии, тогда как у пациентов с ХМЛ эти результаты были минимальными [2- А, 7-А, 8- А, 9-А, 12-А, 16- А, 17-А, 19-А, 28-А, 29-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для ранней диагностики костно-суставных поражений при лейкемии необходимо исследование костного мозга, проведение ультразвукографических и рентгенологических методов исследования.
2. Для предотвращения жизнеугрожающих осложнений у пациентов с лейкемией со стороны сердечно-сосудистой, нейromышечной, костно-суставной системы необходимо своевременная коррекция электролитного обмена на фоне базисной терапии. обмена необходимо для предотвращения.

Список литературы

1. Абдулкадыров К.М. Хронический миелолейкоз: многолетний опыт таргетной терапии [Текст] / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич // Клиническая онкогематология. – 2016. - №9(1). – С.54–60.
2. Авдошин В.П. Метафилактика у больных подагрой, осложненной уролитиазом и нефропатией [Текст] / В.П. Авдошин, М.И. Андрюхин, А.В. Анненков // Клин. нефрол. – 2013. – №2. – С.30–33.
3. Алейникова О.В. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах у детей, подростков и молодых взрослых в Республике Беларусь [Текст] / О.В. Алейникова, П.Г., Янушкевич, Д.В. Прудников // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. - №19(2). – С.62-70.
4. Балабанова Р.М. Заболеваемость населения России острой ревматической лихорадкой и хроническими ревматическими болезнями сердца (2011-2012 гг.) [Текст] // Современная ревматология.- 2014.- №1.- С.14-21.
5. Белоусова Т.И. Остеопороз и наследственные нарушения соединительной ткани у лиц молодого возраста [Текст] / Т.И. Белоусова // Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2013. – №5. – С.145-151.
6. Белоусова Т.И. Минеральная плотность костной ткани у лиц молодого возраста с пониженной массой тела и морфоноидной внешностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.И. Белоусова. - Санкт-Петербург, 2015. – 25 с.
7. Белов Б.С. Новые критерии диагностики острой ревматической лихорадки (предложения Американской Ассоциации Сердца по пересмотру критериев Джонса) [Текст] / Б.С. Белов, А.Р. Бабаева // Вестник Волгоградского ГМУ. - 2016.- Вып. №2. – С.3-7.
8. Биохимические изменения в сыворотке крови больных хроническим гематогенным остеомиелитом [Текст] / А.М. Магомедов, Л.В. Полищук,

- Т.А. Кузуб, Р.П. Баран // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2014. - № 3 (82). - С. 17-20.
9. Блудов А.Б. Гигантоклеточная опухоль кости [Текст] / А.Б. Блудов, А.С. Неред, Я.А. Замогильная // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2014. – №1. - С. 16-34.
 10. Бунчук Н.В. Микрористаллические артриты: В книге «Ревматические болезни» / В.А. Насонова, Н.В. Бунчук. – Москва: «Медицина», 2010. – 520 с.
 11. Гайворонский И.В. Остеология: уч. пособие. 4 изд. – 2018. – 68 с.
 12. Горбачевская А.С. Клинико-рентгенологическое сопоставление при поражении костей у детей, больных лейкозом [Текст] / А.С. Горбачевская // Сборник трудов каф. рентгенологии ЛПМИ. – 1967. - С. 109-114.
 13. Доронин В.А. Нейтропения при ревматоидном артрите и лейкоз из больших гранулярных клеток [Текст] / В.А. Доронин, Е.А. Никин, Ю.В. Сидирова // Научно-практическая ревматология. – 2003. - №1.- С. 15-18.
 14. Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям [Текст] / М.С. Елисеев Научно-практическая ревматология. – 2017. - №55(6). – С.600-609.
 15. Заигрова Н.К. Клинический случай рецидивирующего полихондрита у больного сублейкемическим миелозом [Текст] / Н.К. Заигрова, О.Ю. Лазарева, Е.А. Долженкова // Журн. «Земский врач». – 2015. - №1 (25). – С. 59-63.
 16. Капланов К.Д. Влияние сроков назначения и регулярности терапии имагинибом («гливек») на показатели выживаемости [Текст] / К.Д. Капланов, Т.Ю. Клиточенко, Е.Г. Овсянникова // Вестник Волгоградского Государственного медицинского университета. - 2010. - №3(35). – С.19-25.
 17. Костная денситометрия в клинической практике [Текст] / И.И. Дедов [и др.] // Костная денситометрия и остеопороз: Тез докл. науч-практ. конф. с междунар. участием. - М., 2003. - С. 4.
 18. Костно-суставной туберкулез. Монография под ред. проф. Ю.Н. Левашева

- н проф. А.Е. Гарбуза. - М.: Медицина и жизнь, 2003. – 294 с.
19. Кугушев Е.Э. Этиопатогенез, клиническая картина и лечение синдрома лизиса опухоли [Текст] / Е.Э. Кугушев // В сборнике: Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации сборник статей XXIV Международной научно-практической конференции: в 3 ч. - 2019. – С. 168–170.
 20. Кузьмина Н.Н. Острая ревматическая лихорадка в XXI веке – проблема, которую забывать нельзя [Текст] / Н.Н. Кузьмина Б.С. Белов, Л.Г. Медынцева // Научно–практическая ревматология. - 2016. - №3. - С. 5-4.
 21. Кузьмина Н.Н. Ревматическая лихорадка: полувековой опыт изучения проблемы. Размышления ревматолога [Текст] / Н.Н. Кузьмина, Л.Г. Медынцева, Б.С. Белов // Научно–практическая ревматология.- 2017.- № 55(2). - С. 125-137.
 22. Кульчавеня Е.В. Эпидемиология внелегочного туберкулеза в регионах с высокой заболеваемостью [Текст] / Е.В. Кульчавеня // Туберкулез и болезни легких. – 2020. - №98(7). – С.37-43.
 23. Куницкая Н.А. Новый взгляд на патогенез подагры [Текст] / Н.А. Куницкая // Терапевт. - 2013. - №1. - С.76-81.
 24. Кушлинский Н.Е. Экспериментальные и клинические исследования системы RANK/RANKL/OPG при метастатических опухолях костей [Текст] / Н.Е. Кушлинский., А.А. Зуев, Ю.С. Тимофеев // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. - 2014. - №8. - С. 3-12.
 25. Лендина И.Ю. Профилактика и лечение инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами [Текст] / И.Ю. Лендина, И.О. Стома, И.А. Искров // Рецепт. - 2014. – №5. – С.127–135.
 26. Лендина И.Ю. Гигантоклеточная опухоль кости: морфогенез, клинко-морфологические особенности, дифференциальная диагностика, подходы к лечению [Текст] / И.Ю. Лендина, В.А. Змачинский, Д.Г. Цвирко // Онкология (Киев). - 2012. - Т.14, №1. - С. 64-76.

27. Лендина И.Ю. Переносимость терапии острого миелоидного лейкоза высокими дозами антрациклинов и цитарабина [Текст] / И.Ю. Лендина, В.А. Змачинский, Д.Г. Цвирко // Здоровоохранение. - 2015. - № 6. - С. 52-56.
28. Лендина И.Ю. Профилактика и лечение инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами [Текст] / И.Ю. Лендина // Рецепт. - 2014. - № 5. - С. 127-135.
29. Лямкина А.С. Хронический миелолейкоз: эпидемиология и пятнадцатилетние результаты терапии в Новосибирской области [Текст] / А.С. Лямкина // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. - №40 (1). – С.31–38.
30. Мазуров В.И. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии [Текст] / В.И. Мазуров, С.В. Столов, В.А. Якушева // Научно-практич. ревматол. - 2006. - № 4. - С. 28-34.
31. Маланин Д.А. Первичные опухоли костей и костные метастазы. Диагностика и принципы лечения [Текст] / Д.А. Маланин, Л.Л. Черезов. - М.: Волгоградский Государственный медицинский университет, 2007. - С. 435-438.
32. Маркина Ю.Ю. Поражения скелета при миеломной болезни и их лучевая диагностика [Текст] / Ю.Ю. Маркина // Сибирский медицинский журнал. – 2008. - №3 (2) – С.19-23.
33. Махачева Ф.А. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему [Текст] / Ф.А. Махачева // Онкогематология. – 2020. - №15(1). – С.10-27.
34. Миннихметов И.Р. Молекулярно-генетическое исследование хронического миелолейкоза: автореф. дисс...канд. биол.наук: / И. Р. Миннихметов. – Уфа, 2011. – 25 с.
35. Мирзоева Ф.О. Эффективность внедрения активного скрининга и быстрых методов выявления случаев туберкулёза в Республике Таджикистан [Текст] / Ф.О. Мирзоева // Вестник Авиценны. – 2018. - №20(2-3). - С249-253.

36. Михайлов М.К. Костно-суставная система. Изменения в костях при лейкозах. Дифференциальная рентгенодиагностика [Текст] / М.К.Михайлов // Уч. пособие. – 2008. – 333 с.
37. Мустафакулова Н.И. Прогностическое значение клинико-рентгенологических показателей костно-суставных поражений у пациентов с лейкемией [Текст] / Н.И. Мустафакулова, Г.Н. Камолова, Н.С. Мирзокаримова // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. - Душанбе. -2019. - №3. - С. 331-33.
38. Мустафакулова Н.И. Клинико-гематологические и рентгенологические особенности лейкемического поражения костно-суставной системы [Текст] / Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мустафакулова // Материалы 64 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан. – Душанбе, 2016. – С. 100-102.
39. Мустафакулова Н.И. Трудности диагностики вторичной артропатии и основных клинических синдромов миеломной болезни [Текст] / Н.И. Мустафакулова, Г.Н. Камолова // Вестник Авиценны. – 2018. - №20(4) – С. 351-356.
40. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. - №55(3). – С.277-279.
41. Обухова Л. А. Анатомия человека. Система скелета и соединения костей [Текст] / Л.А. Обухова, Н.Н. Чевагина // Учебно-методическое пособие. – Новосибирск, 2012. - С. 9-10.
42. Паина О.В. Современные представления о терапии острого лейкоза у детей до 1 года [Текст] / О.В. Паина // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2019. - №6(2). – С.11-19.
43. Поддубная И.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [Текст] / И.В. Поддубная, В.Г.Савченко. – Москва, 2018. – С. 213-217.

44. Поддубная И.В. Инфекции у больных гемобластозами [Текст] / И.В. Поддубная, В.Б.Ларионова, Л.Г. Бабичева. – М.: Практическая медицина, 2009. - С.379-401.
45. Позова Л.В. Сравнительная характеристика видового состава микроорганизмов при хроническом постревматическом и гематогенном остеомиелите [Текст] / Л.В. Розова, Н.В. Головых // Гений ортопедии. - 2014. - №2. – С. 56-59.
46. Прогностические критерии дифференциальной диагностики хронического остеомиелита и злокачественных опухолей костей у больных старших возрастных групп [Текст] / А.Н. Ткаченко, В.В. Брылев, А.С. Шакарян // Вестник Санкт-Петербургского университета. - 2010. - Серия 11. (Прил).- С. 710.
47. Расулов У. Р. Особенности клинического течения диффузных болезней соединительной ткани (системной красной волчанки и системной склеродермии) в условиях Таджикистана: (Сравнительные клинико-иммунологические и инструментальные исследования): автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.39 / У.Р. Расулов – Москва: Ин-т ревматологии АМН СССР, 1990. - 48 с.
48. Рогожин Д.В. Опухоли и опухолеподобные поражения костей у детей и подростков [Текст] / Д.В. Рогожин, И.В. Булычева, А.Г. Талалаев // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. - 2014. - №8. - С. 66-71.
49. Рыков М.Ю. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных [Текст] / М.Ю. Рыков, Е.Н. Байбарина, О.В.Чумакова // Онкопедиатрия. - 2017. - №4(3). – С.159–176.
50. Рыков М.Ю. Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации: экологическое исследование [Текст] / М.Ю. Рыков, И.А. Турабов // Онкопедиатрия. – 2018. - №5(3). – С.155–163.

51. Рыков М.Ю. Заболеваемость и смертность детей от злокачественных новообразований в Российской Федерации в 2011–2016 гг. [Текст] / М.Ю. Рыков // Российский онкологический журнал. – 2017. - №22(6). – С.322–328.
52. Рыков М.Ю. Гемобласты у детей: трудности диагностики [Текст] / М.Ю., Рыков, Г.Л. Менткевич // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. - №62 (6). – С.81–86.
53. Рукоусева О.В. Особенности течения и диагностики рецидивов туберкулёза лёгких [Текст] / О.В.Рукоусева // Пробл. туб. и бол. лёгких. - 2011. - С.138- 139.
54. Саидов Ё.У. Кардиоваскулярная патология при ревматоидном артрите: дис. ... д-ра мед. наук / Ё.У. Саидов. – Душанбе, 2010. - 247 с.
55. Сафуанова Г.Ш. Клинический случай терапии пациента с хроническим миелолейкозом с мутацией К BCR-ABL Y253H и сопутствующей патологией [Текст] / Г.Ш. Сафуанова // Архив внутренней медицины. – 2019. - №9(3). – С.229-234.
56. Уланова А.С. Поражение костно-суставной системы в дебюте острого лейкоза в детском возрасте [Текст] / А.С. Уланова, Н.А. Григорьева, И.А. Турабов // Рос вестн перинатал. и педиатр. – 2020. – №65(5). – С.87–92.
57. Харченко Ю.А. Синдром лизиса опухоли: взгляд на проблему [Текст] / Ю.А., Харченко, И.П. Нагорный, В.Н. Дмитриев // Онкогинекология. – 2019. – № 4 (32). – С. 17–25.
58. Шафоростова И.И. Мультифокальное поражение костей у пациента с острым лимфобластным лейкозом [Текст] / И.И. Шафоростова, А.Н. Ремизов, Г.В. Терещенко // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2015. - №14(1). – С.62–63.
59. Шукурова С.М. Висцеральные проявления подагры: автореф. дисс. ... докт. мед.наук / С.М. Шукурова. – Москва, 1996. - С.33.
60. Шукурова С.М. Характеристика ревматологической патологии в Республике Таджикистан на стационарном этапе [Текст] / С.М. Шукурова,

- М.Ф Ахунова. М.Ф. Абдуллаев // Научно-практическая ревматология.- 2014.-№ 5 (52).- С. 530-534.
61. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and update [Text] / T. Terwilliger, M. Abdul-Hay // Blood Cancer J. – 2017. - N7(6). - e577.
 62. Adrienne M. Giant Cell Lesions of Craniofacial Bones [Text] // Head and Neck Pathol. - 2014. - N8. - P. 445-453.
 63. Adu-Gyamfi. Leukemic Arthritis in Chronic Lymphocytic Leukemia Mimicking Both Gout and Septic Arthritis [Text] / Adu-Gyamfi, O. Kwabena; Sandeep Patri // Journal of Clinical Rheumatology. – 2021. – Vol. 27, Issue 6 – P. 238-240.
 64. Albert Jang. Acute Lymphoblastic Leukemia Presenting Initially as Spinal Cord Compression: When Chemotherapy Alone Is Enough [Text] / Albert Jang, Kallie N. Kram, Scott N. Berger // Case Rep Med. – 2020. – 8735724.
 65. Alfaris B. Skeletal Manifestations of Acute Lymphoblastic Leukemia in Two Pediatric Cases [Text] / B. Alfaris, O. Alshaya, f N. Alassa // MOJ Orthop Rheumatol. – 2017. - N7(1). – 00258.
 66. Alfonso Orozc. Low Bone Mass and Osteoporosis in Hispanic Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. Is It a Real Problem? [Text] / Alfonso Orozc, Juan Rangel-Patiño // Blood. – 2021. - V. 138. - P. 5015
 67. Anaplastic large cell lymphoma masquerading as osteomyelitis of the shoulder: an uncommon presentation [Text] / M. Tuck, J. Lim, J. Lucar, D. Benator // BMJ Case Rep. - 2016. - Vol. - P. 23-27.
 68. Andrew L. Bone and Soft Tissue Pathology [Text] / L. Andrew, Folpe, Y. Carrie Inwards // A volume in the series "Foundation in Diagnostic Pathology". - 2010. - P. 828, P. 401-407.
 69. Andre M. WHO Classification of Head and Neck Tumours. – Lyon, 2017. - P. 257-258.
 70. Andrew P. Temporal Chondroblastoma with a Novel Chromosomal Translocation (2;5) (q33;q13) [Text] / P. Andrew // Skull Base Reports. - 2011. - Vol.1, № 1. - P. 65-70.

71. Amendola L. Aneurysmal bone cyst of the mobile spine: the therapeutic role of embolization [Text] / L. Amendola, L. Simonetti, C.E. Simoes // *Eur Spine J.* - 2013. - N22. - P. 533-541.
72. Anshul Sobti. Giant Cell Tumor of Bone - An Overview [Text] / Anshul Sobti, DNB, Pranshu Agrawal, MS, Sanjay // *Arch Bone Jt Surg.* - 2016. - N4(1). - P. 2-9.
73. Aikeremujiang Muheremu. Pulmonary metastasis of giant cell tumor of bones [Text] / Muheremu Aikeremujiang // *World Journal of Surgical Oncology.* - 2014. - N12. - P. 261.
74. Arjun Gupta. Tumor Lysis Syndrome [Text] / Gupta Arjun, Joseph A. Moore // *JAMA Oncology Patient Page.* – 2018. - N4(6). – P.895.
75. *Aspergillus fumigatus* osteomyelitis in a patient receiving alemtuzumab for B-cell chronic lymphocytic leukaemia [Text] / S. Karia [et al.] // *British Journal of Haematology.* - 2011. – N153(2). - P.147.
76. Atsushi Okada. Secondary osteosarcoma arising after treatment for childhood hematologic malignancies [Text] / Atsushi Okada, Masahito Hatori, Masami Hosaka // *Upsala Journal of Medical Sciences.* - 2009. - N14. - P. 249-255.
77. Auclair P.L. A clinical and histomorphologic comparison of the central giant cell granuloma and the giant cell tumor [Text] / P.L. Auclair, P. Cuenin, F.J. Kratochvil // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* - 1988. - N66(2). - P. 197-208.
78. Boskey A.L. Aging and Bone [Text] / A.L. Boskey, R.Coleman // *J Dent Res.* - 2010. - N89 (12). - P. 1333-1348.
79. Boot A.M. Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukaemia [Text] / A.M. Boot // *European Journal of Cancer.* – 1999. – Vol. 35, Issue 12. – P. 1693-1697.
80. Brand, F.N. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study [Text] / F.N. Brand, D.L. McGee, W.B. Kannel // *Am. J. Epidemiol.* - 2007.-№121. - P. 11-18.
81. Carlos E. Large and round tumor nuclei in osteosarcoma: good clinical outcome [Text] / Carlos E. de Andrea, Antonio Sergio Petrilli // *Int J Clin Exp Pathol.* -

2011. - N4(2).- P. 169-174.
82. Carola A.S. Tumors of Childhood and Adolescence [Text] / A.S. Carola, Arndt, S. Rose Peter // Mayo Clin Proc. - 2012. - N87(5). - P. 475-487.
83. Carter J.M. Conditions simulating primary bone neoplasms [Text] / J.M. Carter, B.M. Howe, C.Y. Inwards // Surg. Pathol. Clin. - 2017. - Vol.10, N3. - P. 731-748.
84. Carter J.M. Conditions simulating primary bone neoplasms [Text] / J.M. Carter, B.M. Howe, C.Y. Inwards // Surg. Pathol. Clin. - 2017. - Vol.10, N3. - P. 731-748.
85. Chenglei Liu. Clinical characteristics and prognoses of six patients with multicentric giant cell tumor of the bone [Text] / Liu Chenglei, Tang Yawen Mei Li // Oncotarget. - 2016. - Vol.7, N50. - P. 83795-83805.
86. Chow L.T. Metatarsal leiomyosarcoma masquerading as acute osteomyelitis – a diagnostic trap unveiled by vigilant clinical, radiologic and pathologic analysis [Text] / L.T. Chow // Foot (Edinb). - 2016. - Vol. 27. - P. 10-15.
87. Christopher D.M. Hogendoorn, Fredrik Mertens [Text] / D.M. Christopher, Fletcher, A. Julia // WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. 4th Edition. - 2013. - P. 302-304, 281-296.
88. Claudio Marcocci. Bone disease in primary hyperparathyroidism /Claudio Marcocci, Luisella Cianferotti and Filomena Cetani [Text] / Claudio Marcocci // Ther Adv Musculoskel Dis. - 2012. - N4(5). - P. 357-368.
89. Gkoudina A. Pediatric Leukemia From an Orthopedic Perspective: A Case of Acute Lymphoblastic Leukemia Initially Managed as Septic Hip With Osteomyelitis [Text] / A. Gkoudina // Cureus. – 2022. - N13.14(4). – P.24103.
90. Chang Y.W. Leukemia cutis in a medical center in southern Taiwan: a retrospective study of 42 patients [Text] / Y.W. Chang, C.H. Lee, H.C. Tseng // J Formos Med Assoc. - 2021. – N120. – P.226–233.
91. Cohan N. Initial Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia with Osteoporosis and Multiple Spontaneous Bone Fractures [Text] / N. Cohan, S. Sarikhani, S. Moslemi // Iran Red Crescent Med J. – 2011. – N13(1). – P.52-54.

92. Cotter D.G. A precocious presentation of B-cell acute lymphoblastic leukemia as infiltrated plaques on the face *Cureus* [Text] / D.G. Cotter, B.R. Hinds, C. Orme // *Cureus*. - 2019. – N11. – P.4021
93. Damien Bisseret. Periosteum: Characteristic imaging findings with emphasis on radiologic-pathologic comparisons [Text] / Damien Bisseret // *Skeletal Radiol.* - 2015. - N44. - P. 321-338.
94. Damir D. Correlational aspects of hematogenous osteomyelitis in children and adults [Text] / D. Damir // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* - 2011. - Vol. 115, N1. - P. 269-276.
95. Dartnell J. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature [Text] / J. Dartnell, M. Ramachandran, M. Katchburian // *J. Bone Joint Surg. Br.* - 2012. - Vol. 94, № 5. - P. 584-595.
96. David M. Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease [Text] / M. David, Ornitz and Pierre J. Marie // *Genes & Development.* - 2015. - N29(14). - P. 1463-1486.
97. David N. Benign tumours of the bone: A review [Text] / N. David, A. Hakim, Pelly b Theo // *Journal of Bone Oncology.* - 2015. - N4. - P. 37-41.
98. Differential diagnosis between osteomyelitis and bone tumors [Text] / S. Shimose [et al.] // *Acta Radiol.* - 2008. - Vol. 49, №8. - P. 928-933.
99. Doronin V.A. Neutropenia in rheumatoid arthritis and large granular lymphocyte leucosis [Text] / V.A. Doronin, E.A. Nikitin, J.V. Sidorova // *Rheumatology Science and Practice.* – 2003. - N41(1). – P.15-18.
100. Emelina E.I. Significance of comorbidity for patients with chronic lymphocytic leukemia [Text] / E.I. Emelina, G.E. Gendlin, I.G. Nikitin // *Kardiologia.* – 2018. - S10. – P.51-60.
101. Esposito. The identification of H3F3A mutation in giant cell tumour of the clivus and the histological diagnostic algorithm of other clival lesions permit the differential diagnosis in this location [Text] / Scotto di Carlo [et al.] // *BMC Cancer.* - 2018. - N18(1). - P. 358.
102. Faiq Isho Gorial. Association between osteoporosis and acute leukaemia: a

- single centre study from Baghdad [Text] / Faiq Isho Gorial // Iraqi Medical Journal. – 2020. - N6(11). – P.18-22.
103. Gewitz M.N. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography [Text] / M.N. Gewitz, R.S. Baltimore, L.Y. Tani // Circulation.- 2015.- Vol.131.- P.1806 – 1818.
104. Gibbs D.D. Pseudo-rheumatic leukaemia [Text] / D.D. Gibbs // Postgraduate medical journal. – 1964. – N40(60). - P.100-103.
105. Gur H. heumatic manifestations preceding adult acute leukemia: characteristics and implication in course and prognosis [Text] / H. Gur, V. Koren, M. Ehrenfeld //Acta Haematol. – 1999. – N101(1). – P.1-6.
106. Hayes-Jordan. Location of Pulmonary Metastasis in Pediatric Osteosarcoma is Predictive of Outcome [Text] // J Pediatr Surg. - 2011. - N46(7). - P. 1333-1337.
107. Hiroyuki Sakata. Acute leukemia presenting as bone pain with normal white blood cell count [Text] / Hiroyuki Sakata, Atsunori Nakao, Kennichi Matsuda // Journal List Acute Med Surg. - 2014. – N1(4). – P.63-67.
108. Hongtao Hu. Destructive osteoblastoma with secondary aneurysmal bone cyst of cervical vertebra in an 11-year-old boy: case report [Text] / Hu. Hongtao, Wu. Jianxin, Ren Liang // Int J Clin Exp Med. - 2014. - N7(1). - P. 290-295.
109. Hongbin Cao. Epidemiological and Clinical Features of Primary Giant Cell Tumors of the Distal Radius: A Multicenter Retrospective Study in China [Text] / Hongbin Cao, Fengsong Lin, Yongcheng Hu // Scientific Reports. – 2017. - N7(1). – P.9067.
110. Hu Zhao. The suture provides a niche for mesenchymal stem cells of craniofacial bones [Text] / Hu Zhao, Jifan Feng, Thach-Vu Ho // Nat Cell Biol. - 2015. - N17(4). - P. 386-396.
111. Islam A.K. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in Bangladesh: A review [Text] / A.K. Islam, AA. Majumder // Indian. Heart. J. - 2016. - Vol. 68 (1). - P. 88-98.
112. Janke L.J. Effects of zoledronic acid on osteonecrosis and acute lymphoblastic leukemia treatment efficacy in preclinical models [Text] / L.J. Janke, J. Kim,

- M.A. Payton // *Pediatr Blood Cancer*. – 2021. - 68(10). - e29183.
113. Jilong Yang. Chondroblastoma in the long bone diaphysis: a report of two cases with literature review [Text] // *Chin J Cancer*. - 2012. - Vol. 31, Issue 5. - P. 257-264.
114. Jiangyinzi Shang. Aneurysmal bone cyst of the metatarsal: A case report [Text] / Jiangyinzi Shang, Runsheng Guo, Ping Zhan // *Oncology Letters*. - 2016. - N12. - P. 2769-2771.
115. Jonathan Liu. Chondroblastoma of the Clivus: Case Report and Review [Text] / Liu Jonathan, Ahmadpour Arjang, F. Arnaud // *J Neurol Surg Rep*. - 2015. - N76. - P.258-264.
116. Judy Sarungbam. Symplastic/pseudoanaplastic giant cell tumor of the bone [Text] / Judy Sarungbam, Narasimhan Agaram, Sinchun Hwang // *Skeletal Radiol*. - 2016. - N45(7). - P. 929935.
117. Julian L. H3F3A mutation in giant cell tumor of the bone is detected by immunohistochemistry using a monoclonal antibody against the G34W mutated site of the histone H3.3 variant [Text] / L. Julian., B. Alexandra, S. Jordan // *Histopathology*. - 2017. - N71. - P. 125- 129.
118. Julian L. Retrospective analysis of patients with rare-site and metastatic giant cell tumor [Text] / L. Julian, Y. Han, S. Rui // *Chin J Cancer Res*. - 2013. - N25(5). - P. 585-592.
119. Jury B. Chondroblastoma of the rib in a 47-year-old man: a case report with a systematic review of literature [Text] / J. Brandolini, L. Bertolaccini, A. Pardolesi // *Journal of Thoracic Disease*. - 2017. - N9(10). - P.907-911.
120. Juntang Guo. A giant aneurysmal bone cyst of the rib: Case report [Text] / J. Guo, C. Liang // *Oncologi Letters*. - 2014. - N7(1). - P. 267-269.
121. Kato Kaneko. Isocitrate dehydrogenase mutation is frequently observed in giant cell tumor of bone [Text] / Kato Kaneko, M. Liu, X. Oki // *Cancer Science*. - 2014. - N105(6). - P. 744-748.
122. Kohta Asano. Acute myeloid leukemia presenting with complete paraplegia and bilateral total blindness due to central nervous system involvement [Text] /

- Kohta Asano, Hidetaka Wakabayashi, Naohisa Kikuchi // Journal List Spinal Cord Ser Case. - 2016. – V.2. – P. 15035
123. Kosei Ando. Current Therapeutic Strategies and Novel Approaches in Osteosarcoma [Text] / K. Ando, M.F. Heymann, V. Stresing // Cancers. - 2013. - N5(2). - P. 591-616.
124. Krishnan K. Dahlin's Bone Tumors [Text] / Krishnan K. Unni, Carrie Y. Inwards // Wollters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2015. - 410 p.
125. Leanne M. Ward Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Why Kids Are Different [Text] / L.M. Ward // Journal List Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. - N11. – P.576.
126. Lilly Velentza. Bone health in glucocorticoid-treated childhood acute lymphoblastic leukemia [Text] / L. Velentza, F. Zaman, L. Säwendahl // Crit Rev Oncol Hematol. – 2021. - N168. – P.103492
127. Lutsenko A.S. The role of calcium and vitamin D medications in prevention and treatment of osteoporosis [Text] / A.S. Lutsenko // Osteoporosis and Bone Diseases. – 2017. - N20(2). – P.69-75.
128. Lobbes H. Rituximab for rheumatoid arthritis-associated large granular lymphocytic leukemia, a retrospective case series [Text] / H. Lobbes, C. Dervout, E. Toussiot // Semin. Arthritis Rheum. – 2020. - N50. – P.1109–1113.
129. Management of infection in patients with acute leukemia during chemotherapy in Japan: questionnaire analysis by Japan Adult Leukemia Study Group [Text] / H. Fujita [et al.] // Int.J.Haematol.- 2009.- V.90, №2.- P. 191-198.
130. Marcin Blaz. Cortical fibrous defects and non-ossifying fibromas in children and young adults: The analysis of radiological features in 28 cases and a review of literature [Text] / M. Błaż, P. Palczewski, J. Swiątkowski // Pol J Radiol. - 2011. - N76(4). - P. 32-39.
131. Melissa F. Imaging Musculoskeletal Manifestations of Pediatric Hematologic Malignancies [Text] / Melissa F., Tannenbaum1 Sakura, Noda Sara Cohen // AJR . – 2020. – N214(2). – P.455–464.

132. Menakuru S.R. Spontaneous Tumor Lysis Syndrome in a Patient with Bulky Chronic Lymphocytic Leukemia Diagnosed after Resolution of Symptoms [Text] / S.R. Menakuru, A. Priscu, I. Khan // Case Rep Oncol. – 2022. – N15. – P.442–446.
133. Michael J.J. Non-Neoplastic Diseases of Bones and Joints [Text] / J. Michael, S. Klein, Fiona Bonar // Atlas of Nontumor Pathology. - 2011. - P. 1-14, 902-910.
134. Mirra J.M. Disseminated nonossifying fibromas in association with cafe-au-lait spots (Jaffe-Campanacci syndrome) [Text] / J.M. Mirra, R.H. Gold, F. Rand // Clin Orthop Relat Res. - 1982. - N168. - P. 192-205.
135. Michael Kuriakos. Concurrence of Metaphyseal Fibrous Defect and Osteosarcoma [Text] / M. Kuriakos, W.A. Murphy // Skeletal Radiol. - 1981. - N6. - P. 179186.
136. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Text] / P. Moreau [et al.] // Ann. Oncol. - 2017. - Vol. 28. - P. 52-61
137. Mohamed Ahmed Mashhour. Lower recurrence rate in chondroblastoma using extended curettage and cryosurgery [Text] / Mohamed Ahmed Mashhour, Mohamed Abdel Rahman // International Orthopaedics (SICOT). - 2014. - N38. - P. 1019-1024.
138. Nancy Berliner. Large granular lymphocyte leukemia in rheumatoid arthritis / Berliner Nancy // www.uptodate.com. - 2022 UpToDate, Inc. and. or its affiliates. All Rights Reserved.
139. Nawal Hammas. Can p63 serve as a biomarker for giant cell tumor of bone? A Moroccan experience [Text] / N. Hammas, C. Laila, A.L. Youssef // Diagnostic Pathology. - 2012. - N7. - P.130.
140. N.'Dri Oka. Epidural spinal cord compression as initial clinical presentation of an acute myeloid leukaemia: case report and literature review [Text] / N.'Dri Oka, Alpha Boubacar Bah, André Valentin Tokpa // Chinese Neurosurgical Journal. - 2016. - V.2, N1.

141. Osteomyelitis of the femur mimicking bone tumors: a review of 10 cases [Text] / P.Y. Huang [et al.] // World J. Surg. Oncol. - 2013. - Vol.11, № 1. - P. 283.
142. Ottmann O.G. Current status of growth factors in the treatment of acute myeloid and lymphoblastic leukemia [Text] / O.G. Ottmann, G. Bug, J. Krauter // Semin. Hematol. -2007. - V.44, №3. - P.183-192.
143. Pan Hu. Differential diagnosis of giant cell-containing bone lesions [Text] / Pan Hu, Liming Zhao, Huilin Zhang // Update in bone Pathology San Petersburg. Bone and Soft Tissue Sarcomas and Tumors of the Skin. - 2013. - N3. - P. 31-38.
144. Phillip A. Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions [Text] / Phillip A Letourneau, MD. Lianchun Xiao // The Rizzoli Case Archive. - 2014. - P. 21-26, 45-50, 95-97.
145. Prashant Narhari Spontaneous Conventional Osteosarcoma Transformation of a Chondroblastoma: A Case Report and Literature Review [Text] / P. Narhari, A. Haseeb, S. Lee // Indian J Orthop. – 2018. - N52(1). – P.87-90.
146. Rennie JAN. Rheumatological manifestations of the leukaemias and graft versus host disease [Text] / JAN Rennie, I.A. Auchterlonie // Baillières Clin Rheumatol. – 1991. - N5. – P.231–251.
147. Riccio I. Musculoskeletal problems in pediatric acute leukemia [Text] / I. Riccio, M. Marcarelli, N. Del Regno // J Pediatr Orthop B. – 2013. - N22(3). – P.264–269.
148. Rheumatoid arthritis and B-cell chronic lymphocytic leukemia [Text] / P.V. Voulgari [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 2002. - N20(1). – P.63-65.
149. Rheumatoid arthritis and chronic lymphatic leukaemia [Text] / H.G. Taylor [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 1989. - N7(5). – P.529-532.
150. Salmonella Osteomyelitis – A rare differential diagnosis of bone tumors [Text] / D. Ntalos [et al.] // Unfallchirurg. - 2017. - Vol. 120, № 6. - P. 527-530.
151. Robin George Manappallil. Acute Myelomonocytic Leukemia Presenting as Polyarthritits in Elderly [Text] / R.G. Manappallil, D. Prasan, N. Mampilly // Journal of Case Reports. – 2019. – N9. - P.120-122.

152. Sandip Barman. Aneurysmal Bone Cyst: An Uncommon Secondary Event in Calcaneal Chondroblastoma [Text] / S. Barman, P. Diwaker, D. Bansal // Journal of Clinical and Diagnostic Research. - 2016. - Vol-10(6). - P. 14-16.
153. Shaforostova I.I. Role of vascular endothelial growth factor as a tumour marker in osteosarcoma: a prospective study [Text] / I.I. Shaforostova, A.N. Remizov, G.V. Tereschenko // International Orthopaedics (SICOT). - 2012. - N36. - P. 2315-2321.
154. Som P. Curettage with cement augmentation of large bone defects in giant cell tumors with pathological fractures in lower-extremity long bones [Text] / P. Som // J Orthopaed Traumatol. - 2016. – N17. - P. 239247.
155. Stephane Cherix. Multiple non-ossifying fibromas as a cause of pathological femoral fracture in Jaffe-Campanacci syndrome [Text] / Stephane Cherix, Yann Bilde, Fabio Becce // BMC Musculoskeletal Disorders. - 2014. - 15. - P. 218.
156. Stacey E. Histology for Pathologists // Forth Edition. - 2012. -P. 85-100.
157. Strong D.P. Chondroblastoma of the femoral head: management and outcome [Text] / D.P. Strong., R.J. Grimer S.R. Carter // International Orthopaedics (SICOT). - 2010. - N34. - P. 413-417.
158. Stewart M. Lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis receiving methotrexate treatment: successful treatment with rituximab [Text] / M. Stewart, V. Malkovska, J. Krishnan // Ann Rheum Dis. – 2001. – N60(9). –P.892-893.
159. Sung Tae Seo. Pediatric aggressive giant cell granuloma of nasal cavity [Text] / S.T. Seo, K.R. Kwon, K.S. Rha // Int J Surg Case Rep. - 2015. - N16. - P. 67-70.
160. Sugandha. Chronic neutrophilic leukemia presenting as secondary gout: Report of a rare myeloproliferative disorder [Text] / Sugandha, Naveen Kakkar, M Joseph John // Indian J. Cancer. – 2020. - N57(2). – P.201-204.
161. Tabone Marie-Dominique. Bone Mineral Density Evolution and Its Determinants in Long-term Survivors of Childhood Acute Leukemia [Text] / Tabone, Marie-Dominique; Kolta, Sami Auquier // HemaSphere. – 2021. – Vol.5, Issue 2. – e518.

162. T cell leukemia presenting as chronic polyarthritis [Text] / R.M. van Soesbergen [et al.] // *Arthritis Rheumatology*. – 1982. - N25(1). – P.87-91.
163. Ulanova A.S. The lesion of the osteo-articular system in the onset of acute leukemia in childhood. [Text] / A.S. Ulanova, N.A. Grigoryeva, I.A. Turabov, M.Yu. Rykov // *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. - 2020. – N65.(5). – P. 87–92.
164. URMC Finds Leukemia Cells Are “Bad to the Bone” // <https://www.urmc.rochester.edu/news/story/urmc-finds-leukemia-cells-are-bad-to-the-bone>. -2022.
165. Umberto G. Myeloma: Lytic Bone Lesions of the Skull [Text] / U.G. Rossi, A.M. Ierardi, M. Cariati // *Acta Neurol Taiwan*. – 2021. - N30(2). – P.81-82.
166. Vipin Sharma. Giant cell tumor of bone in skeletally immature patients - a clinical perspective [Text] / Vipin Sharma, Seema Sharma, A. Kewal // *Journal of Orthopaedic Case Reports*. - 2015. - N5(4). - P. 57-60.
167. Xin Li. The relation of tumor necrosis and survival in patients with osteosarcoma [Text] / Xin Li, Adedayo O. Ashana // *International Orthopaedics (SICOT)*. - 2011. - N35. - P. 1847-1853.
168. Yasuyuki Shimada. Mental foramen in panoramic radiography can be a reference for discrimination of punched-out lesions in the mandible in patients with symptomatic multiple myeloma: A cross-sectional study [Text] / Yasuyuki Shimada, Yuki Shiko, Fumihiko Nakamura // *Glob Health Med*. – 2022. – V.30, N 4(3). – P.186-191.
169. Yates J.W. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status [Text] / J.W. Yates, B. Chalmer, F.P. McKegney // *Cancer*. – 1980. - N45(8). – P.2220–2224.
170. Yonsei. The Risk of Malignancy in Korean Patients with Rheumatoid [Text] / Yonsei // *Arthritis Med J*. – 2019. - N60(2). – P.223–229.
171. Yuki Kojima. A case of mandibular osteomyelitis in a patient with chronic myelomonocytic leukaemia [Text] / Y. Kojima, T. Ishigami, M.Akiba // *Journal of Surgical Case Reports*. – 2016. - N8. - rjw149.

172. Zavaroni I. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia [Text] / I. Zavaroni, S. Mazza, M. Fantuzzi // J. Intern. Med. - 2010.- Vol. 233, №3. - P. 25-30.
173. Zhou J. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses [Text] / J. Zhou, X. Ma, T. Wang // Osteoporos Int. – 2016. - N27(11). – P.3289–300.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах ВАК при Президенте РТ

[1-А] Камолова Г.Н. Трудности диагностики вторичной артропатии и основных клинических синдромов миеломной болезни [Текст] / Г.Н. Камолова, Н.И. Мустафакулова // Журнал «Вестник Авиценны». – 2018. – Т.20, №4. - С. 351- 356.

[2-А] Камолова Г.Н. Коморбидный статус и негативно влияющие факторы на течение миеломной болезни в зависимости от сезона года в Республике Таджикистан [Текст] / Г.Н. Камолова, Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мирзокаримова, СН Абдуллаева, Ш.К. Холова // «Вестник академии медицинских наук Таджикистана». – 2019. - Том IX, №4. - С. 387-393.

[3-А] Камолова Г.Н. Прогностическое значение клинико-рентгенологических показателей костно-суставных поражений у пациентов с лейкоемией [Текст] / Г.Н. Камолова, Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мирзокаримова, СН Абдуллаева, Ш.К. Холова / Паёми Академияи илмҳои тибби Тоҷикистон. – 2019. - Ҷилди IX, №3. - С. 262-269.

[4-А] Камолова Г.Н. Принципы ведения, терапии и профилактики различных форм лейкоемий при беременности [Текст] / Г.Н. Камолова, Н.И. Мустафакулова Дж.М. Хасанов / «Вестник академии медицинских наук Таджикистана». - 2021. - Том XI, №1. - С. 93-98.

[5-А] Камолова Г.Н. Дифференциально-диагностические критерии костно-суставных поражений при лейкомиях [Текст] / Г.Н. Камолова // «Медицинский вестник национальной академии наук Таджикистана». - 2022. - Том XII, №1 (41). - С. 68-75.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[6-А] Камолова Г.Н. Клинико-гематологические и рентгенологические особенности лейкоемического поражения костно-суставной системы [Текст] / Г.Н. Камолова, Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мустафакулова // Материалы 64 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан. – Душанбе. - 2016. – С. 74-75.

[7-А] Камолова Г.Н. Прогнозирование течения лейкемии в условиях жаркого климата Республики Таджикистан [Текст] / Г.Н. Камолова, Н.С. Мустафакулова, Т.И. Кароматова, Т.И. Меликова // Материалы 64 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан. – Душанбе. - 2016. – С. 75-76.

[8-А] Камолова Г.Н. Влияние сезона года на развитие кардиоваскулярных осложнений у пациентов с лейкемией в условиях Республики Таджикистан [Текст] / Г.Н. Камолова, Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мустафакулова, Т.И. Кароматова / Евразийский союз учёных ЕСУ // Ежемесячный научный журнал. – Москва - 2016. - № 5 (26). – С. 53-57.

[9-А] Камолова Г.Н. Влияние гиперурикемии на течение и прогноз хронического миелолейкоза [Текст] / Г.Н. Камолова, Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мустафакулова, Т.И. Кароматова // Сборник научных статей 65 годичной международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино. - 2017. - Том. 2. - С. 182-184.

[10-А] Камолова Г.Н. Прогностическое значение конституционально-морфологических факторов в течении острого лимфобластного лейкоза [Текст]

/ Г.Н. Камолова, Н.И. Мустафакулова, Т.И. Кароматова, Н.С. Мустафакулова // Сборник научных статей 65 годичной международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – 2017. - Том 2. - С. 94-95.

[11-А] Камолова Г.Н. Психовегетативные и неврологические нарушения у пациентов с острой лейкемией [Текст] / Г.Н. Камолова, Н.И. Мустафакулова Т.И. Кароматова, Н.С. Мирзокаримова // Труды региональной конференции «Инновация и актуальные вопросы неврологии» I-го съезда неврологов Республики Таджикистан. – 2018. - С. 355-361.

[12-А] Камолова Г.Н. Синдром лизиса опухоли и гиперуремической артропатии у пациентов с острым миелоидным лейкеозом [Текст] / Г.Н. Камолова, Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мирзокаримова // Материалы 66-годич. научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе. - 2018. - С.503-503.

[13-А] Камолова Г.Н. Клинические и рентгенологические проявления поражения костей при миеломной болезни [Текст] / Г.Н. Камолова, Н.С. Мирзокаримова // Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». – Душанбе, 2018. – Т.1. – С. 43.

[14-А] Камолова Г.Н. Вторичная гиперуремия и артропатия при хроническом миелолейкозе [Текст] / Г.Н. Камолова, Н.С. Мирзокаримова, Т.И. Кароматова // Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». – Душанбе. - 2018. - Том 1. – С. 43-44.

[15-А] Камолова Г.Н. Рентгенологические особенности поражения костно-суставной системы при лейкемии [Текст] / Г.Н. Камолова, Н.С. Мирзокаримова, Т.И. Кароматова // Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». – Душанбе. - 2018. -

Том 1. – С. 44.

[16-А] Камолова Г.Н. Возможности прогнозирования течения кардио и вторичных артропатий у пациентов с лейкемии на фоне синдрома лизиса опухоли [Текст] / Г.Н. Камолова, С.Н. Абдуллаева, Н.И. Мустафакулова // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов и содружества независимых государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Душанбе. - 2019. – С. 267

[17-А] Камолова Г.Н. Прогностическая значимость кожного процесса и костносуставных поражений при лейкемии [Текст] / Г.Н. Камолова, С.Н. Абдуллаева, Н.С. Мирзокаримова // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». – Душанбе. - 2019. – С. 47.

[18-А] Камолова Г.Н. Состояние кардиоренальной и опорно-двигательной системы у пациентов с миеломной болезнью (случай из практики) [Текст] / Г.Н. Камолова, Н.И. Мустафакулова, С.Н. Абдуллаева, Ш.К. Холова // Материалы международной научно-практической конференции (67-й годичной), посвященной 80-летию ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – Душанбе. - 2019. - Том II. – С. 129-131.

[19-А] Камолова Г.Н. Кардиоренальные и психоневрологические нарушения у пациентов с множественной миеломой в зависимости от стадии заболевания [Текст] / Г.Н. Камолова, Н.И. Мустафакулова, С.Н. Абдуллаева / Материалы международной научно-практической конференции (67-й годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – Душанбе. - 2019, – С. 9-10.

[20-А] Камолова Г.Н. Прогностическая значимость кожного процесса и костно-суставных поражений при лейкемии [Текст] / Г.Н. Камолова, С.Н. Абдуллаева, Н.С. Мирзокаримова // Материалы XIV международной научно-

практической конференции молодых учёных и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – Душанбе. - 2019. – С. 47.

[21-А] Камолова Г.Н. Особенности клинического течения и состояние гуморального иммунитета у пациентов с лейкемией, ассоциированной с гельминтной инвазией [Текст] / Г.Н. Камолова, Н.И. Мустафакулова, С.Н. Абдуллаева // Материалы международной научно-практической конференции (67-й годичной), посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – Душанбе. - 2020. - Том I. – С. 17-19.

[22-А] Камолова Г.Н. Атипичное течение множественной миеломы [Текст] / С.Н. Абдуллаева, Н.С. Мирзокаримова, Г.Н. Камолова / Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки. – Душанбе. - 2020. – С.9.

[23-А] Камолова Г.Н. Тлеющая множественная миелома [Текст] / Г.Н. Камолова, С.Н. Абдуллаева, Н.С. Мирзокаримова / Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки. – Душанбе. - 2020. – С.9-10.

[24-А] Камолова Г.Н. Ошибки в диагностике и в лечении множественной миеломы [Текст] / Г.Н. Камолова, С.Н. Абдуллаева, Н.С. Мирзокаримова / Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки. – Душанбе. - 2020. – С. 16.

[25-А] Камолова Г.Н. Состояние психоэмоционального и вегетативного фона у пациентов с лейкемией в условиях жаркого климата РТ [Текст] / Г.Н. Камолова, Т.И. Кароматова, Н.С. Мирзокаримова // Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки. – Душанбе. - 2020. – С 44-45.

[26-А] Камолова Г.Н. Особенности течения гепаторенального синдрома у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом в зависимости от возрастного аспекта [Текст] / Г.Н. Камолова, Ходжа Тодж Мухаммад, С. С. Мустфакулов / Современные проблемы и перспективные направления

инновационного развития науки, – Душанбе. - 2020. – С.93.

[27-А] Камолова Г.Н. Множественная миелома в молодом возрасте [Текст] / Г.Н. Камолова Н.С. Мирзокаримова, С.Н. Абдуллаева // 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.

[28-А] Камолова Г.Н. Вторичная артропатия и кардионеврологические осложнения при хроническом миелолейкозе [Текст] / Материалы международной научно-практической конференции (69-й годичной), посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021). – Душанбе. - 2021. – С. 339-340.

[29-А] Камолова Г.Н. Атипичное течение множественной миеломы [Текст] / Г.Н. Камолова С.Н. Абдуллаева, Н.С. Мирзокаримова // Материалы XVI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: «Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решения». – Душанбе. - 2021. - С. 368.