Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО

Кафедра внутренних болезней №1

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ**

**ДЛЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ № 33**

**к внеаудиторной (самостоятельной) работе**

**по дисциплине «Факультетская терапия, профессиональные болезни»**

**для специальности**  **060101.65** – Лечебное дело (очная форма обучения)

**ТЕМА**: **«**Острые лейкозы**»**

 Утверждены на кафедральном заседании

протокол № \_ от « \_» 2014 г.

протокол № \_ от «\_ » 2014 г.

Заведующий кафедрой внутренних болезней №2 с курсом ПО

д.м.н., проф. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Демко И.В.

Заведующий кафедрой внутренних болезней №1

д.м.н., проф. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Никулина С.Ю.

 Составитель :

к.м.н. , доц. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Кузнецова Е.Ю.

Красноярск

2014

1. **Тема: «**Острые лейкозы**»**
2. **Формы работы:**
	* + 1. - Подготовка к практическим занятиям.
			2. - Подготовка материалов по НИРС.
	1. **3. Перечень вопросов для самоподготовки по теме практического занятия:**

1. Может ли ОЛ протекать бессимптомно и обнаруживаться при случайном исследовании крови?

2. Могут ли при остром лейкозе отсутствовать бластные клетки в периферической крови?

3. Может ли быть первичная цитопения у больных ОЛ, не получавших цитостатическую терапию?

4. Переходит ли острый лейкоз в хронический?

5. Какие осложнения приводят к смерти больных острым лейкозом?

6. Перечислите основные клинические синдромы острого лейкоза.

7. Напишите анализ крови больного острым лейкозом.

8. Перечислите причины развития геморрагического синдрома приостром лейкозе.

9. Перечислите основные причины развития анемии при остром лейкозе.

10. Какие поражения нервной системы встречаются при остром лейкозе?

11. Перечислите основные проявления нейролейкемии.

12. Какие исследования подтверждают нейролейкемию?

13. Назовите основные виды лечения и профилактики нейролейкемии.

14. Какие заболевания по началу симулируют острый лейкоз?

15. Перечислите состояния и заболевания, которые могут бытьподозрительны на острый лейкоз и требуют динамического исследования крови.

16. Какие мероприятия необходимо проводить при возникновении инфекционных осложнений у больных острым лейкозом?

17. Перечислите критерии полной клинико-гематологической ремиссии при ОЛ.

18. Перечислите основные принципы полихимиотерапии острого лейкоза.

19. Перечислите препараты схемы «7+3», дозу, частоту и способ введения.

20. Мероприятия при диспансерном наблюдении за больными острым лейкозом.

**Знать:** студент должен знать этиологию, клинические синдромы ОЛ, методы обследования, провести дифференциальный диагноз с другими лейкозами и апластической анемией, иметь представление о современных методах диагностики и терапии острых лейкозов, знать механизм действия различных групп лекарств.

* 1. **Уметь:** разбираться в диагностике и лечении ОЛ
	2. **Владеть:** всеми методами диагностики ОЛ (клинический анализ крови, данные миелограммы, данные цитохимического генетического, иммунохимического исследований), принципами лечения ОЛ, пальпацией лимфоузлов, пальпацией и перкуссией селезенки.

**4. Самоконтроль по тестовым заданиям данной темы.**

1. ОСНОВНЫМ ЦИТОХИМИЧЕСКИМ МАРКЕРОМ ОСТОРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА ЯВЛЯЕТСЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ НА:

 1) миелопероксидазу

 2) ß-глюкуронидазу

 3) АТФазу

 4) кислую фосфатазу

 5) тирозинкиназу

Правильный ответ: 1.

2. ДЛЯ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА ХАРАКТЕРНО НАЛИЧИЕ:

 1) транслокации 15; 17

 2) транслокации 8; 21

 3) инверсии 16

 4) филадельфийской хромосомы

 5) инверсии 6

Правильный ответ: 1.

3. ИОНИЗИРУЮЩАЯ РАДИАЦИЯ ИМЕЕТ ОСНОВНОЕ ПРИЧИННОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ:

 1) хроническом лимфолейкозе

 2) лимфосаркоме

 3) лимфогранулематозе

 4) остром миелобластном лейкозе

 5) множественной миеломе

Правильный ответ: 4.

4. ОСНОВНЫМ ЦИТОЛОГИЧЕСКИМ ПРИЗНАКОМ БЛАСТА ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ ЯВЛЯЕТСЯ:

 1) неправильная форма клетки

 2) многоядерность

 3) уменьшение количества нуклеол в ядре

 4) нежно-сетчатая структура ядра

 5) малые размеры

Правильный ответ: 4.

5. ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ НЕОБХОДИМО ВЫПОЛНИТЬ:

 1) биопсию лимфоузла

 2) стернальную пункцию

 3) пункцию селезёнки

 4) определение числа ретикулоцитов

 5) развернутый анализ крови

Правильный ответ: 2.

6. ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ ПРОВОДИТСЯ ПРИ:

 1) остром лимфобластном лейкозе

 2) лимфосаркоме

 3) гематосаркоме

 4) гистиоцитозе Х

 5) остром миелобластном лейкозе

Правильный ответ: 1.

7. В ПЕРВУЮ ФАЗУ ИНДУКЦИИ РЕМИССИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА ВЗРОСЛЫХ «СТАНДАРТНОЙ» ГРУППЫ РИСКА ИЗ ЦИТОСТАТИКОВ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНА СЛЕДУЮЩАЯ КОМБИНАЦИЯ:

 1) преднизолон + винкристин + рубомицин + L-аспарагиназа

 2) преднизолон + винкристин + цитозар

 3) преднизолон + метотрексат + 6-меркаптопурин

 4) преднизолон + эндоксан

 5) преднизолон + циклофосфан + метотрексат

Правильный ответ: 1.

8. СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ ПРИМЕНЯЮТ:

 1) в индукции ремиссии острого лимфобластного лейкоза

 2) в поддерживающей терапии ремиссии острого лимфобластного лейкоза

 3) в индукции ремиссии острого миелобластного лейкоза

 4) в индукции миеломонобластного лейкоза

 5) в поддержании ремиссии миелобластного лейкоза

Правильный ответ: 1.

9. ТРАНСПЛПНТАЦИЯ КОСТОНОГО МОЗГА ПРИМЕНЯЕТСЯ:

 1) в фазе индукции ремиссии острых миелоидных лейкозов

 2) во время первого рецидива острого лимфобластного лейкоза у детей

 3) в ремиссии после первой атаки острого миелоидного лейкоза (1-я ремиссия)

 4) в фазе консолидации ремиссии острых миелоидных лейкозов

 5) в поддержании ремиссии острых лимфобластных лейкозов

Правильный ответ: 3.

10. ДИАГНОСТИКА ВАРИАНТОВ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ ОСНОВАНА НА:

 1) цитохимической характеристике бластов и их иммунофенотипирования

 2) анамнестических данных

 3) характерных морфологических особенностях бластов при обычной световой микроскопии

 4) ответе на проводимую терапию

 5) на быстроте дистижения ремиссии

Правильный ответ: 1.

11. НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫМИ ПРОГНОСТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ ДЛЯ ОТНОСИТЕЛЬНО БЛАГОПРИЯТНОГО ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ ЯВЛЯЮТСЯ:

 1) вариант М3 (острый промиелоцитарный лейкоз) в возрасте до 60 лет

 2) исходный уровень лейкоцитов менее 50 тыс.

 3) высокий индекс метки, наличие в бластах палочек Ауэра

 4) инверсия 16 хромосомы

 5) хромосомная аномалия t(9;22)

Правильный ответ: 1.

12. ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ ВКЛЮЧАЕТ В СЕБЯ:

 1) индукцию ремиссии, консолидацию и поддержание достигнутой ремиссии

 2) индукцию и консолидацию ремиссии без поддерживающей терапии, но с пересадкой стволовых клеток

 3) прерывистую поддерживающую терапию у пожилых больных

 4) монотерапию с переливанием донорских лимфоцитов

 5) полихимиотерапия до достижения ремисси

Правильный ответ: 1.

13. В КАЧЕСТВЕ ИНДУКЦИОННЫХ КУРСОВ ПРИ ОСТРЫХ НЕЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗАХ ИСПОЛЬЗУЮТ ЦИТОЗАР В СОЧЕТАНИИ С:

 1) даунорубицином

 2) хлорбутином

 3) доксарубицином

 4) преднизолоном

 5) L-аспирогеназой

Правильный ответ: 1.

14. НАИБОЛЕЕ РАЦИОНАЛЬНЫМ СОЧЕТАНИЕМ ЦИТОСТАТИКОВ ДЛЯ ИНТРОЛЮБМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЯВЛЯЕТСЯ:

 1) метотрексат + преднизолон

 2) цитозар + метотрексат

 3) пури-нетол + метотрексат

 4) метотрексат + цитозар + преднизолон

 5) цитозар + пури-нетол

Правильный ответ: 4.

15. ДВС-СИНДРОМ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЕТСЯ:

 1) при М1

 2)при М2

 3) при М3

 4) при М4

 5)при М5

Правильный ответ:3 .

**5. Самоконтроль по ситуационным задачам.**

**Задача №1**

Больной, 28 лет, поступил в гематологическое отделение с жалобами на общую слабость, Кровоточивость из носа, десен, появление множественных подкожных кровоизлияний на теле. В анализе крови: Нв 100г/л, эр. 3,0, лейк. 5,0, тр. 4,0, п1%, с14%, бласты 85%.

1. Какое исследование необходимо для верификации диагноза?
2. Какими исследованиями можно уточнить вариант заболевания?
3. Техника проведения стернальной пункции.
4. На чем основано иммунофенотипирование лейкозов?
5. Поставьте диагноз

**Задача №2**

В стационаре находится больной, 20 лет, которого беспокоит головная боль, общая слабость, носовые кровотечения. Болен недавно, не лечился. При осмотре: очень бледен, изо рта гнилостный запах. Десна разрыхлены, кровоточат. При осмотре зева гипертрофия миндалин, на слизистой щек и твердого неба кровоизлияния и некрозы. Температура тела 38,6°. Пальпируются небольшие периферические лимфоузлы. В анализе крови Нв 50г/л, эритроциты 1,67, тромбоциты единичные в препарате, лейкоциты 122,0, СОЭ 75мм/ч, п/я 1%, с/я 4%, бласты 56%.

1. Выделите ведущие синдромы.

2. Сформулируйте диагноз

3. Назначьте дообследование.

4. Что не типично в гемограмме?

5. Назначьте терапию

**Задача №3**

Больной, 18 лет, в течение года периодически лечится по поводу острого лимфобластного лейкоза по Берлинскому протоколу. В настоящее время госпитализирован с первым рецидивом. Проведено лечение по схеме RACOP (дважды). В анализах крови явления цитостатической цитопении. День назад появились острые боли в животе, повысилась температура до 39 С, вздулся живот, перестали отходить газы, живот напряжен. При осмотре: живот резко болезнен по всей поверхности, напряжен, есть симптомы раздражения брюшины. В анализе крови: гемоглобин 52 г/л; лейкоциты 1,0 х 109; тромбоциты единичные в препарате СОЭ 80 мм. В формуле 20% бластов 75% лимфоцитов; 5% сегментоядерных нейтрофилов.

1. Какая патология возникла у больного?
2. Чем обусловлена возникшее осложнение у больного?

3. Какие исследования нужно провести для уточнения диагноза?

4. С чем провести дифференциальную диагностику?

5. Как помочь больному?

**Задача № 4**

 У больного, 19 лет, страдающего острым лимфобластным лейкозом в период ремиссии внезапно появились сильные головные боли, тошнота, рвота. Температура 37,6. Явных признаков инфекционного заболевания нет. Госпитализирован в гематологию.

1.Что могло возникнуть у больного?

2. Как уточнить характер осложнения?

3. Каков механизм этого осложнения?

4. Как лечить после уточнения диагноза?

5. Какие лекарственные средства применяются при этом осложнении?

**Задача № 5.**

 20-летний больной, страдающий острым лимфобластным лейкозом, находится в ремиссии уже 36 месяцев, постоянно получает полихимиотерапию (схемы в стационаре и поддерживающие цитостатики амбулаторно). В последние дни стал отмечать слабость, по вечерам субфебрилитет. При контроле анализа крови у гематолога обнаружена ускоренная СОЭ и легкая тромбоцитопения.

1. Что могло возникнуть у больного?

2. Как уточнить характер этого?

3. Каковы критерии диагностики этого осложнения?

4. Какова дальнейшая тактика?

5. Возможные причины этого осложнения?

**Ответы к ситуационным задачам:**

**Задача №1**

1. Стернальная пункция.
2. Цитохимическое исследование костного мозга, иммунофенотипирование , цитогенетическое исследование костного мозга.
3. Иглой Кассирского на уровне 3-4 межреберья строго перпендикулярно проводится пункция грудины, извлекается мандрен, надевается на иглу шприц, натягивается капля костного мозга, делаются мазки на предметных стеклах.
4. На обнаружении определенных CD-антигенов вокруг клетки.
5. Острый лейкоз.

**Задача №2**

1. Анемический, геморрагический, язвенно-некротический, гиперпластический
2. Острый лейкоз, первая атака (морфологический вариант не известен)
3. Стернальная пункция с проведением цитохимических реакций с бластами для определения варианта гемобластоза
4. Гиперлейкоцитоз
5. Лечение в зависимости от варианта острого лейкоза. При лимфобластном – схема Хельцнера (Берлинский протокол), при миелобластном – схема «7+3» (цитозар100мг/м² х 2 раза в день в/в кап. в течение 7 дней, даунорубицин 60 мг/м² в/в струйно 1 раз в день в течение первых 3-х дней). До ПХТ для подавления лейкоцитоза монотерапия гидреа.

**Задача №3**

* 1. У больного картина «острого живота».
	2. Картина «острого живота» в данном случае может быть обусловлена прободением язв желудка или кишечника (цитостатические язвы), кровотечением
	3. Пассаж бария по кишечнику, определение воздушного серпа под диафрагмой, чаши Клойбера; показатели красной крови в динамике, гематокрит; кал на скрытую кровь.
	4. С кишечной непроходимостью, геморрагическим поражением слизистой желудка и кишечника.

 5. Наблюдение хирурга, операция по показаниям (хотя есть такое понятие - биологически оправданное невмешательство).

**Задача №4**

1. Более вероятно, у больного возникла нейролейкемия.

2. Для уточнения этого необходимо проверить симптомы Кернига, ригидность затылочных мышц; позвать на консультацию невропатолога, сделать эндолюмбальную пункцию и исследовать ее на наличие бластов.

3. Нейролейкоз возникает при поражении оболочек головного или спинного мозга, или в связи с развитием очагов экстрамедуллярного кроветворения в коре головного мозга.

4. После уточнения диагноза начать лечить нейролейкемию введением эндолюмбально цитостатиков

5. Цитозар, метотрексат, преднизолон

**Задача №5**

1. Более вероятно, у больного возник первый поздний рецидив острого лейкоза.

2. Необходим полный анализ крови и стернальная пункция

3. При рецидиве в пунктате костного мозга количество бластов превысит 5%

4. При рецидиве предстоит госпитализация в гематологическое отделение и смена тактики ведения больного (подбор других более действенных цитостатиков).

5. Не получилось полной эрадикации бластных клеток

1. **Перечень практических умений по изучаемой теме.**

Иметь навыки сбора анамнеза, физикального обследования больных с ОЛ. Уметь дать оценкутипичных и атипичных гематологических показателей при ОЛ (гемограммы, миелограммы), уметь диагностировать на основании клинических и лабораторных исследований ОЛ, попытаться выявить причину лейкоза, а так же назначить лечение.

**7. Рекомендации по выполнению НИРС.**

 1. Дифференциальная диагностика острого лейкоза и апластической анемии

 2. Цитостатическая болезнь

 3. Современные принципы лечения острого лейкоза

 4. Клиническая и лабораторная диагностика нейролейкемии, лечение нейролейкемии

 5. Трансплантация костного мозга

6. Миелотоксический агранулоцитоз

**8. Рекомендованная литература по теме занятия**

**-обязательная**

1. Внутренние болезни : учебник : в 2 т. / ред. Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, А. И. Мартынов. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - Т. 1. - 672 с.

2. Внутренние болезни : учебник : в 2 т. / ред. Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, А. И. Мартынов. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - Т. 2. - 592 с.

3.Формулировка клинического диагноза (внутренние болезни, хирургические болезни, акушерство, гинекология) : метод. рекомендации для самостоят. работы студентов 4-6 курсов, обучающихся по специальности 060101 - Лечебное дело / сост. И. В. Демко, Д. Б. Дробот, О. В. Первова [и др.] ; ред. И. В. Демко ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2014. - 29 с.

4. Лекарственные средства : (сб. рецептов, изучаемых на циклах внутренние болезни, профпатология, эндокринология, хирургические болезни, акушерство и гинекология для самостоят. работы студентов 4-6 курсов, обучающихся по специальности 060101 - Лечебное дело): метод. пособие / сост. И. В. Демко, С. Ю. Никулина, И. И. Черкашина [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2014. - 118 с.

 **- дополнительная**

1. Атлас гематологии.Андерсон Ш/под ред. В.П.Сапрыкина; пер.с англ. И.А. Поповой
2. Дополнительные методы обследования больного в терапевтической практике (в 2-х Ч.): учебное пособие для студентов / Поликарпов Л.С., Балашова Е.В., Карпухина Е.О. и др.- Красноярск: тип.КрасГМУ, 2011.-
3. Внутренние болезни. 333 тестовые задачи и комментарии к ним: учеб.пособие/ В.И.Маколкин, В.А.Сулимов, С.И.Овчаренко.- .- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.-

 **- электронные ресурсы**

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";

2. ЭБС Консультант студента;

3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;

4. ЭНБ eLibrary