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**

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

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

 **К КЛИНИЧЕСКОМУ ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗАНЯТИЮ № 33**

**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. Занятие № 33**

**Тема: «**Острые лейкозы**»**

**2. Форма организации занятия:** клиническое практическое занятие.

**3. Значение изучения темы**

Диагностика ОЛ требует большого внимания. Для познания этого необходимо научить студентов разбираться в клинических и гематологических проявлениях наиболее часто встречающихся острого лимфо- и миелобластного лейкозов. За последние годы внедрены новые высокотехничные методы диагностики и лечения ОЛ – цитогенетические исследования клеток крови и костного мозга, иммунофенотипирование; программное лечение больных ОЛ по современным национальным и международным протоколам. При изучении проблемы необходимо обратить внимание студентов на то, что лейкозы являются опухолевыми заболеваниями системы крови, и поэтому студент не должен забывать о деонтологии у этих больных .

 **4. Цели обучения:**

- **общая цель**: обучающийся должен обладать следующими компетенциями: ОК-1,ОК-8, ПК-3,ПК-5, ПК-6, ПК-12, ПК-16, ПК-17, ПК-20, ПК-22.

-**учебная цель**:

**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.

**5. План изучения темы:**

**5.1. Контроль исходного уровня знаний.**

**Тестовые задания по теме :**

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

 1) миелопероксидазу

 2) ß-глюкуронидазу

 3) АТФазу

 4) кислую фосфатазу

 5) тирозинкиназу

2. ДЛЯ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА ХАРАКТЕРНО НАЛИЧИЕ:

 1) транслокации 15; 17

 2) транслокации 8; 21

 3) инверсии 16

 4) филадельфийской хромосомы

 5) инверсии 6

3. ИОНИЗИРУЮЩАЯ РАДИАЦИЯ ИМЕЕТ ОСНОВНОЕ ПРИЧИННОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ:

 1) хроническом лимфолейкозе

 2) лимфосаркоме

 3) лимфогранулематозе

 4) остром миелобластном лейкозе

 5) множественной миеломе

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

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

6. ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ ПРОВОДИТСЯ ПРИ:

 1) остром лимфобластном лейкозе

 2) лимфосаркоме

 3) гематосаркоме

 4) гистиоцитозе Х

 5) остром миелобластном лейкозе

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

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

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

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

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)

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

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

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

15. ДВС-СИНДРОМ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЕТСЯ:

 1) при М1

 2)при М2

 3) при М3

 4) при М4

 5)при М5

**5.2. Основные понятия и положения темы**

1. **Аннотация** :

**Цель** освоения темы **«**Дифференциальная диагностика и лечение острых лейкозов**»**

состоит в овладении знаниями принципов диагностики, лечения этого заболевания.

**Задачами** являются:

1. Обучение подходам к сбору жалоб, анамнеза, особенностям физикального осмотра больных с ОЛ.
2. Обучение выделению клинических синдромов при ОЛ.
3. Обучение интерпретации данных лабораторных и инструментальных методов диагностики ОЛ.
4. Обучение студентов принципам лечения ОЛ.
5. Обучение студентов оформлению медицинской документации (медицинской карты стационарного больного с ОЛ, выписного эпикриза и т.д.).
6. Формирование навыков изучения научной литературы и официальных статистических обзоров.

ОЛ – злокачественная опухоль крови, субстратом которой являются бластные клетки.

В патогенезе лейкозов мграет роль клоновая теория. Лейкозные клетки представляют собой клон – потомство одной мутировавшей клетки и несут в себе признаки первоначально мутировавшей клетки. В начвле эти мутациипроисходят на уровне полипотентной клетки-предшественницы( возможно стоволовой).

ОЛ 3% от всех злокачественных опухолей человека

Заболеваемость ОЛ 5 случаев на 100.000 населения в год.

75% всех случаев ОЛ диагнгостируется у взрослых.

У взрослых (после 40 лет) – 80% больных ОНЛЛ. Средний возраст 60-65 лет.

У детей 80-90% ОЛЛ. Средний возраст около 10 лет.

Развитие лейкоза – сложный, многоступенцатый и многофакторный механизм в основе которого лежат конкурентные взаимоотношения нормального и патологического кроветворения. Факторы способствующие развитию пролиферации опухолевого клона:

1. Отсутствие апоптоза в лейкозных клетках
2. Лейкозные клеткиспособны избыточно вырабатывать колониестимулирующий фактор, который сильнее действует на лейкозные клетки, чем на нормальные клетки-предшественники гемопоэза
3. Злокачественные клетки обладают способностью избирательно угнетатьдифференцировку нормальных клеток-предшественников через гуморальные ингибиторы
4. Опухолевый клон способен оказывать тормозящее влияние на кормальные клоны кроветворения

Считается, для того чтобы проявилась клиника ОЛ, необходимо чтобы образовалось 1012 (2кг) опухолевых клеток, а это длительное время от года до 10 лет, в среднем 2-4 года.

*Этиология ОЛ (лейкозогенные факторы):*

1. Ионизирующая радиация
2. Нейтроны
3. Ультрафиолет солнца
4. Химические мутагены (бензол, пары бензина, лаки, краски мебельные, пестициды, дефолианты, , фенолы, формальдегиды, поливинилжлориды, диоксины)
5. Лекарственные вещества(цитостатики, бутадион, левомицетин, делагил)
6. Вирусная теория. Вирус HTLV1
7. Наследственность. Некоторые авторы считают, что есть наследственная предрасположенность к ОЛ, лейкозогенные факторы реализуют эту предрасположенность.

*Классификация ОЛ:*

1. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)
2. Острый нелимфобластный лейкоз (ОНЛЛ)

Существует ФАБ-классификация, основанная на морфологических характеристиках бластов и иммунологическая классификация, основанная на иммунных характеристиках бластов (каждая клетка несет на своей поверхности бетки –АГ(CD).

*ФАБ-классификация для ОНЛЛ:*

Выделено 8 вариантов ОНЛЛ:

Мо - острый недифференцируемый ОЛ – все цитохимические реакции негативны.

М1 - острый миелобластный лейкоз без клеточной дифференцировки, относительно благоприятный.

М2 - острый миелобластный лейкоз с признаками вызревания клеток (один из самых благоприятных).

Мо, М1, М2 - варианты ОЛ встречаются в 50%.

М3 - острый промиелоцитарный лейкоз (в костном мозге более 3% аномальных промиелоцитов)(10%). (ДВС-синдром).

М4 - острый миеломонобластный лейкоз (25%), не благоприятный (в костном мозге миелобласты, промиелоциты, зрелые моноциты).

М5а - острый монобластный лейкоз незрелый ( в основном монобласты более 80%, а также созревающие промоноциты).

 б - острый монобластный зрелый (промоноциты более 80%, в остальном монобласты). М5а и М5б встречаются в 10%случаев. Плохой прогноз.

М6 - <5%-эритромиелоз (>50% кл. эритроидного ростка). Плохой прогноз.

М7 - <3%-среди всех ОМЛ – мегакариобластный ОЛ (>30% мегакариобластов). Плохой прогноз.

*Цитохимия для ОНЛЛ:*

1. Положительная реакция на миелопироксидазу (МП) (в цитоплазме миелобластов имеются красноватые включения- МП- это сильный противоинфекционный барьер, обладающий противомикробным, противовирусным, противогрибковым, противопротозойным действием).
2. Положительная реакция на липиды (с суданом черным).
3. Положительная реакция с альфа- нафтилэстеразой. Реакция характерна для М4,М5, М6,М7(+/-).
4. Положительная реакция с хлорацетатэстеразой. Характерна для М3,М4.
5. Положительная РАS- реакция на гликоген, распределяется гликоген диффузно вокруг ядра.

*ФАБ-классификация для ОЛЛ:*

1. Микролимфобластный ОЛ (лимфобласты 7-8 мкм, самый благоприятный в прогнозе).
2. Типичный ОЛ (промежуточное положение между 1 и 3, прогноз тот же).
3. Макролимфобластный ОЛ (лимфобласты огромные, с большим ядром, самый неблагоприятный в прогнозе).

*Цитохимия для ОЛЛ***:** положительная РАS-реакция на гликоген, в виде красноватых гранул вокруг ядра; реакции на миелопироксидазу, липиды отрицательны.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  **В-ОЛЛ**  | **Т-ОЛЛ**  | **М1-М3**  | **М4-М5**  | **М6-М7**  |
| Миелопероксидаза  | \_  | \_  | +/++  | +  | \_  |
| Судан черныйНа липиды  | \_  | \_  | +/++  | +  | \_  |
| Неспецифическая эстераза  | \_  | \_  | \_  | ++  | +(очаговая)  |
| ШИК-реакция  | +(глыбки)  | \_  | +  | +  | +(мелкие гранулы)  |
| Кислая фосфатаза  | \_  | +(очаговая)  | \_  | +(диффузная)  | +(очаговая)  |

*Иммунологическая классификация для ОЛЛ:*

1. В - клеточный ОЛ ( 75%).
	1. пре-пре В-ОЛ(10-15%), прогноз плохой.
	2. Common- вариант- самый благоприятный, в 90% встречается у детей; в 50% - у взрослых (СД10).
	3. пре В-ОЛЛ(10%) - относительно неблагоприятный прогноз.
	4. зрелый В-ОЛЛ(4%) - самый неблагоприятный прогноз.
2. Т- клеточный ОЛ (20%).
	1. пре- Т- ОЛ( 5%).
	2. промежуточный Т- ОЛ(5%).
	3. зрелый Т- ОЛ(10%).

Т- клеточный ОЛ благоприятнее, чем В- клеточный ОЛ.

Недифференцируемый (ни Т, ни В), (не выявляются АГ на поверхности клеток)(5%).

*Иммунофенотипирование ОЛ:*

Миелоидная линия: CD11, CD13, CD14 (особенно М4,М5), CD15, CD33, CD34, CD41, CD42, CD61(М7), гликофорин А(М6).

В-лимфоидная линия: TDT, CD10, CD19, CD20, цCD22, цСD79а.

Т-лимфоидная линия: TDT, CD2, цCD3, CD5, CD7.

У больных с ОЛЛ обнаружены хромосомные абберации более, чем у половины больных.

*Цитогенетика ОЛ:*

Наиболее характерные при ОЛЛ:

t (9,22) – крайне неблагоприятно

t (4,11) - крайне неблагоприятно

t (1,19) - сравнительно неблагоприятно

t (12,21), t(8,14), t(8,22), t(2,8), t(11,14), t(10,14)

У больных с ОНЛЛ хромосомные абберации обнаружены у 2/3 больных

Наиболее характерные при ОНЛЛ:

t (8,21) – М2, t (8,16) – М4, М5; del 20 – М6

t (15,17) – М3(благоприятно, изучен патогенез)

inv16 – М4 (благоприятно)

inv3 – М0,М4 (неблагоприятно)

*Клиника ОЛ:*

Выделено пять основных синдромов при ОЛ:

1. Анемический - прогрессирующая слабость, вялость, головокружение, утомляемость, одышка, сердцебиение при физической нагрузке ,бледность кожных покровов и слизистых.
2. Геморрагический - носовые, десневые кровотечения, экхимозы, петехии, «синяки».
3. Инфекционный - любые очаги инфекций (пневмония, бронхит, ангина).
4. Некротический - некрозы в полости рта, миндалин, в местах инъекций.
5. Гиперпластический - увеличение селезенки, печени, лимфоузлов, лейкемиды на коже, увеличение миндалин, яичек у мужчин, гиперплазия десен, языка. Наблюдается реже предыдущих синдромов.

*Периферическая кровь при ОЛ:*

Типичная гемограмма:

1. Панцитопенией (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), Характерна анемия гипорегенераторная, чаще нормохромная, иногда гиперхромная.
2. Появление бластов (1 - 99%).
3. Лейкемический провал (отсутствие созревающих гранулоцитов в лейкоцитарной формуле).

Атипичная гемограмма:

1. Лейкоцитоз (30, 50,100 тысяч лейкоцитов),
2. Отсутствие лейкемического провала (наличие созревающих гранулоцитов в лейкоцитарной формуле),

Отсутствие бластов (алейкемическая форма ОЛ) (20%).

*Миелограмма прри ОЛ (верификация диагноза):*

Для верификации ОЛ в костном мозге должно быть более 20% бластных клеток.

Соотношение белого и красного ростков 5:1; 10:1 (клеток белого ряда >50%), при нормальном соотношении белого и красного ростка 2:1, (3:1).

Также в костном мозге наблюдается снижение числа мегакариоцитов до 0-2 в поле зрения, при норме 4-5 в поле зрения.

*Стадии течения ОЛ:*

1. I атака ОЛ (при постановке диагноза острого лейкоза).
2. Ремиссия ОЛ. В костном мозге <5% бластов, в периферической крови нейтрофилов >1,5 тыс., тромбоцитов > 100 тыс., бластов быть не должно. Кроме того должны отсутствовать экстрамедулярные очаги кроветворения.
3. Выздоровление (ремиссия >2-х лет при ОЛЛ, и >3-х лет при ОМЛ).
4. Рецидив. В костном мозге появляется более 5% бластов (ранний, поздний).
5. Терминальная стадия (цитостатические средства не эффективны, опухолевый процесс прогрессирует, наблюдается полное угнетение красного и тромбоцитарного ростков кроветворения).

*Принципы лечения ОЛ:*

1. Полихимиотерапия (ПХТ). Принцип залпового удара, когда цитостатики из разных групп действуют на разные этапы деления клеток. Необходимо строгое соблюдение доз и сроков проведения курсов ПХТ. Обязателен расчет доз цитостатических средств строго в соответствии с площадью поверхности тела.
2. Программы ПХТ в зависимости от варианта ОЛ.
3. Дезинтоксикационная терапия.
4. Заместительная терапия (компоненты крови - эритроцитарная масса, тромбоцитарная масса, свежезамороженная плазма).
5. Антибактериальная терапия.
6. Трансплантация костного мозга (ТКМ).

*Этапы лечения ОЛ:*

1. Индукция (достижение) ремиссии.
2. Консолидация (закрепление) ремиссии.
3. Поддержание ремиссии.

*Лечение ОНЛЛ:*

Лечение проводится 4 курсами «7+3» (в индукцию и консолидацию ремиссии по 2 курса).

 В схему «7+3» входит цитазар 100мг/м² в сутки в/в капельно 2 раза в день в течение 7дней и рубомицин 45мг/м² в сутки в/в струйно в течение первых 3-х дней курса с перерывом 3-4 недели до выхода из агранулоцитоза.

 Затем проводится поддерживающая терапия в течение 3-х лет, та же схема «7+3» в стандартных дозах, 1 раз в полтора месяца.

*Лечение ОНЛЛ( «программа ОМЛ- 2010»):*

Индукция: 2 курса «7+3»

*1- курс:* Цитарабин 100мг/м² в/в в течение 30 минут 2 раза в сутки 7 дней, даунорубицин 60мг/м² в/в в течение 10 минут 1 раз в сутки ч/з 2 часа после введения цитарабина в 1-3 дни курса.

*2-курс:*  Цитарабин 200мг/м² в виде постоянной инфузии в течение 7 дней, Даунорубицин 60мг/м² 1 раз в сутки ч/з 2 часа после ведения цитарабина 1-3 дни курса.

Консолидация: 2 курса «7+3»

*1-курс:* Цитарабин 100м/м² в теч. 30 мин. 2 раза в сутки 7 дней, идарубицин 8мг/м² 1 раз в сутки в/в в теч. 10 мин. ч/з 2 часа после введения цитарабина 1-3 дни курса.

*2-курс:* Цитарабин 100мг/м² в/в в теч. 30 мин. 2 раза в сутки 7 дней, Митоксантрон 10мг/м² в/в в теч. 10 мин. 1 раз в сутки ч/з 2 часа после введения цитарабина 1-3 дни курса.

Поддерживающая терапия: 6 курсов «5+5»: цитарабин п/к 50мг/м² 2 раза в сутки1-5 дни, меркаптопурин внутрь 60мг/м² в сутки в 2 приема

*Программы полихимиотерапии, использующиеся при лечении рецидивов и резистентных форм ОНЛЛ:*

1. *Цитазар 7 дней в стандартныых дозах и новантрон 10-12мг/м² в/в 3 дня.*
2. *Цитазар 7 дней в стандартных дозах и алкорубицин 35мг/м² 3дня в/в.*
3. *Высокие дозы цитарабина и митоксантрона: цитарабин 3г/м² в/в 1 раз в сутки 1-5 дни., митоксантрон 80мг/м² в/в 3-ий день.*
4. *НАМ: Цитарабин 3г/м² в/в 2 раза в день 1-3 дни, митоксантрон 10мг/м² 1раз в день 3-5 дни.*
5. *HAI: Цитарабин 3г/м² в/в 2 раза в день 1-3 дни, идарубицин 12мг/м² в/в 1 раз в день 3-5 дни.*
6. *« 7+3+вепезид»*
7. *HAD (цитарабин 3000мг/м² 2 р. в день в/в кап. 1-3 день + даунорубицин 45мг/м² в/в короткая инфузия в 3-5 день)*
8. *Малые дозы цитарабина 20мг п/к 2 раза в сутки 1-28 дни. В поддерживающих курсах длительность лечения составляет 10-14 дней.*

*Лечение ОЛЛ:*

Применяется схема Хельцнера. Индукция ремиссии длится 56дней, состоит из 2-х фаз по 28 дней:

* + I фаза - винкристин, рубомицин, L-аспарагиназа, преднизолон.
	+ II фаза – циклофосфан, цитозар, 6-меркаптопурин.

Консолидация: ратирующие курсы RACOP, COAP и др.

Поддерживающая терапия – проведение реиндукционных курсов 1 раз в 3 месяца в течение 2-х лет.

 Схема «ОЛЛ 2009»: предфаза, индукция (2-е фазы), 6 курсов консолидации, 21 курс поддерживающей терапии в течение 2-х лет без перерывов.

*Программы ПХТ, используемые при лечении рецидивов и резистентных форм ОЛЛ:*

* 1. RACOP (7-дневный, 4-дневный): рубомицин, цитарабин, циклофосфан, винкристин, преднизолон.
	2. HiDexa: дексаметазон в высоких дозах (50мг/м² 7дней), винкристин, доксорубицин, L-аспарагиназа.
	3. FLAG-ida, HyperCVAD, HiDAC.
	4. Высокие дозы цитарабина и идарубицина.

*Профилактика нейролейкемии:*

Проводится при всех формах ОЛЛ и вариантах М4, М5 ОМЛ.

 Нейролейкемия - метастазирование бластных клеток в мозговую оболочку, вещество мозга, нервные стволы головного и спинного мозга. Клинически проявляется менингиальными симптомами (тошнота, рвота) и очаговыми симптомами. Но нейролейкемия - это прежде всего цитоз в спиномозговом пунктате (бластоз).

При ОЛЛ для профилактики нейролейкемии эндолюмбально вводятся метотрексат 15мг, цитозар 30мг, преднизолон 35мг. Профилактика нейролейкемии проводится в индукцию ремиссии (5 эндолюмбальных пункций).

При ОНЛ (М4, М5, и всех формах ОМЛ с лейкоцитозом свыше 50 тыс.) те же эндолюмбальные пункции перед каждым курсом «7+3» (т.е. 4 пункции).

*Осложнения цитостатической терапии:*

1. Цитостатическая болезнь - глубокая панцитопения .
2. Аплазия костного мозга.
3. Язвенная болезнь ЖКТ с тяжелыми желудочно-кишечными кровотечениями.
4. Кишечная энтеропатия.
5. Токсические гепатиты (L-аспарагиназа, циклофосфан, 6МП).
6. Тяжелые кардиомиопатии.
7. Инфекции.
8. Мутационные изменения.
9. Аспермия, аменорея.

*Промиелоцитарный вариант ОЛ (М3):*

t (15,17)-характерна для М3, эта транслокация приводит к образованию химерного гена PML/RARA, который вырабатывает белок, блокирующий, дифференцировку в гранулоцитарном ряду.

Эта транслокация встречается в 70% случаев М3 и является благоприятным прогностическим признаком.

М3 пока единственный вариант ОЛ при котором удалось разработать и с успехом применить патогенетическое лечение.

Почти в 80% достигается ремиссия и 5-и летняя выживаемость введением производных ретиноевой кислоты.

Препарат **АТRA (весаноид)** – активный метаболит витамина А - открывает рецепторы, запускающие дифференцировку гранулоцитарного ряда.

Лечение должно подкрепляться химиотерапией (схемы «7+3») .

*Трансплантация костного мозга:*

1. Аллогенная ТКМ (80% выздоровлений от ОЛ, 20% рецидивов в течение года)
2. Аутогенная ТКМ - менее эффективна: всего 20% выздоровлений, и 80% рецидивов в течение года

 АллоТКМ проводится в первую (ОМЛ) или во вторую ремиссию (ОЛЛ).

Таблицы, схемы, алгоритмы, посвященные современным мелодам диагностики и лечения ОЛ, набор гемограмм, миелограмм, цитогенетических исследований, иммунологических исследований, учебное пособие по написанию истории болезни, методичка по синдромам в гематологии, выписки лекарственных средств).

Набор гемограмм, миелограмм.

Тесты по пропедевтике внутренних болезней, таблицы по пропедевтики, учебное пособие по написанию истории болезни, методичка по синдромам в гематологии, выписки лекарственных средств).

 **5.3. Самостоятельная работа по теме:**

- курация больных;

- заполнение историй болезни;

- разбор курируемых больных.

**5.4. Итоговый контроль знаний:**

 - ответы на вопросы по теме занятия;

- решение ситуационных задач, тестовых заданий по теме.

**Контрольные вопросы по теме:**

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 при остром 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 быть подозрительны 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.

**Ситуационные задачи по теме:**

**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?

**6. Домашнее задание для уяснения темы занятия**

**7. Рекомендации по выполнению НИРС, в том числе список тем, предлагаемых кафедрой.**

 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