**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

**КАФЕДРА «ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ 2»**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

«**Обсуждено**» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  **«*Утверждено****» -*

на заседании кафедры\_\_\_\_\_\_\_ Председатель УМС

Прот.№\_\_\_от\_\_\_\_\_\_\_2021 г факультета\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Зав.каф. Садыкова А.А. **Т**урсунбаева А.Т.

План-разработка практического занятия №17

на тему: **Гемобластозы. Острые лейкозы: классификация, клиническая картина**

по дисциплине: **«Внутренние болезни 3»**

для студентов, обучающихся по специальности:

**(560000) Лечебное дело**

Составители: преподаватель Айтиева Ж.Т.

**Тема практического занятия:**

«**Гемобластозы. Острые лейкозы: классификация, клиническая картина»** (100мин)

**План занятия:**

* Определение острых лейкозов.
* Современные взгляды на этиологию и патогенез острых лейкозов.
* Современная классификация острых лейкозов.
* Клинические проявления острых лейкозов, периоды заболевания.

**Задачи:**

1. Формировать умения анализировать, активно использовать полученные знания и умения в профессиональной деятельности.

2. Формировать готовность и способность целесообразно действовать в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи в конкретных клинических ситуациях.

3. Формировать готовность и способность мобилизовать профессионально важные качества (толерантность, ответственность, способность работать в коллективе, стремление к саморазвитию), обеспечивающие продуктивность трудовой деятельности специалиста.

**Вид занятия:** практическая

**Цель практического занятия:**

1. Методическая цель – организовать и провести занятие в соответствии с требованиями рабочей программы с применением различных методов и способов обучения для достижения поставленных целей.
2. Учебная цель- должен знать современные взгляды на этиологию и патогенез, клинико-лабороторно-инструментальные диагностические критерии острых лейкозов.

- Формировать общие и профессиональные компетенции:

**Средства обучения и контроля:**

1. методическая разработка занятия

2. учебно-методическое пособие для самоподготовки студентов к занятию

3. дидактические средства контроля и тренажа:

1. тестовые задания;
2. ситуационные задачи с эталоном ответов;

**Формы контроля:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Форма контроля** | **Цель** |
| Индивидуальный устный | 1. выявить уровень теоретической подготовки, умения оперировать знаниями; 2. определить уровень логического, клинического мышления; 3. развивать речь |
| Индивидуальный письменный | * выявить уровень подготовленности всей группы и каждого студента в отдельности |
| Практический   * решение учебных заданий проблемного характера * выполнение практических действий, заданий | * выявить уровень самостоятельного мышления, умения анализировать явления, выделять главное * определить уровень клинического (профессионального) мышления; * проверить умение выполнения манипуляции, практического действия. |

**Междисциплинарные связи:**

|  |  |
| --- | --- |
| *Дисциплины и профессиональные модули* | *Тема* |
| 1. Общепрофессиональные дисциплины  - Нормальная анатомия  - Гистология  - Патологическая физиология  - Биохимия | * Анатомия печени и селезеки * Морфология клеток эритроидного ряда. * Кроветворение в норме, синтез гемоглобина, показатели гемо- и миелограммы в норме. * Системы антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов. |
| Диагностическая деятельность  - Пропедевтика внутренних болезней | * Методы обследования больных с патологией печени. * Дополнительные методы обследования пациентов с пневмонией. |
| Общепрофессиональные дисциплины  - Клиническая фармакология | * Фармакодинамика глюкокортикоидов, анаболических гормонов. |

**Внутридисциплинарные связи:**

* 1. Анемии
  2. Гембластозы

**Уровни усвоения: 2**,3

2. – репродуктивный (выполнение деятельности по образцу, инструкции или под руководством);

3. – продуктивный (планирование и самостоятельное выполнение деятельности, решение проблемных задач).

***После изучения темы занятия студент должен знать:***

1. Определение острых лейкозов.

2. Современные взгляды на этиологию и патогенез острых лейкозов.

3. Современная классификация острых лейкозов.

4. Клинические проявления острых лейкозов, периоды заболевания.

5. Диагностические критерии (клинические, лабораторно-морфологические) острых лейкозов.

6. Течение, исходы, осложнения острых лейкозов.

7. Принципы современной терапии, дифференцированная терапия в зависимости от варианта острого лейкоза,

симптоматическая терапия.

***После изучения темы занятия студент должен уметь:***

1. По клиническим и лабораторно-морфологическим критериям заподозрить у пациента острый лейкоз.

2. Обнаружив у больного диагностические критерии острого лейкоза, уметь установить нозологическую форму

(согласно современной классификации) и стадию острого лейкоза.

3. Очертить круг заболеваний для дифференциального диагноза в том числе с лейкемоидными реакциями.

4. Составить план обследования пациента с острым лейкозом.

5. Трактовать результаты общего анализа крови, показателей миелограммы в норме и при данной патологии.

6. Определить принципы лечения больного острым лейкозом в зависимости от формы и стадии заболевания.

**Карта компетенции:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Код и формулировка компетенций** | **Результаты обучения (ООП)** | **Результат обучения (дисциплины)** | **Результаты обучения (темы)** |
| **1** | **ПК-12** - способен анализировать закономерности функционирования отдельных органов и систем, использовать знания анатомо-физиологических особенностей; основные методики клинико-лабораторного обследования и оценки функционального состояния организма взрослого человека и детей, для современной диагностики заболеваний и патологических процессов.  **ПК-13** – способен выявлять у пациентов основные патологические симптомы и синдромы заболеваний, используя знания основ медико-биологических и клинических дисциплин, с учетом течения патологии по органам, системам организма в целом, анализировать закономерности функционирования органов и систем при различных заболеваниях и патологических процессах, использовать алгоритм постановки диагноза (осовного, сопутствующего, осложнений) с учетом мкб-10, выполнять основные диагностические мероприятия по выявлению неотложных и угрожающих жизни состояний  **ПК-15**  - способен назначать больным адекватное лечение в соответствии с диагнозом | **РО-5**  -Умеет обрабатывать, анализировать и интерпретировать характер патологического процесса и его клинические проявления посредством использования современных методов исследования.  **РО-8**  - Может анализировать и интерпретировать полученные данные и назначать адекватное лечение и оказать первичную врачебную помощь, принимать решения при возникновении неотложных и угрожающих жизни ситуациях  при неотложных и жизнеугрожающих состояниях детей и подростков. | **РОд- 1:**  **Знает и понимает**:  - проведение с прикрепленным населением профилактические мероприятия по предупреждению возникновения наиболее часто встречающихся заболеваний, осуществление общеоздоровительные мероприятия по формированию здорового образа жизни с учетом факторов риска, давать рекомендации по здоровому питанию (ПК-12);  **Умеет:**  **-** проводить с прикрепленным населением профилактические мероприятия по предупреждению возникновения наиболее часто встречающихся заболеваний (ПК-12),  **Владеет**:  - навыками осуществления общеоздоровительных мероприятий по формированию здорового образа жизни с учетом факторов риска, давать рекомендации по здоровому питанию (ПК-12);  **РОд-2:**  **Знает и понимает**:  - назначение больным с наиболее часто встречающимися терапевтическими заболеваниями у взрослого населения в амбулаторных условиях в соответствии с диагнозом (ПК-15).  **Умеет:**  - назначать больным с наиболее часто встречающимися терапевтическими заболеваниями у взрослого населения в амбулаторных условиях в соответствии с диагнозом (ПК-15).  **Владеет**:  - методами назначения больным с наиболее часто встречающимися терапевтическими заболеваниями у взрослого населения в амбулаторных условиях в соответствии с диагнозом (ПК-15).я | **РОт:** Умеет выявлять симптомы пневмосклероза на основании объективного обследования (осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация легких).Умеет  выявлять признаки перечисленных заболеваний в анализе крови и мокроты. Умеет выявлять рентгенологическую картину пневмосклероза. |

**Ход занятия**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Этапы занят** | **Цели этапов занятия** | **Деятельность преподавателя** | **Деятельность студента** | **Методы, механизмы** | **Результаты обучения** | **Оборудование занятия** | **Время** |
| 1 | Организационный момент | Ознакомление с новой темой, его вопросами | Показ рисунка и комментарий к нему. Преподаватель объявляет тему, цели занятия, акцентирует внимание на важности, сложности изучения данной темы; объясняет ход занятия | Записывают тему и его вопросы | Мозговой штурм  Вызвать интерес к изучению  материала, мобилизовать внимание студентов | Обращение внимание студентов к занятию | Доска с проектором, слайд | 5 мин |
| 2 | Практическая часть | Создание проблемной ситуации  Активизация мыслительной деятельности. | Демонстрирование ситуации | В решении задач принимают участие все студенты группы; дополняют, исправляют ответы друг друга. Преподаватель контролирует, обобщает ответы студентов | Работа с чек - листом | Акцентирование внимание студентов на рассматриваемые вопросы, участие в командных обсуждениях, свободно выражают свои мнения | Доска с проектором, презентационный материал, чек-листы, натурщик. градусник, фонендоскоп, тонометр, шпатель. лекарственные препараты (аннотации) | 30мин |
| 3 | Оценка и дисскусия работы с чек-листами. | Определение и анализ освояемости пройденного материала, внесение измений на его содержание | Демонстрация ситуационных задач. | Отвечают друг другу на заданные конкретные вопросы.  Студенты оценивают собственные действия, умения работать в команде, осмысливают итоги занятия; записывают заработанные баллы, домашнее задание. | Обсуждение ситуационных задач | Самостоятельно используют полученные знания по теме, формируются познавательные компетенции | Чек-листы (Прил.2.) | 10 мин |
| 4 | Оценивание студентов за участия на занятии | Научить студентов к самооценке и применять 4х шаговый метод Пейтона. | Преподаватель анализирует работу студентов. Определяет степень достижения целей. Выставляет и объявляет оценки. Предлагает записать домашнее задание |  | Выборочный опрос, оценка друг друга  Оценить успешность достижения целей занятия студентами; определить перспективы последующей работы  Ориентировать студентов на следующее занятие, акцентировать внимание студентов на основных вопросах темы. | Преподаватель оценивает деятельность студентов и подводит общий итог занятия.  Оценка преподавателем формируемых общих и профессиональных компетенций студентов (происходит в ходе  наблюдения за деятельностью обучающихся в процессе изучения темы).  Преподаватель предлагает домашнее задание, благодарит студентов за занятие. | Примеры вопросов | 5 мин |

**Содержание темы:**

Студенты должны продемонстрировать «Прием больного».

* Прием больного.
* Расспрос жалоб.
* Сбор анамнеза.
* Осмотр больного.
* Осмотр ротовой полости.
* Пальпация.
* Перкуссия.
* Аускультация.
* Определение ЧД.
* Определение АД.
* Определение пульса.
* Оценка дыхания.
* Постановка предварительного диагноза.
* Выбор лабораторных методов исследования.
* Выбор инструментальных методов исследования.
* Выбор тактики лечения.
* Выбор лекарственных средств.

Студент должен озвучить каждое свое действие, выбор, выводы.

**Формы проверки знаний:**

* Оперативный опрос на разрезе текущего контроля;
* Тестовые задания на разрезе рубежного контроля.

**Литература:**

**Основная:**

1. Внутренние болезни: учебник для ВУЗов / Под ред. акад. РАМН А.И. Мартынова, акад. РАМН Н.А. Мухина, член-корр. РАМН В.С. Моисеева. М.: Гэотар-мед, 2009. - Том 2. – С. 852-865.

**Дополнительная:**

1. Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология: Справочник. Спб.: Питер, 2006. - 448 с.

2. Руководство по гематологии в 3-х томах. Том 2 / Под ред. А.И. Воробьева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Ньюдиамед, 2003. – 280 с.

**Электронные источники:**

1. [www.plaintest.com](http://www.plaintest.com)

2. [www.booksmed.com](http://www.booksmed.com)

3. [www.bankknig.com](http://www.bankknig.com)

4. [www.wedmedinfo.ru](http://www.wedmedinfo.ru)

5. [www.spr.ru](http://www.spr.ru)

**Тестовые задания:**

1. Классификация лейкозов основана:  
  
а) на особенностях клинической картины б) на анамнестических данных, в) на степени зрелости клеточного субстрата опухоли.  
  
2. Для какого варианта острого лейкоза характерно ранее возникновение ДВС-синдрома:  
  
а) для острого миелобластного, б) для острого лимфобластного, в для острого монобластного,  
г) для острого промиелоцитарного, д) для острого эритромиелоза?  
  
3. При наличии какого процента бластных клеток в миелограмме диагноз острого лейкоза становится несомненным:  
  
а) 5%, б) 10%, в) 20%, г) 30%.  
  
4. В клинической картине острого лейкозе выделяют:  
  
а) анемический синдром, б) геморрагический синдром, в) синдром лейкемической пролиферации,  
г) интоксикационный синдром, д) все перечисленные синдромы.   
  
5. Что является критерием полной клинико-гематологической ремиссии при остром лейкозе:   
  
а) исчезновение симптоматики, б) количество бластов в стернальном пунктате менее 5%, в) количество бластов в стернальном пунктате менее 2%.  
  
6 Идентификация варианта острого лейкоза возможна при выполнении:  
  
а) общего анализа крови, б) гистологического исследования костного мозга, в) иммунофенотипирования,  
г) цитохимических реакций, д) верно в и г.  
  
7. Для какого из перечисленных вариантов острого лейкоза характерна лейкемическая инфильтрация десен?  
  
а) для острого монобластного, б) для острого лимфобластного, в) для острого промиелоцитарного, г) для острого эритромиелоза.  
  
8. Для какого из перечисленных вариантов острого лейкоза характерны оссалгии?  
  
а) для острого монобластного, б) для острого лимфобластного, в) для острого промиелоцитарного, г) для острого эритромиелоза.  
  
9. Лечение острых лейкозов включает:  
  
а) мероприятия, направленные на индукцию ремиссии, б) мероприятия, направленные на консолидацию ремиссии,  
в) непрерывную поддерживающую терапию, г) курсы реиндукционной терапии, д) все перечисленное.  
  
10. При наличии какого признака диагноз острого лейкоза становится очевидным?  
  
а) анемия, б) язвенно-некротический стоматит, в) увеличение лимфоузлов, г) бластоз в периферической крови.  
Ответы: 1-в, 2-г, 3-в, 4-д, 5-б, 6-д, 7-а, 8-б, 9-д, 10-г.

**Ситуационные задачи**

**Задача №1**

Больная Ш., 63 г. поступила в стационар с жалобами на общую слабость, повышение температуры тела до 380, головокружение, носовое кровотечение, боли в костях грудной клетки и нижних конечностей, чувство жжения в животе, боли в правом подреберье.

Больна с августа 1986 г., когда повысилась температура до 380С и не снижалась жаропонижающими средствами. Обратилась к врачу, который отметил выраженную бледность кожных покровов и точечные высыпания на коже. Больной дано было направление в клиническую лабораторию для анализа крови. Однако у больной возникло обильное носовое кровотечение и она в экстренном порядке была госпитализирована в терапевтическое отделение.

Объективно: Состояние больной тяжелое. Сознание ясное. Кожные покровы бледные с желтушным оттенком. На передней поверхности живота и грудной клетки имеются мелкоточечные геморрагические высыпания и подкожные инфильтраты темно-коричневого цвета, размером 0,5×2 см, плотные, малоподвижные, болезненные. Увеличены околоушные и подчелюстные лимфатические узлы до 1,5 см, подвижные, чувствительные. При пальпации ребер, грудины и трубчатых костей нижних конечностей отмечается резкая болезненность их. При пальпации брюшной полости обнаружено увеличение печени (размеры по Курлову 14×10×12 см) и селезенки.

Общий анализ крови: эр. – 2,3×1012/л, Нв – 84 г/л, лейк. 10,7×109/л, бласты – 90%, п – 3, с – 1, лимф. – 6, СОЭ 73 мм/час. В стернальном пунктате: большое количество бластных клеток, монобласты.

ВОПРОСЫ:

1. Перечислите основные синдромы
2. Дайте трактовку анализа крови и стернального пунктата
3. Ваш диагноз
4. Основные принципы лечения больного

## Задача №2

Женщина 37 лет, впервые по поводу головной боли приняла 2 таб. анальгина, возникла общая слабость, лихорадка до 39 0С, озноб, выраженные боли при глотании. Вызванный участковый врач поставил Ds: “Ангина” и назначил антибактериальную терапию (амоксициллин 500 мг х 4 рвд). В течение 3 дней эффекта от терапии не было, состояние женщины ухудшилось – нарасла общая слабость, сохранялась лихорадка с ознобами, температура до 40 0С, усилились боли в горле, появились боли при открывании рта. Больная была доставлена машиной скорой помощи в инфекционное отделение с Ds: “Ангина”.

При осмотре в инфекционном отделении, состояние тяжелое, температура 400С. Миндалины гиперемированы, разрыхлены, увеличены в размерах, покрыты белесоватым налетом, который легко снимается шпателем. Слизистые ротовой полости изъязвлены, гиперемированы, покрыты беловатым налетом. Дыхание в легких жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧДД 24 в мин. Тоны сердца приглушены, ЧСС 110 в мин., АД 90/60 мм рт. ст. Живот вздут, определяется урчание, шум плеска. Стул жидкий, с примесью крови.

**Обследование:**

**ОАК**: эр.ц. 3,7х1012/л; Нв 110 г/л; ц.п. 0,9; рет. 20/00; тр.ц. 180х109/л; л.ц. 0,9х109/л; э-4, п-1, с-15, лф-60, м-20; СОЭ 40 мм/час

**Вопросы:**

1. Ведущие синдромы
2. Диагноз
3. План дополнительного обследования
4. Дифференциальный диагноз
5. План лечения

Эталон ответа к задаче № 2

1. Инфекционно-нектротический (тонзиллит, некротическая энетропатия), гематологический синдром
2. Ds: Агранулоцитоз, рото-глоточная форма. Анемия легкой ст.
3. Дополнительно: миелограмма с целью исключения дебюта заболевания системы крови и оценка глубины поражения костного мозга. В миелограмме определяется уменьшение гранулоцитарного ряда. На фоне стромальных элементов видны лимфоидные клетки, моноциты, плазмоциты.
4. Дифференциальный диагноз: о. лейкоз, апластическая анемия
5. План лечения:

* Запретить дальнейший прием медикаментов
* Пища стерилизованная, при поражении кишечника – парентеральное питание
* Стерильная палата (бокс)
* Антибактериальная терапия с учетом характера микрофлоры в/в или через катетер в подключичную вену. Сохранение токсикоза в течение 24-48 часов говорит о необходимости смены АБ
* Профилактика и лечение грибковой инфекции: амфотерицин В 0,1 мг/кг, в течение 3-5 дней дозу увеличивают до 1 мг/кг/сут. Курсовая доза 1-3 г.
* Иммуноегулирующая терапия: в/в иммуноглобулин IV поколения, лизоцим – ингаляции аэрозоля 10 мг
* Плазмаферез
* Лейкомакс 3-5 мкг/кг/сут 10 дней (стимуляция клетки-предшественницы миелопоэза)

**Задача №3**

В ЛОР-отделение ГКБ №1 доставлен больной у которого диагностирована лакунарная ангина. В отделении сделали: ОАК, ОАМ.

**ОАК**: эр.ц. 4,0х1012/л; Нв 125 г/л; ц.п. 1,0; л.ц. 0,97х109/л; ретикулоциты-90/00; тр.ц. 200х109/л; б-0, э-0, п-2, с-28, лф-45, м-25; СОЭ 25 мм/час.

**ОАМ**: уд. вес – 1025; р-я кислая; цвет-с/ж, белок-отр., л.ц. – 3-4 в п/зр., эр.ц. – 0-1 в п/зр.

**Проконсультирован терапевтом**: обнаружено увеличение шейных л/у, увеличение печени. С диагнозом: “сепсис” переведен в тер. отд.

**Особенности анамнеза:** в течение месяца больного беспокоили боли в поясничном отделе позвоночника, в связи с чем стал принимать амидопирин, который ранее никогда не принимал.

**Объективно**: состояние средней тяжести. В лакунах миндалин – гнойные массы. Температура 38,50С. На слизистой губ, ротоглотки высыпания “herpes labialis”. Тоны сердца ритмичные, ясные, ЧСС 92 в мин., АД 130/80 мм рт. ст. В легких дыхание жесткое, хрипов нет, ЧДД 20 в мин. Язык обложен белым налетом, сухой. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2 см ниже края реберной дуги, мягкая. Селезенка не пальпируется. Отеков нет.

**Обследование:**

**Обзорная Rg легких** – без патологии

**ЭКГ:** ритм синусовый 98 в мин. Эл. систола в пределах нормы.

**Заключение УЗИ:**умеренное увеличение печени и селезенки.

**3-х кратный посев крови на стерильность** – культура не выделена.

**Вопросы:**

1. Ведущие синдромы
2. Диагноз
3. План дополнительного обследования
4. Дифференциальный диагноз
5. План лечения

**Содержание темы:**

**Острые лейкозы**(ОЛ)– гетерогенная группа опухолевых заболеваний системы крови – гемобластозов, которые характеризуются первичным поражением костного мозга морфологически незрелыми кроветворными клетками с вытеснением ими нормальных элементов и инфильтрацией различных тканей и органов.

*Острый лейкоз* - злокачественное заболевание системы крови, морфологическим субстратом которого являются бластные клетки.

ОЛ составляют 3% злокачественных опухолей человека, однако среди гемобластозов занимают одно из первых мест по частоте встречаемости. Заболеваемость ОЛ составляет в среднем 5 случаев на 100000 населения в год, 75% заболевших – взрослые; среднее соотношение острых миелоидных (ОМЛ) и лимфоидных (ОЛЛ) лейкозов составляет 6:1.

Впервые лейкемия была выделена в самостоятельную нозологическую форму К. Вирховым в 1845 году.

**Этиологические факторы.**

В большинстве случаев конкретная причина возникновения ОЛ остается неизвестной, однако существует несколько предрасполагающих факторов, которые значительно увеличивают риск развития этого заболевания.

- *Вирусная теория*(РНК - ретровирусы). К настоящему времени накоплен большой экспериментальный материал по возможной вирусной природе лейкозов. У животных (коровы, приматы и т.д.) получены некоторые формы лейкозов вирусной этиологии. Прямое доказательство вирусного происхождения ОЛ у людей представлено лишь для Т-клеточного лейкоза (лимфомы взрослых). Доказано, что из ДНК-вирусов лишь вирус Эпштейна-Барр участвует в онкогенезе лимфом Беркитта, ряда В-клеточных ОЛЛ, лимфом Ходжкина и лимфом, ассоциированных с вирусом приобретенного иммунодефицита. Однако ни в одном случае не было получено свидетельств того, что только инфицирование указанными вирусами без влияния других факторов служит причиной развития опухоли.

- *Мутация в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки,* в результате чего нарушается контроль за клеточным циклом, возникают изменения процесса транскрипции и продукции ряда ключевых белков. Тот факт, что развитие ОЛ обусловлено генетическими поломками, довольно часто подтверждается обнаружением различных хромосомных аббераций (транслокаций, делеций, инверсий и т.д.). У больных с синдромом Дауна ОЛ возникает в 20 раз чаще, чем у здоровых лиц, т.е. изменения, связанные с хромосомой 21, могут привести к развитию ОЛ. При ряде врожденных заболеваний: анемия Фанкони, синдром Вискотта-Олдрича, наследственная нейтропения - также отмечается увеличение заболеваемости острыми лейкозами вследствие повышенной хромосомной нестабильности.

- *Ионизирующая радиация*. Доказана связь ионизирующей радиации с повышенным риском возникновения ОЛ при взрыве атомной бомбы в Хиросиме и Нагасаки.

- *Химио-, радиотерапия,* проводимая при лечении других опухолей. Впервые взаимосвязь между предшествующей химиотерапией, лучевым лечением каких-либо других опухолевых заболеваний и увеличенным риском развития ОЛ была отмечена у пациентов, излеченных от лимфогранулематоза. Мутагенным эффектом обладают хлорбутин, циклофосфан, этопозид, прокарбазин, ломустин, тенипозид.

*Возможные лейкемогенные факторы*: радиация в низких дозах, химические агенты: бензол при длительном воздействии на организм человека, электромагнитные волны, курение. Доказано, что между курением и риском развития ОЛ существует дозовая зависимость, которая особенно очевидна у лиц старше 60 лет.

**Патогенез.**

Предполагают, что острый лейкоз представляет клональную опухоль, т.е. возникает в результате опухолевой трансформации одной гемопоэтической клетки, дающей начало опухолевому клону.

Основной функциональный дефект при остром лейкозе - нарушение клеточного созревания, когда вместо образования адекватного количества дифференцирующихся клеток (как при нормальном гемопоэзе) активно продуцируются молодые, незрелые формы с высоким пролиферативным потенциалом.

Важным звеном патогенеза острого лейкоза является угнетение нормального кроветворения, связанное с повреждением и вытеснением нормального ростка кроветворения низкодифференцированными лейкемическими клетками и продуцированием бластными клетками ингибиторов, подавляющих рост нормальных кроветворных клеток.

Другой чертой ОЛ является ранняя диссеминация (метастазирование) лейкозных клеток по органам кроветворения с образованием колоний.

**Классификация.**

Наиболее распространенной морфологической классификацией ОЛ остается предложенная франко-американо-британской группой в 1976 г. классификация FAB, пересмотренная и дополненная в 1991 г., согласно которой выделяют следующие формы ОЛ.

*Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ):*

L1 (микролимфобластный вариант, ОЛЛ без созревания) является преобладающим у детей (70% случаев среди всех детских ОЛЛ). У взрослых на его долю приходится не более 20-25%.

L2 - ОЛЛ с созреванием, наиболее вариабелен, чаще встречается у взрослых (около 70% случаев среди всех ОЛЛ) (рис. 1).

L3 - Беркиттоподобный лимфобластный лейкоз - достаточно редкий вариант ОЛЛ (менее 5% случаев).

Самым благоприятным в прогностическом отношении является L1 -ОЛЛ (наиболее высокие показатели частоты получаемых ремиссий и длительной безрецидивной выживаемости)

*Острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ)*

М0 - острый миелобластный недифференцированный лейкоз (рис. 2).

М1 - острый миелобластный лейкоз без созревания.

М2 - острый миелобластный лейкоз с созреванием.

МЗ - острый промиелоцитарный лейкоз.

М4 - острый миеломонобластный лейкоз.

М5 - острый монобластный лейкоз.

М6 - острый эритробластный лейкоз (эритромиелоз).

М7 - острый мегакариобластный лейкоз.

В 2001 г. международной группой экспертов была разработана новая классификация гематологических опухолей (ВОЗ, 2001), основой которой явилась классификация FAB (табл. 1). В классификации ВОЗ ОЛ характеризуются не только в соответствии с морфологическими и цитохимическими признаками бластных клеток, но и с учетом их генотипа, иммунофенотипа, связи с предшествующей химиорадиотерапией*.*В тех ситуациях, когда нет возможности проанализировать кариотип бластных клеток, единствен­ный принцип классификации ОЛ - морфологический.

*Клиническая классификация* стадий острого лейкоза преследует сугубо тактические цели - терапевтическую тактику и прогноз:

1. Первый острый период (развернутая стадия болезни).

2. Полная (неполная) ремиссия.

3. Выздоровление

4. Рецидив (с указанием, первый или повторный).

5. Терминальная стадия.

Таблица 1

**Классификация острых лейкозов**ВОЗ (2001 г.)

|  |  |
| --- | --- |
| **Острые миелоидные лейкозы**  ОМЛ с t (8;21)(q22;q22)  ОМЛ с перестройками 11q23  ОМЛ  - с мультилинейной дисплазией  - с предшествующим миелодиспластическим синдромом  - без предшествующего миелодиспластического синдрома  ОМЛ с минимальной дифференцировкой  ОМЛ без признаков вызревания  ОМЛ с признаками вызревания  ОМЛ с базофилией  Промиелоцитарный лейкоз [ОМЛ с t(15;17)(q22;q11-12) и вариантами]  Острый миеломоноцитарный лейкоз  ОМЛ с inv(16)(p13;q22) или t(16;16)(p13;q22) и с патологической костномозговой эозинофилией  Острый моноцитарный лейкоз  ОМЛ с перестройками 11q23  Острый эритроидный лейкоз  Острый мегакариоцитарный лейкоз  Острый панмиелоз с миелофиброзом  Миелодиспластические синдромы (МДС)  рефрактерная анемия  - с кольцевыми сидеробластами  - без кольцевых сидеробластов  рефрактерная цитопения (миелодиспластический синдром)  - с мультилинейной дисплазией  рефрактерная анемия (миелодиспластический синдром)  - с избытком бластов  Синдром 5q -  Миелодиспластические синдромы, неклассифицируемые | M1  M2  М2Baso  М3  М4  М4Ео  М5а  (недифференцированный)  М5b (дифференцированный)  М6  М7 |
| Вторичные ОМЛ и миелодиспластический синдром, развившиеся после химиотерапии | M1  M2  M4  M5  M6  M7 |
| **Острые лимфобластные лейкозы**  В-лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественниц В-клеток, варианты с  - t(9;22)(q34;11),  - t(1;19)(q23;13),  - t(12;21)(p12;q22)  - и с перестройками 11q23  Т–лимфобластный лейкоз / лимфома из клеток-предшественниц | L1  L2 |

**Клиническая симптоматика острых лейкозов.**

Клинические проявления ОЛ обусловлены замещением нормальной гемопоэтической ткани опухолевыми клетками (анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения), инфильтрацией ими различных органов и продукцией цитокинов (ИЛ-18, интерферон α и др.).

Дебют ОЛ может быть острым: резкая слабость, значительное повышение температуры тела, интоксикация, кровоточивость, тяжелая инфекция, однако нередко диагноз устанавливается случайно при профилактическом осмотре или госпитализации по другой причине. Хотя симптоматика ***развернутой фазы*** нелеченого ОЛ весьма разнообразна, основная клиническая картина ярко очерчена и типично складывается из 5 основных синдромов:

1) опухолевой инфильтрации (гиперпластический синдром);

2) геморрагического синдрома;

3) анемического синдрома;

4) интоксикационного синдрома;

5) синдрома инфекционных осложнений.

*Гиперпластический синдром* - умеренное и безболезненное увеличение периферических лимфоузлов, печени и селезенки. Лейкемическая инфильтрация языка, десен, которые при этом гиперемированы, нависают над зубами, могут наблюдаться очаги некрозов (рис. 3А, 3Б, 4), возможна лейкемическая инфильтрация передней камеры глаза (рис. 5).

Описаны лейкемиды кожи - плотные или мягкие, розового или светло-коричневого цвета, приподнимающиеся над поверхностью кожи. Возможны инфильтрация лимфоузлов, сильные боли в костях и суставах в связи с прорастанием опухолевых инфильтратов в субпериостальную область и развитием костных инфарктов.

Лейкозную инфильтрацию легочной ткани (легочный пневмонит) и плевры с выпотом в плевральную полость обычно трудно дифференцировать от легочной инфекции. В связи с этим при появлении одышки, цианоза, кашля, интоксикации назначают антибиотики широкого спектра действия. Неэффективность антибактериальной терапии у больных с рецидивом лейкоза доказывает наличие бластной инфильтрации и требует коррекции цитостатической терапией.

Поражения ЖКТ в виде лейкозной инфильтрации, нередко с последующим изъязвлением и некротизацией, видоизменяющие клиническую картину и выдвигающие на первый план не столь типичные для острого лейкоза диспептические расстройства, отмечаются у 15% больных. По характеру патологического процесса и его локализации можно выделить 4 вида поражения:

1) изъязвления и некротические процессы в желудке и кишечнике;

2) локальные поражения (инфильтрация);

3) аппендицит в сочетании с лейкозной инфильтрацией червеобразного отростка;

4) псевдосиндром острого живота.

Распространение изъязвления и некротические изменения слизистых оболочек пищевода, желудка и кишечника являются самым частым видом поражения ЖКТ. Чаще всего такие изменения наблюдаются при миеломонобластном варианте ОЛ. На втором месте среди специфических поражений ЖКТ стоят локальные поражения желудка и кишечника, которые чаще наблюдаются при лимфобластном варианте острого лейкоза и рецидивах заболевания. Обычно они носят характер локализованной подслизистой инфильтрации с последующим изъязвлением. Большие трудности возникают при оценке характера поражения ЖКТ, которое может быть обусловлено лейкозными инфильтратами, кровоизлияниями, перфорацией стенки, инфекцией.

Признаками лейкемической инфильтрации миокарда могут быть глухость сердечных тонов, нарушение ритма, появление сердечной недостаточности, снижение вольтажа зубцов ЭКГ. Прижизненная диагностика поражений миокарда редка в связи с неспецифичностью клинических проявлений и чаще является находкой на аутопсии.

В почках могут быть как отдельные очаги опухолевого роста, так и диффузная инфильтрация, что может приводить к развитию острой почечной недостаточности вплоть до анурии. Возможно развитие уратной нефропатии вследствие синдрома “лизиса опухоли”, особенно во время индукции ремиссии.

Классическим проявлением клинического патоморфоза, обусловленного смещением топографии лейкозного процесса из сферы кроветворения в оболочки и вещество головного мозга, служит синдром нейролейкоза. Применяемые противолейкозные средства не могут в необходимых концентрациях проникать через гематоэнцефалический барьер, создавая тем самым в его пределах “фармакологическое убежище” для персистирующих лейкозных клеток и оставляя им возможность пролиферации и инфильтрации оболочек и вещества мозга.

Симптомокомплекс нейролейкоза обычно не относится к ранним проявлениям процесса, а возникает с равной долей вероятности либо во время ремиссии, либо как предвестник начинающегося гематологического рецидива. Клиническая симптоматика нейролейкоза чаще развивается постепенно (в отличие от геморрагических поражений ЦНС) и складывается из общих симптомов повышения внутричерепного давления и локальной симптоматики, обусловленной специфической инфильтрацией вещества головного мозга и его оболочек.

В зависимости от характера и локализации лейкозного поражения нервной системы условно выделяют 4 типа проявлений нейролейкоза:

1) менингоэнцефалический синдром;

2) синдром локального поражения вещества головного мозга;

3) расстройства функций черепно-мозговых нервов;

4) периферические поражения нервных корешков и стволов.

1. Менингоэнцефалический синдром, наблюдающийся более чем у половины больных, характеризуется острым развитием на фоне относительного благополучия. К симптомам внутричерепной гипертензии (апатия, сонливость, головная боль, светобоязнь, тошнота, рвота) в течение ближайших суток присоединяются признаки поражения оболочек (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига), застойные явления на глазном дне (отек соска зрительного нерва).

2. Синдром поражения вещества головного мозга, протекающий по типу псевдотумора с грубой очаговой симптоматикой, характеризуется развитием гемипарезов и гемиплегий, иногда судорожных кризов по типу джексоновской эпилепсии.

3. Изолированные нарушения функции черепно-мозговых нервов наблюдаются у 15% больных. В процесс вовлекаются глазодвигательный, слуховой, лицевой и тройничный нервы (рис. 6).

У некоторых больных (менее 10%) поражение нервной системы является результатом лейкозной инфильтрации нервных корешков и стволов и выражается чаще в виде синдрома полирадикулоневрита.

***Геморрагический синдром*** наблюдается нередко в начале заболевания и практически у всех больных в период развернутой фазы. Выраженная тромбоцитопения как результат лейкозной инфильтрации костного мозга, является причиной одного из самых коварных клинических синдромов ОЛ – геморрагического, который может проявляться кожными геморрагиями (рис. 7А, 7Б), кровоточивостью десен, упорными носовыми кровотечениями, возможны внутричерепные, желудочно-кишечные, легочные кровоизлияния.

Кровоточивость прямо коррелирует со степенью тромбоцитопении: если геморрагии возникают при умеренно сниженном уровне тромбоцитов, то обычно выявляется функциональный (качественный) дефект тромбоцитов и мегакариоцитов. Наряду с геморрагиями для больных острыми лейкозами даже с тромбоцитопенией характерно развитие тромбозов, а также ДВС-синдрома, который часто наблюдается при остром моноцитарном и других формах лейкозов вследствие выделения из лейкозных клеток протеиназ тромбопластического действия.

Степень выраженности ***анемического синдрома*** различна. Выраженная анемия в начале заболевания указывает на быстрое прогрессирование процесса. Степень тяжести анемии коррелирует с выраженностью геморрагического синдрома, а также диспластических процессов в костном мозге.

***Интоксикационный синдром*** наблюдается практически у всех больных лейкозами и проявляется общей слабостью, недомоганием, снижением работоспособности, потливостью, лихорадкой, не связанной с инфекцией, причиной которой являются пирогены, выделяемые злокачественными клетками.

***Синдром инфекционных осложнений.*** Высокая подверженность больных ОЛ инфекционным заболеваниям объясняется нарушением основных звеньев иммунной защиты организма. Имеет место снижение фагоцитарной клеточной активности, что обусловлено гранулоцитопенией, а также нарушением функциональных способностей этих клеток при остром лейкозе и вследствие химиотерапии. Одним из постоянных предвестников инфекционных осложнений является агранулоцитоз, обусловленный чаще цитостатической миелодепрессией, иногда резкой степенью бластной инфильтрации костного мозга и высоким содержанием бластных клеток в периферической крови. Определенная дефектность отмечается и в отношении гуморальных факторов иммунитета. Инфекционные процессы, развивающиеся при остром лейкозе, формально являются осложнениями, сопутствующими заболеваниями. Вместе с тем, вследствие своеобразия их развития, тесной связи с течением лейкоза, можно рассматривать инфекционные процессы как патологические состояния, непосредственно примыкающие к истинным проявлениям клинического патоморфоза ОЛ.

Инфекционные процессы наблюдаются у 80-85% больных, являются грозными, труднокупируемыми осложнениями, приводящими к смерти более половины больных. Нередко возникают уже в дебюте заболевания. Наиболее частыми инфекционными осложнениями являются ангины язвенно-некротического характера, некротические гингивиты, изъязвления мягкого неба, пиогенные кожные инфекции, перитонзиллярные, параректальные абсцессы, пневмонии, флегмоны .

***Терминальная стадия****.* В развитии лейкоза неизбежно наступает момент, когда все цитостатические средства оказываются неэффективными, и процесс прогрессирует на фоне терапии: нарастают гранулоцитопения, тромбоцитопения, появляются некрозы на слизистых. Понятие о терминальной стадии условно, оно отражает лишь современные терапевтические возможности и инкурабельный этап лейкоза

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

**КАФЕДРА «ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ 2»**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

«**Обсуждено**» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  **«*Утверждено****» -*

на заседании кафедры\_\_\_\_\_\_\_ Председатель УМС

Прот.№\_\_\_от\_\_\_\_\_\_\_2021 г факультета\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Зав.каф. Садыкова А.А. **Т**урсунбаева А.Т.

План-разработка практического занятия №17

на тему: **Острые лейкозы: диагностика, лечение**

по дисциплине: **«Внутренние болезни 3»**

для студентов, обучающихся по специальности:

**(560000) Лечебное дело**

Составители: преподаватель Айтиева Ж.Т.

**Тема практического занятия:**

«**Острые лейкозы: диагностика, лечение»** (100мин)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **План занятия:**  1.Лабораторная диагностика  2.Инструментальная диагностика  3.Лечение  **Задачи:**  1. Формировать умения анализировать, активно использовать полученные знания и умения в профессиональной деятельности.  2. Формировать готовность и способность целесообразно действовать в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи в конкретных клинических ситуациях.  3. Формировать готовность и способность мобилизовать профессионально важные качества (толерантность, ответственность, способность работать в коллективе, стремление к саморазвитию), обеспечивающие продуктивность трудовой деятельности специалиста.  **Вид занятия:** практическое  **Цель практического занятия:**   1. Методическая цель – организовать и провести занятие в соответствии с требованиями рабочей программы с применением различных методов и способов обучения для достижения поставленных целей. 2. Учебная цель- должен знать современные взгляды на этиологию и патогенез, клинико-лабороторно-инструментальные диагностические критерии острых лейкозов.   - Формировать общие и профессиональные компетенции:  **Средства обучения и контроля:**  1. методическая разработка занятия  2. учебно-методическое пособие для самоподготовки студентов к занятию  3. дидактические средства контроля и тренажа:   1. тестовые задания; 2. ситуационные задачи с эталоном ответов;   **Формы контроля:**   |  |  | | --- | --- | | **Форма контроля** | **Цель** | | Индивидуальный устный | 1. выявить уровень теоретической подготовки, умения оперировать знаниями; 2. определить уровень логического, клинического мышления; 3. развивать речь | | Индивидуальный письменный | * выявить уровень подготовленности всей группы и каждого студента в отдельности | | Практический   * решение учебных заданий проблемного характера * выполнение практических действий, заданий | * выявить уровень самостоятельного мышления, умения анализировать явления, выделять главное * определить уровень клинического (профессионального) мышления; * проверить умение выполнения манипуляции, практического действия. |   **Междисциплинарные связи:**   |  |  | | --- | --- | | *Дисциплины и профессиональные модули* | *Тема* | | 1. Общепрофессиональные дисциплины  - Нормальная анатомия  - Гистология  - Патологическая физиология  - Биохимия | * Анатомия печени и селезеки * Морфология клеток эритроидного ряда. * Кроветворение в норме, синтез гемоглобина, показатели гемо- и миелограммы в норме. * Системы антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов. | | Диагностическая деятельность  - Пропедевтика внутренних болезней | * Методы обследования больных с патологией печени. * Дополнительные методы обследования пациентов с пневмонией. | | Общепрофессиональные дисциплины  - Клиническая фармакология | * Фармакодинамика глюкокортикоидов, анаболических гормонов. |   **Внутридисциплинарные связи:**   * 1. Анемии   2. Гембластозы   **Уровни усвоения: 2**,3  2. – репродуктивный (выполнение деятельности по образцу, инструкции или под руководством);  3. – продуктивный (планирование и самостоятельное выполнение деятельности, решение проблемных задач).  ***После изучения темы занятия студент должен знать:***  1. Диагностические критерии (клинические, лабораторно-морфологические) острых лейкозов.  2. Течение, исходы, осложнения острых лейкозов.  3. Принципы современной терапии, дифференцированная терапия в зависимости от варианта острого лейкоза,  симптоматическая терапия.  ***После изучения темы занятия студент должен уметь:***  1. По клиническим и лабораторно-морфологическим критериям заподозрить у пациента острый лейкоз.  2. Обнаружив у больного диагностические критерии острого лейкоза, уметь установить нозологическую форму  (согласно современной классификации) и стадию острого лейкоза.  3. Очертить круг заболеваний для дифференциального диагноза в том числе с лейкемоидными реакциями.  4. Составить план обследования пациента с острым лейкозом.  5. Трактовать результаты общего анализа крови, показателей миелограммы в норме и при данной патологии.  6. Определить принципы лечения больного острым лейкозом в зависимости от формы и стадии заболевания.  **Карта компетенции:**   |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **№** | **Код и формулировка компетенций** | **Результаты обучения (ООП)** | **Результат обучения (дисциплины)** | **Результаты обучения (темы)** | | **1** | **ПК-12** - способен анализировать закономерности функционирования отдельных органов и систем, использовать знания анатомо-физиологических особенностей; основные методики клинико-лабораторного обследования и оценки функционального состояния организма взрослого человека и детей, для современной диагностики заболеваний и патологических процессов.  **ПК-13** – способен выявлять у пациентов основные патологические симптомы и синдромы заболеваний, используя знания основ медико-биологических и клинических дисциплин, с учетом течения патологии по органам, системам организма в целом, анализировать закономерности функционирования органов и систем при различных заболеваниях и патологических процессах, использовать алгоритм постановки диагноза (осовного, сопутствующего, осложнений) с учетом мкб-10, выполнять основные диагностические мероприятия по выявлению неотложных и угрожающих жизни состояний  **ПК-15**  - способен назначать больным адекватное лечение в соответствии с диагнозом | **РО-5**  -Умеет обрабатывать, анализировать и интерпретировать характер патологического процесса и его клинические проявления посредством использования современных методов исследования.  **РО-8**  - Может анализировать и интерпретировать полученные данные и назначать адекватное лечение и оказать первичную врачебную помощь, принимать решения при возникновении неотложных и угрожающих жизни ситуациях  при неотложных и жизнеугрожающих состояниях детей и подростков. | **РОд- 1:**  **Знает и понимает**:  - проведение с прикрепленным населением профилактические мероприятия по предупреждению возникновения наиболее часто встречающихся заболеваний, осуществление общеоздоровительные мероприятия по формированию здорового образа жизни с учетом факторов риска, давать рекомендации по здоровому питанию (ПК-12);  **Умеет:**  **-** проводить с прикрепленным населением профилактические мероприятия по предупреждению возникновения наиболее часто встречающихся заболеваний (ПК-12),  **Владеет**:  - навыками осуществления общеоздоровительных мероприятий по формированию здорового образа жизни с учетом факторов риска, давать рекомендации по здоровому питанию (ПК-12);  **РОд-2:**  **Знает и понимает**:  - назначение больным с наиболее часто встречающимися терапевтическими заболеваниями у взрослого населения в амбулаторных условиях в соответствии с диагнозом (ПК-15).  **Умеет:**  - назначать больным с наиболее часто встречающимися терапевтическими заболеваниями у взрослого населения в амбулаторных условиях в соответствии с диагнозом (ПК-15).  **Владеет**:  - методами назначения больным с наиболее часто встречающимися терапевтическими заболеваниями у взрослого населения в амбулаторных условиях в соответствии с диагнозом (ПК-15).я | **РОт:** Умеет выявлять симптомы пневмосклероза на основании объективного обследования (осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация легких).Умеет  выявлять признаки перечисленных заболеваний в анализе крови и мокроты. Умеет выявлять рентгенологическую картину пневмосклероза. |   **Ход занятия**   |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | **№** | **Этапы занят** | **Цели этапов занятия** | **Деятельность преподавателя** | **Деятельность студента** | **Методы, механизмы** | **Результаты обучения** | **Оборудование занятия** | **Время** | | 1 | Организационный момент | Ознакомление с новой темой, его вопросами | Показ рисунка и комментарий к нему. Преподаватель объявляет тему, цели занятия, акцентирует внимание на важности, сложности изучения данной темы; объясняет ход занятия | Записывают тему и его вопросы | Мозговой штурм  Вызвать интерес к изучению  материала, мобилизовать внимание студентов | Обращение внимание студентов к занятию | Доска с проектором, слайд | 5 мин | | 2 | Практическая часть | Создание проблемной ситуации  Активизация мыслительной деятельности. | Демонстрирование ситуации | В решении задач принимают участие все студенты группы; дополняют, исправляют ответы друг друга. Преподаватель контролирует, обобщает ответы студентов | Работа с чек - листом | Акцентирование внимание студентов на рассматриваемые вопросы, участие в командных обсуждениях, свободно выражают свои мнения | Доска с проектором, презентационный материал, чек-листы, натурщик. градусник, фонендоскоп, тонометр, шпатель. лекарственные препараты (аннотации) | 30мин | | 3 | Оценка и дисскусия работы с чек-листами. | Определение и анализ освояемости пройденного материала, внесение измений на его содержание | Демонстрация ситуационных задач. | Отвечают друг другу на заданные конкретные вопросы.  Студенты оценивают собственные действия, умения работать в команде, осмысливают итоги занятия; записывают заработанные баллы, домашнее задание. | Обсуждение ситуационных задач | Самостоятельно используют полученные знания по теме, формируются познавательные компетенции | Чек-листы (Прил.2.) | 10 мин | | 4 | Оценивание студентов за участия на занятии | Научить студентов к самооценке и применять 4х шаговый метод Пейтона. | Преподаватель анализирует работу студентов. Определяет степень достижения целей. Выставляет и объявляет оценки. Предлагает записать домашнее задание |  | Выборочный опрос, оценка друг друга  Оценить успешность достижения целей занятия студентами; определить перспективы последующей работы  Ориентировать студентов на следующее занятие, акцентировать внимание студентов на основных вопросах темы. | Преподаватель оценивает деятельность студентов и подводит общий итог занятия.  Оценка преподавателем формируемых общих и профессиональных компетенций студентов (происходит в ходе  наблюдения за деятельностью обучающихся в процессе изучения темы).  Преподаватель предлагает домашнее задание, благодарит студентов за занятие. | Примеры вопросов | 5 мин |   **Содержание темы:**  Студенты должны продемонстрировать «Прием больного».   * Прием больного. * Расспрос жалоб. * Сбор анамнеза. * Осмотр больного. * Осмотр ротовой полости. * Пальпация. * Перкуссия. * Аускультация. * Определение ЧД. * Определение АД. * Определение пульса. * Оценка дыхания. * Постановка предварительного диагноза. * Выбор лабораторных методов исследования. * Выбор инструментальных методов исследования. * Выбор тактики лечения. * Выбор лекарственных средств.   Студент должен озвучить каждое свое действие, выбор, выводы.  **Формы проверки знаний:**   * Оперативный опрос на разрезе текущего контроля; * Тестовые задания на разрезе рубежного контроля.   **Литература:**  **Основная:**  1. Внутренние болезни: учебник для ВУЗов / Под ред. акад. РАМН А.И. Мартынова, акад. РАМН Н.А. Мухина, член-корр. РАМН В.С. Моисеева. М.: Гэотар-мед, 2009. - Том 2. – С. 852-865.  **Дополнительная:**  1. Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология: Справочник. Спб.: Питер, 2006. - 448 с.  2. Руководство по гематологии в 3-х томах. Том 2 / Под ред. А.И. Воробьева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Ньюдиамед, 2003. – 280 с.  **Электронные источники:**  1. [www.plaintest.com](http://www.plaintest.com)  2. [www.booksmed.com](http://www.booksmed.com)  3. [www.bankknig.com](http://www.bankknig.com)  4. [www.wedmedinfo.ru](http://www.wedmedinfo.ru)  5. [www.spr.ru](http://www.spr.ru)  **Тестовые задания:**  1. Классификация лейкозов основана:  а) на особенностях клинической картины б) на анамнестических данных, в) на степени зрелости клеточного субстрата опухоли.  2. Для какого варианта острого лейкоза характерно ранее возникновение ДВС-синдрома:  а) для острого миелобластного, б) для острого лимфобластного, в для острого монобластного, г) для острого промиелоцитарного, д) для острого эритромиелоза?  3. При наличии какого процента бластных клеток в миелограмме диагноз острого лейкоза становится несомненным:  а) 5%, б) 10%, в) 20%, г) 30%.  4. В клинической картине острого лейкозе выделяют:  а) анемический синдром, б) геморрагический синдром, в) синдром лейкемической пролиферации, г) интоксикационный синдром, д) все перечисленные синдромы.   5. Что является критерием полной клинико-гематологической ремиссии при остром лейкозе:   а) исчезновение симптоматики, б) количество бластов в стернальном пунктате менее 5%, в) количество бластов в стернальном пунктате менее 2%.  6 Идентификация варианта острого лейкоза возможна при выполнении:  а) общего анализа крови, б) гистологического исследования костного мозга, в) иммунофенотипирования, г) цитохимических реакций, д) верно в и г.  7. Для какого из перечисленных вариантов острого лейкоза характерна лейкемическая инфильтрация десен?  а) для острого монобластного, б) для острого лимфобластного, в) для острого промиелоцитарного, г) для острого эритромиелоза.  8. Для какого из перечисленных вариантов острого лейкоза характерны оссалгии?  а) для острого монобластного, б) для острого лимфобластного, в) для острого промиелоцитарного, г) для острого эритромиелоза.  9. Лечение острых лейкозов включает:  а) мероприятия, направленные на индукцию ремиссии, б) мероприятия, направленные на консолидацию ремиссии, в) непрерывную поддерживающую терапию, г) курсы реиндукционной терапии, д) все перечисленное.  10. При наличии какого признака диагноз острого лейкоза становится очевидным?  а) анемия, б) язвенно-некротический стоматит, в) увеличение лимфоузлов, г) бластоз в периферической крови. Ответы: 1-в, 2-г, 3-в, 4-д, 5-б, 6-д, 7-а, 8-б, 9-д, 10-г.  **Ситуационные задачи**  **Задача №1**  Больная Ш., 63 г. поступила в стационар с жалобами на общую слабость, повышение температуры тела до 380, головокружение, носовое кровотечение, боли в костях грудной клетки и нижних конечностей, чувство жжения в животе, боли в правом подреберье.  Больна с августа 1986 г., когда повысилась температура до 380С и не снижалась жаропонижающими средствами. Обратилась к врачу, который отметил выраженную бледность кожных покровов и точечные высыпания на коже. Больной дано было направление в клиническую лабораторию для анализа крови. Однако у больной возникло обильное носовое кровотечение и она в экстренном порядке была госпитализирована в терапевтическое отделение.  Объективно: Состояние больной тяжелое. Сознание ясное. Кожные покровы бледные с желтушным оттенком. На передней поверхности живота и грудной клетки имеются мелкоточечные геморрагические высыпания и подкожные инфильтраты темно-коричневого цвета, размером 0,5×2 см, плотные, малоподвижные, болезненные. Увеличены околоушные и подчелюстные лимфатические узлы до 1,5 см, подвижные, чувствительные. При пальпации ребер, грудины и трубчатых костей нижних конечностей отмечается резкая болезненность их. При пальпации брюшной полости обнаружено увеличение печени (размеры по Курлову 14×10×12 см) и селезенки.  Общий анализ крови: эр. – 2,3×1012/л, Нв – 84 г/л, лейк. 10,7×109/л, бласты – 90%, п – 3, с – 1, лимф. – 6, СОЭ 73 мм/час. В стернальном пунктате: большое количество бластных клеток, монобласты.  ВОПРОСЫ:   1. Перечислите основные синдромы 2. Дайте трактовку анализа крови и стернального пунктата 3. Ваш диагноз 4. Основные принципы лечения больного  Задача №2 Женщина 37 лет, впервые по поводу головной боли приняла 2 таб. анальгина, возникла общая слабость, лихорадка до 39 0С, озноб, выраженные боли при глотании. Вызванный участковый врач поставил Ds: “Ангина” и назначил антибактериальную терапию (амоксициллин 500 мг х 4 рвд). В течение 3 дней эффекта от терапии не было, состояние женщины ухудшилось – нарасла общая слабость, сохранялась лихорадка с ознобами, температура до 40 0С, усилились боли в горле, появились боли при открывании рта. Больная была доставлена машиной скорой помощи в инфекционное отделение с Ds: “Ангина”.  При осмотре в инфекционном отделении, состояние тяжелое, температура 400С. Миндалины гиперемированы, разрыхлены, увеличены в размерах, покрыты белесоватым налетом, который легко снимается шпателем. Слизистые ротовой полости изъязвлены, гиперемированы, покрыты беловатым налетом. Дыхание в легких жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧДД 24 в мин. Тоны сердца приглушены, ЧСС 110 в мин., АД 90/60 мм рт. ст. Живот вздут, определяется урчание, шум плеска. Стул жидкий, с примесью крови.  **Обследование:**  **ОАК**: эр.ц. 3,7х1012/л; Нв 110 г/л; ц.п. 0,9; рет. 20/00; тр.ц. 180х109/л; л.ц. 0,9х109/л; э-4, п-1, с-15, лф-60, м-20; СОЭ 40 мм/час  **Вопросы:**   1. Ведущие синдромы 2. Диагноз 3. План дополнительного обследования 4. Дифференциальный диагноз 5. План лечения   Эталон ответа к задаче № 2   1. Инфекционно-нектротический (тонзиллит, некротическая энетропатия), гематологический синдром 2. Ds: Агранулоцитоз, рото-глоточная форма. Анемия легкой ст. 3. Дополнительно: миелограмма с целью исключения дебюта заболевания системы крови и оценка глубины поражения костного мозга. В миелограмме определяется уменьшение гранулоцитарного ряда. На фоне стромальных элементов видны лимфоидные клетки, моноциты, плазмоциты. 4. Дифференциальный диагноз: о. лейкоз, апластическая анемия 5. План лечения:  * Запретить дальнейший прием медикаментов * Пища стерилизованная, при поражении кишечника – парентеральное питание * Стерильная палата (бокс) * Антибактериальная терапия с учетом характера микрофлоры в/в или через катетер в подключичную вену. Сохранение токсикоза в течение 24-48 часов говорит о необходимости смены АБ * Профилактика и лечение грибковой инфекции: амфотерицин В 0,1 мг/кг, в течение 3-5 дней дозу увеличивают до 1 мг/кг/сут. Курсовая доза 1-3 г. * Иммуноегулирующая терапия: в/в иммуноглобулин IV поколения, лизоцим – ингаляции аэрозоля 10 мг * Плазмаферез * Лейкомакс 3-5 мкг/кг/сут 10 дней (стимуляция клетки-предшественницы миелопоэза)   **Задача №3**  В ЛОР-отделение ГКБ №1 доставлен больной у которого диагностирована лакунарная ангина. В отделении сделали: ОАК, ОАМ.  **ОАК**: эр.ц. 4,0х1012/л; Нв 125 г/л; ц.п. 1,0; л.ц. 0,97х109/л; ретикулоциты-90/00; тр.ц. 200х109/л; б-0, э-0, п-2, с-28, лф-45, м-25; СОЭ 25 мм/час.  **ОАМ**: уд. вес – 1025; р-я кислая; цвет-с/ж, белок-отр., л.ц. – 3-4 в п/зр., эр.ц. – 0-1 в п/зр.  **Проконсультирован терапевтом**: обнаружено увеличение шейных л/у, увеличение печени. С диагнозом: “сепсис” переведен в тер. отд.  **Особенности анамнеза:** в течение месяца больного беспокоили боли в поясничном отделе позвоночника, в связи с чем стал принимать амидопирин, который ранее никогда не принимал.  **Объективно**: состояние средней тяжести. В лакунах миндалин – гнойные массы. Температура 38,50С. На слизистой губ, ротоглотки высыпания “herpes labialis”. Тоны сердца ритмичные, ясные, ЧСС 92 в мин., АД 130/80 мм рт. ст. В легких дыхание жесткое, хрипов нет, ЧДД 20 в мин. Язык обложен белым налетом, сухой. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2 см ниже края реберной дуги, мягкая. Селезенка не пальпируется. Отеков нет.  **Обследование:**  **Обзорная Rg легких** – без патологии  **ЭКГ:** ритм синусовый 98 в мин. Эл. систола в пределах нормы.  **Заключение УЗИ:**умеренное увеличение печени и селезенки.  **3-х кратный посев крови на стерильность** – культура не выделена.  **Вопросы:**   * Ведущие синдромы * Диагноз * План дополнительного обследования * Дифференциальный диагноз * План лечения   **Содержание темы:**  **Принципы диагностики.**  Диагностика ОЛ базируется на оценке морфологических особенностей клеток костного мозга и периферической крови.  Диагноз острого лейкоза может быть установлен только морфологически по обнаружению бластных опухолевых клеток в костном мозге (более 20%). При обнаружении в костном мозге менее 20% бластных клеток, а в периферической крови - более 20%, также устанавливается диагноз ОЛ.  Хранение первичных препаратов костного мозга, на основании которых установлен диагноз, обязательно в течение не менее 5 лет.  Картина крови характеризуется следующими признаками:   1. появлением бластных клеток; 2. анемией, чаще нормоцитарной и нормохромной; 3. тромбоцитопенией; 4. лейкопенией или лейкоцитозом; 5. наличием лейкемического провала (отсутствие промежуточных форм между бластными клетками и зрелыми нейтрофилами); 6. отсутствием в лейкоцитарной формуле эозинофилов и базофилов (эозинофильно-базофильная диссоциация);   7) ускорением СОЭ.  Оценка морфологических особенностей клеток костного мозга включает:  - определение принадлежности опухолевых клеток к миелоидной или лимфоидной линии кроветворения;  - иммунофенотипирование;  - цитохимическое исследование;  - цитогенетическое исследование;  - молекулярно-биологическое исследование;  - культуральное исследование.  *Иммунофенотипирование* стало принципиально важным диагностическим методом именно для ОЛЛ, поскольку програм­мы лечения при разных подтипах ОЛЛ существенно различаются.  Задачи иммунофенотипирования: подтверждение диагноза; установление варианта ОЛ в том случае, когда цитоморфологический метод не­достаточно информативен (например, при установ­лении диагноза ОМЛ с минимальной дифференцировкой - вариант М0); определение бифенотипических (экспрессия принципиально значимых маркеров как лимфоидных, так и миелоидных, оцениваемых по специальной шкале в баллах) и билинейных вариантов ОЛ (существование двух популяций бластных клеток, иммунофенотипически принадлежащих к разным линиям кроветворения); характеристика аберрантного иммунофенотипа в дебюте заболева­ния с целью дальнейшего мониторинга минималь­ной остаточной популяции клеток в период ремиссии ОЛ; выделение прогностических групп. Каждый из CD-антигенов с помощью моноклональных анти­тел выявляется на нормальных гемопоэтических клетках соответствующей линейной принадлежности и на определенных стадиях дифференцировки. Бластные клетки считают позитивными по экспрессии того или иного антигена, если 20%из них и более экспрессируют его. К антигенам, определяемым на клетках лимфоидной принадлежности, относят: CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD9, CD10, CD19, CD20, CD22, CD23, CD56, CD57; CD79a, миелоидной - CD11, CD13, CD14, CD15, CD33, CD36, CD41, CD42, CD65, HLA-DR. Антигеном ранних клеток-предшественниц является CD34. Позитивными по экспрессии этого маркера считаются лейкозы, при которых его экспрессируют 15% бластных клеток.  Для ОМЛ иммунофенотипирование не является принципиальным методом, оно только под­тверждает диагноз ОЛ, и лишь при вариантах М0 (CD33, CD34) и М7(CD41, CD42b) иммунофенотипирование позволяет достоверно установить диагноз.  *Цитохимическая характеристика* вариантов ОНЛЛ определяется по результатам реакций с миелопероксидазой, суданом черным В (окраска на липиды), хлорацетатэстеразой, α-нафтилэстеразой, фторидом натрия, гликогенположительным материалом в гранулярной или диффузной форме**.**Цитохимически все ОЛЛ являются негативными на миелопероксидазу, судан черный, хлорацетатэстеразу и α-нафтилэстеразу. Наиболее характерной для ОЛЛ является выраженная реакция на гликоген в виде концентрических скоплений вокруг ядра лимфобласта его грубых гранул (PAS-peакция в глыбчатой или гранулярной форме).  *Цитогенетическая характеристика.*У 90% больных ОЛ находят генетические поломки, характеризующиеся различными дефектами хромосом (транслокации, делеции, инверсии, гиперплоидия, исчезновение одной из пар хромосом и т. д.). Например, t(15,17) – типичный цитогенетический маркер острого промиелоцитарного лейкоза.  *Молекулярно-биологический и культуральный методы*исследования используются для определения минимальной остаточной болезни.  **Прогностические факторы.**  К факторам благоприятного и неблагоприятного прогноза относят возраст, пол, исходный соматический статус пациента, клинические, морфологические, цитогенетические, иммунологические характеристики лейкемических клеток и т.д. Первым и принципиальным фактором прогноза для всех больных с любой формой ОЛ является адекватная химиотерапия. Химиотерапия может быть определена как адекватная в тех случаях, когда используют программы и препараты, специально предусмотренные для конкретной формы ОЛ, дозы цитостатических препаратов в этих программах соответствуют расчетным (на площадь поверхности тела); интервалы между курсами и этапами лечения соответствуют предусмотренным в программе; проводится необходимая сопроводительная терапия (антибиотикотерапия, заместительная терапия компонентами крови); ремиссию и рецидив заболевания диагностируют в соответствии с четкими критериями.  Второй универсальный фактор риска – возраст больного. У взрослых больных ОЛЛ (старше 15 лет) отмечается следующая закономерность: чем меньше возраст, тем лучше прогноз. Наиболее плохие результаты получены у больных 60 лет и старше. Аналогичная закономерность прослеживается и при миелоидных лейкозах: у молодых пациентов шансов на достижение полной ремиссии и долголетняя выживаемость больше, чем у пожилых.  **Лечение.**  **Основные принципы цитостатической терапии:**  1) принцип дозы-интенсивности, то есть необходимости использования адекватных доз цитостатических препаратов в сочетании с четким соблюдением временных межкурсовых интервалов;  2) принцип использования комбинаций цитостатических средств с целью получения наибольшего эффекта и уменьшения вероятности развития лекарственной резистентности;  3) использование сочетания 5 и более цитостатических средств с обязательным применением глюкокортикостероидных гормонов; высокодозная консолидация;   1. принцип этапности терапии.   Этапы лечения острых лейкозов предполагают:  - ***индукцию ремиссии* (**период начального лечения, целями которого являются максимально быстрое и значительное уменьшение массы опухоли и достижение полной ремиссии),  ***- консолидацию***(закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта)***,***  **- *терапию поддержания ремиссии, или противорецидивное лечение***(продолжение цитостатического воздействия в меньших дозах, чем в период индукции ремиссии, для полного уничтожения остаточных бластных клеток и достижения выздоровления).  Принципиальным этапом терапиинекоторых вариантов ОЛ (лимфобластных, промиелоцитарных, миеломоно- и монобластных) является***профилактика и при необходимости лечение нейролейкемии,***которые осуществляются на всех этапах программного лечения (интратекально - метотрексат, цитарабин, дексаметазон; краниальное облучение в дозе 2400 рад; краниоспинальное облучение при поражении периферической нервной системы).  Основные программы химиотерапии ОЛ представлены в таблицах 2, 3.  Таблица 2  **Программы химиотерапии острых лимфобластных лейкозов**   |  |  | | --- | --- | | Программа | Препараты, время и способ их введения | | **GALB** (терапия без учета иммунофенотипа бластных клеток и групп риска) | *Курс I*: индукция (4 нед.)  Циклофосфан 1200 мг/м2 в/в в 1-й день (800 мг/м2 для больных старше 60 лет)  Даунорубицин 45 мг/м2 в/в в 1-й, 2-й, 3-й день (30 мг/м2) для больных стар­ше 60 лет)  Винкристин 2 мг, 1-й, 8-й, 15-й, 22-й день  Преднизолон 60 мг/м2внутрь, 1-21-й день (1-7-й день для больных старше 60 лет)  L-аспаргиназа 6000 IU/м2, подкожно: 1-й, 8-й, 11-й, 15-й, 18-й, 22-й день  *Курс II*: ранняя интенсификация (4 нед., повторить один раз)  Интратекально метотрексат 15 мг в 1-й день  Циклофосфан 1000 мг/м2 в/в в 1-й день  6-Меркаптопурин 60 мг/м2 внутрь, 1 -14-й день  Цитарабин 75 мг/м2 подкожно, 1-4-й, 8-11-й день  Винкристин 2 мг в/в, 15-й, 22-й день  L-аспарагиназа 6000 IU/м2 подкожно, 15-й, 18-й, 22-й, 25-й день  *Курс III*: ЦНС профилактика и межкур­совая поддерживающая терапия (12 нед.)  Краниальное облучение 2400 рад, 1 -12-й день  Интратекально метотрексат 15 мг в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й, 29-й день  Циклофосфан 1000 мг/м2 в/в в 1-й день  6-Меркаптопурин 60 мг/м2 внутрь, 1 - 70-й день  Метотрексат 20 мг/кг2внутрь, 36-й, 43-й, 50-й, 57-й, 64-й день  *Курс IV*: поздняя интенсификация (8 нед.)  Доксорубицин 30 мг/м2 в/ в, 1-й, 8-й, 15-й день  Винкристин 2 мг в/в, 1-й, 8-й, 15-й день  Дексаметазон 10 мг/м2 внутрь, 1-14-й день  Циклофосфан 1000 мг/м2 в/в в 29-й день  6-Тиогуанин 60 мг/м2 внутрь, 29-42-й день  Цитарабин 75 мг/м2 подкожно, 29-32-й, 36-39-й день  *Курс V*: длительная поддерживающая те­рапия (до 24 мес. от момента установле­ния диагноза)  Винкристин 2 мг в/в в 1-й день каж­дой 4-й недели  Преднизолон 60 мг/м2 внутрь в 1-5-й день каждой 4-й недели  6-Меркаптопурин 60 мг/м2 внутрь, 1 -28-й день  Метотрексат 20 мг/м2 внутрь, 1-й, 8-й, 15-й, 22-й день | | **RACOP (ГНЦ РАМН)** | Программа терапии рецидивов и рефрактерных форм ОЛЛ (может быть использована в качестве консолидации у больных из группы риска)  Даунорубицин 45 мг/м2 в/в, 1-3-й день  Цитарабин 100 мг/м2 2 раза в день 1-7-й день  Циклофосфамид 400 мг/м2 1 раз в день 1-7-й день  Винкристин 2 мг в/в в 1-7-й день  Преднизолон 60 мг/м2 внутрь, 1-7-й день  После проведения двух полнодозных курсов выполняют один курс с дозой циклофосфана 200 мг/м2 и одним введением винкристина, затем выполняют программу поддержания ремиссии по схеме чередования курсов RACOP (5-дневный) - СОАР - СОМР, проводимых с интервалом 1 мес. в течение 3 лет от момента начала терапии.  *RACOP 5-дневный*  Даунорубицин 45 мг/м2 в/в, 1-й, 2-й день  Цитарабин 100 мг/м2 2 раза в день 1-5-й день  Циклофосфамид 200 мг/м2 1 раз в день 1-5-й день  Винкристин 2 мг в/в в 1-й день  Преднизолон 60 мг/м2 внутрь, 1-5-й день  *СОАР*  Циклофосфан 400 мг/м2 в/в в 1-й день  Винкристин 2 мг в/в в 1-й день  Цитарабин 60 мг/м2 2 раза в день 1-5-й день  Преднизолон 40 мг внутрь, 1-5-й день  *СОМР*  Циклофосфан 1000 мг/м2 в/в в 1рдень  Винкристин в/в 2 мг в 1-й день  Метотрексат 12,5 мг/м2 в/в, 3-й, 4-й день  Преднизолон 100 мг внутрь, 1-5-й день |   Таблица 3  **Программы химиотерапии острых миелоидных лейкозов**   |  |  | | --- | --- | | Программа | Препараты, время и способ их введения | | **DAT** | Цитозин-арабинозид 100 мг/м2 в/в 2 раза в день, 1-7-й день  Даунорубицин 45 мг/м2 в/в 1 раз в день,1 - 3-й день  6-Тиогуанин 100 мг внутрь 2 раза в день, 1-7-й день | | **7 + 3** | Цитозин-арабинозид 100 мг/м2 в/в 2 раза в день, 1-7-й день  Даунорубицин 45 мг/м2 в/в 1 раз в день,1 -3-й день или  Даунорубицин 60 мг/м2 в/в 1 раз в день, 1 - 3-й день или  Митоксантрон 10 мг/м2 в/в 1 раз в день, 1-3-й день или  Идарубицин 12 мг/м2 в/в 1 раз в день, 1-3-й день | | **7**+ **3**+ **VP-16** | Цитозин-арабинозид 100 мг/м2 в/в 2 раза в день, 1-7-й день  Даунорубицин 45 мг/м2 в/в 1 раз в день, 1-3-й день  Этопозид 120 мг/м2 в/в 1 раз в день, 17-21-й день | | **7-3-7** | Цитозин-арабинозид 100 мг/м2 в/в 2 раза в день, 1-7-й день  Даунорубицин 45 мг/м2 в/в 1 раз в день, 1-3-й день  Этопозид 75 мг/м2 в/в 1 раз в день, 1-7-й день | | **TAD 9** | Цитозин-арабинозид 100 мг/м2 круглосу­точно в/в 1-2-й день  Цитозин-арабинозид 100 мг/м2 в/в 2 раза в день, 3-8-й день  Даунорубицин 60 мг/м2 в/в 1 раз в день, 3-5-й день  6-Тиогуанин 100 мг/м2 внутрь 2 раза в день, 3-9-й день |   Примечание. Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. (2001 г.)  ***Трансплантация***аллогенных гемопоэтических клеток может быть рекомендована больным ОЛЛ в период второй и последующих ремиссий, а также первой ремиссии больных с плохим прогнозом. Аутологическая трансплантация может рассматриваться в качестве целесообразного терапевтического подхода лишь у больных в период второй и последующих ремиссий и больных Рh-позитивным ОЛЛ во время первой ремиссии в случае достижения у них молекулярной ремиссии. Главное условие для проведения трансплантации – полная клинико-гематологическая ремиссия.  *Противопоказания*для трансплантации костного мозга (ТКМ): возраст старше 60 лет, наличие сопутствующей патологии.  **Вспомогательная терапия.**  Выделяют два основных направления вспомогательной терапии – ***профилактика осложнений и их лечение***. К основным профилактическим мерам относят: обеспечение сосудистого доступа, профилактику синдрома массивного лизиса опухоли (водная нагрузка, форсированный диурез, аллопуринол, особенно при гиперлейкоцитозах), профилактику флебита, если не используют центральный венозный катетер (обеспечение правильного введения цитостатических и других препаратов), тошноты, рвоты, геморрагических осложнений с помощью заместительных трансфузий тромбоцитов (при нормальной температуре тела их уровень в периферической крови должен быть не ниже 20×109/л, при ее повышении – 30×109/л), анемического синдрома (заместительные трансфузии эритроцитарной массы, при этом следует иметь в виду, что в отсутствие признаков кислородной недостаточности – одышки при физической нагрузке, выраженной тахикардии, головной боли, головокружений, обморочных состояний при содержании гемоглобина 75-80 г/л трансфузии эритроцитов не требуются, электролитных нарушений (особенно на фоне применения калийвыводящих препаратов – амфотерицина В, диуретиков), коагуляционных нарушений (викасол для внутривенного введения – на фоне длительного применения бета-лактамных антибиотиков, угнетающих нормальную флору кишечника и, соответственно, изменяющих метаболизм витамина К, свежезамороженная плазма и постоянная инфузия гепарина при гиперкоагуляционных состояниях), инфекционных осложнений (селективная деконтаминация, желательно направленного действия в соответствии с результатами посевов флоры кишечника и полости рта, обработки полости рта, санитарно-гигиенические мероприятия).  ***В качестве вспомогательных средств терапии*** используются ростовые гемопоэтические факторы. Доказано, что эти факторы не влияют на пролиферацию лейкемических клеток (показатели безрецидивной выживаемости и продолжительности полной ремиссии не ухудшаются). Кроме того, они существенно сокращают период миелотоксического агранулоцитоза (в среднем 3-5 дней), что в свою очередь приводит к снижению частоты развития инфекционных осложнений, а также продолжительности применения антибиотиков и противогрибковых средств. Помимо этого, ростовые гемопоэтические факторы применяют в качестве «прайминга» - увеличения чувствительности лейкемических клеток к последующему цитостатическому воздействию благодаря выведению покоящихся лейкемических клеток в клеточный цикл.  **Критерии ремиссии.**  Результаты лечения ОЛ в период индукции оцениваются по определенным критериям. Ремиссия характеризуется следующими показателями, сохраняющимися на протяжении не менее 1 месяца:  - в костном мозге число бластных клеток не превышает 5%, представлены все линии кроветворения с нормальными признаками созревания (их соотношение приближается к норме), мегакариоциты обнаруживаются, клеточность костного мозга более 20%;  - в периферической крови - абсолютное число нейтрофилов более или равно 1,0×109/л, тромбоцитов более или равно 100×109/л, бластные клетки не обнаруживаются;  - отсутствуют экстрамедуллярные очаги лейкемического роста (включая отсутствие нейролейкемии). Указанные изменения должны наблюдаться в течение 1 мес. и более.  Следует отметить, что в случае, если в пунктате костного мозга содержится менее 5% бластных клеток, но выявляются клетки с палочками Ауэра, полную ремиссию не диагностируют.  Выделяют 3 основных типа полной морфологической ремиссии (ПР): цитогенетическая (ПРц), молекулярная (ПРм), с неполным восстановлением показателей периферической крови, когда количество нейтрофилов менее 1×109/л, тромбоцитов менее 100×109/л (ПРн).  ***Цитогенетическая ремиссия***- полная клинико-гематологическая ремиссия, при этом с помощью стандартного цитогенетического исследования не выявляются исходные аномалии кариотипа; кариотип должен быть нормальным, а количество проанализированных метафаз - не менее 20.  ***Молекулярная ремиссия***- это полная клинико-гематологическая ремиссия при отсутствии исходно определявшихся с помощью ПЦР молекулярных маркеров ОЛ (дважды проведенный анализ).  ***Частичная ремиссия*** – это состояние кроветворной ткани, которое не соответствует критериям полной ремиссии, однако регистрируется значительное снижение количества бластных клеток (более 50% от исходного, при этом их процент в пунктате костного мозга не должен превышать 25) и нормализация показателей периферической крови с незначительными отклонениями от необходимых параметров (не обнаруживаются бластные клетки, количество тромбоцитов не менее 50×109/л**,**но не более 100×109/л и т.д.).  ***Резистентная форма ОЛ*** - отсутствие полной ремиссии после завершения индукционной терапии (обычно это два курса химиотерапии при ОМЛ и 2 фазы индукции при ОЛЛ), а также если после первого индукционного курса количество бластных клеток в пунктате костного мозга составляет 5% и менее без полноценного восстановления показателей периферической крови и после проведения первого курса консолидации процент бластных клеток превышает 5. **Отсутствие эффекта**(полной ремиссии) к концу индукционной терапии расценивается как**первичная резистентность** и является основанием для перехода к другой цитостатической программе.  **Критерии рецидива.**  Ранним считают рецидив, возникший менее чем через 1 год от момента достижения полной ремиссии, поздним - зарегистрированный через 1 год и более. Рецидивом также является внекостномозговое поражение (нейролейкемия, поражение яичек, увеличение селезенки и т. д.) даже при отсутствии изменений в крови и костном мозге. В таблице 5 представлены основные подходы к определению минимальной остаточной популяции опухолевых клеток.  Таблица 5  **Методы определения минимальной остаточной популяции лейкемических клеток**   |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | Метод | Количество анализируемых клеток | Порог чувстви-тельности, % | Пример | | Проточная цитометрия с определением анэуплоидии | 10 000-50 000 | 5 | Анеуплоидные клоны при ОЛЛ | | Стандартное цитогенетическое исследование | 20-100 | 1-5 | inv(16) при ОМЛ | | Флюоресцентная гибридизация *in situ* | 100-1000 | 1-5 | Трисомия 8 при ОМЛ | | Саузерен-блоттинг (электрофорез ДНК) | 1 000 000 | 1-2 | Реаранжировка гена Т-клеточного рецептора | | Иммуноцитохими-ческое исследование (двойная метка) | 10 000-100 000 | 0,02 | TDT-позитивный ОМЛ | | Культуральные методы | 1 000 000 | 0,005 | Лейкемические колонии в костном мозге перед ауто-ТКМ | | Мультипараметри-ческая проточная цитометрия | 50 000-1 000 000 | 0,001 | Аберрантный иммунофенотип CD13/CD34 | | Полимеразная  цепная реакция с обратной транскрипцией | 1 000 000 | < 0,0001 | CBFβ-MYH11 при М4эо, PML-RARa при промиелоцитарных ОЛ |   Примечание:минимальная резидуальная болезнь**,**или минимальная остаточная болезнь - небольшая популяция опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована с помощью светового микроскопа, но обнаруживается с помощью более тонких методов исследования, позволяющих выявить одну лейкемическую клетку на 104-106 исследуемых (В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова, 2007).  ***Цитогенетический рецидив ОЛ***констатируют при наличии в пунктате костного мозга митозов с хромосомными аберрациями, обнаруживающихся в дебюте заболевания, на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.  ***Молекулярный рецидив***- появление в костном мозге исходно определявшихся молекулярных маркеров ОЛ, обнаруженных в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени), на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии. Важным и одним из самых точных способов оценки эффективности лечения ОЛ является построение кривых выживаемости больных, которым проводили ту или иную терапию. Чаще всего оценивают общую, безрецидивную, бессобытийную выживаемость и вероятность сохранения полной ремиссии (или обратный показатель - вероятность развития рецидива). |