**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.И. ЕВДОКИМОВА»**

**МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

***Кафедра госпитальной терапии №1***

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

**Учебно-методическое пособие**

**Под общей редакцией Л.А. Панченковой**

**Москва 2018**

Рецензент:

**Попова Е.Н**- д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии ФППО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ

**Составители:**

**Панченкова Людмила Александровна** (ред.), д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Майчук Елена Юрьевна,** д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Мартынов Анатолий Иванович,** д.м.н., академик, проф. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Хамидова Хадижат Ахмедовна,** к.м.н., доц. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Юркова Татьяна Евгеньевна,** к.м.н., асс. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Воеводина Ирина Викторовна,** д.м.н., доц. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Макарова Ирина Анатольевна,** д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

Дифференциальный диагноз при миелопролиферативных заболеваниях/сост. Л.А. Панченкова, Е.Ю. Майчук, А.И. Мартынов, Х.А. Хамидова, Т.Е. Юркова, И.В. Воеводина, И.А. Макарова; под ред. Л.А. Панченковой; МГМСУ.- М.:РИО МГМСУ, 2018.- 39 с.: илл.

В учебно-методическом пособии подробно изложены классификация, вопросы диагностики и дифференциальной диагностики, современные подходы к лечению миелопролиферативных заболеваний. Пособие содержит план работы на практическом занятии, вопросы для подготовки к занятию, алгоритм обоснования клинического диагноза; включены итоговые тестовые задания, предназначенные для самостоятельной оценки знаний студентами.

Учебно-методическое пособие подготовлено в соответствии с рабочей учебной программой по дисциплине «Госпитальная терапия», утвержденной в 2008 г. в Московском Государственном медико-стоматологическом университете на основе примерных учебных программ Минздравсоцразвития РФ и Государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по специальности «060101-Лечебное дело».

Пособие предназначено преподавателям и студентам медицинских вузов, а также клиническим ординаторам и интернам.

Рекомендовано к изданию Учебно-методическим Советом МГМСУ ( от 23.05.2018г.)

**© МГМСУ, 2018**

**©** Панченкова Л.А. (ред.), Майчук Е.Ю., Мартынов А.И., Хамидова Х.А., Юркова Т.Е., Воеводина И.В., Макарова И.А. 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Теоретические основы темы 4
2. Мотивационная характеристика темы 21
3. Этапы диагностического поиска 22
4. Клинические задачи 28
5. Тестовые задания 31
6. Литература 37
7. Приложения 38
8. ***Теоретические основы темы. Дифференциальная диагностика миелопролиферативных заболеваний***

Острые лейкозы – это гетерогенная группа опухолевых заболеваний кроветворной
системы, которые начинаются в костном мозге и характеризуются накоплением недифференцированных (бластных) клеток и подавлением нормальных ростков кроветворения. Заболеваемость острыми лейкозами – в среднем 3-5 первичных

 случаев на 10000 человек в год. Острые лейкозы распространены повсеместно в разных странах, встречаются во всех возрастных группах, но у детей их удельный вес

наибольший среди всех гемобластозов. Мужчины и женщины

заболевают с равной частотой.

***Этиология:***

Причинами возникновения острых лейкозов человека могут быть нарушения состава и структуры хромосомного аппарата как наследственно обусловленные, так и приобретенные под влиянием некоторых мутагенных факторов:

 - ионизирующая радиация как при общем воздействии на организм (например, у посрадавших при атомных взрывах в Хиросиме и Нагасаки), так и при локальном облучении тела (например, по поводу артроза, спондилёза, псориаза).

 - канцерогены (бензол, бензпирен, углеводороды, пестициды, нитролаки, дефолианты,

 некоторые фармпрепараты и др).

 - описано достаточно случаев возникновения острых лейкозов у пациентов, длительно

 принимавших мустарген (эмбихин), этопозид, тенипозид, делагил и некоторые другие

 медикаменты.

 - ультрафиолетовое излучение (например, у жителей Африки (статистически достоверно) повышена заболеваемость гематосаркомы).

 - доказана предрасполагающая роль наследственных дефектов миелоидной или

 лимфоидной ткани. Так, отмечено заметное учащение лейкоза на фоне болезни Дауна, синдромов Блума, Клайнфелтера, Тернера и др.

 ***Патогенез*** обусловлен:

1. Пролиферацией клона опухолевых клеток с характерными цитогенетическими поломками в костном мозге.

2. Угнетением нормального кроветворения.

3. Выход бластных клеток в кровь.

4. Метастазирование бластных клеток в другие кроветворные (селезёнка, печень, лимфатические узлы) и некроветворные (кожа, ЦНС, лёгкие) органы.

*Классификация острых лейкозов*

Современная классификация острых лейкозов основана на морфологических и цитохимических особенностях бластных клеток. Она предложена группой французских, американских и британских гематологов – FAB-классификация (1976-91).

Различают нелимфобластый и лимфобластный лейкоз.

|  |  |
| --- | --- |
| Вариант нелимфобластного лейкоза  | Название |
| М0 | Миелобластный с минимальной дифференцировкой |
| М1 | Миелобластный без созревания |
| М2 | Миелобластный с созреванием |
| М3 | Промиелоцитарный |
| М4 | Миеломонобластный |
| М5а | Монобластный без созревания |
| М5б | Монобластный с созреванием |
| М6 | Эритромиелоз |
| М7 | Мегакариобластный |

***Классификация острых лейкозов (ВОЗ)***

***Острые миелобластные лейкозы с повторяющимися генетическими нарушениями***

- ОМЛ с t(8,21) продукт гена AML/ETO

- ОМЛ с патологической костномозговой эозинофилией inv(16) или t(16;16), продукт гена СВβ/МУН 11

* Острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17), продукт гена PML/RARA
* ОМЛ с перестройками 11q23(MLL)
* Острый миелоидный лейкоз с мультилинейной дисплазией (при МДС)
* Острый миелоидный лейкоз и вторичные МДС, связанные с лечением (алкилирующие препараты или ингибиторы топоизомеразы)
* ОМЛ неклассифицируемые (ОМЛ с или без дифференцировки, о.миеломоноцитарный, эритроидный, мегакариобластный)

***Острые лимфобластные лейкозы***

* Из предшественников В-клеток
* Из предшественников Т-клеток

***Фазы острого лейкоза:***

 - Лейкемическая (с выходом бластов в периферическую кровь)

 - Алейкемическая, с первичной цитопенией (лейкопеническая).

***Стадии острого лейкоза:***

1. Начальная
2. Развёрнутая
3. Ремиссия (полная или неполная)
4. Рецидив
5. Терминальная

***Течение острого лейкоза:***

*В течении острого лейкоза выделяют несколько стадий:*

1 . Начальная

2. Развёрнутая

3. Ремиссия (полная или неполная)

4. Рецидив

5. Терминальная

*Начальная стадия* острого лейкоза диагностируется чаще всего тогда,

когда у больных с предшествующей анемией в дальнейшем развивается

картина острого лейкоза.

*Развёрнутая стадия* характеризуется наличием основных клинических и

гематологических проявлений заболевания.

*Ремиссия* может быть полной и неполной. К *полной* ремиссии относятся

состояния, при которых отсутствуют клинические симптомы заболевания,

количество бластных клеток в костном мозге не превышает 5 % при

отсутствии их в крови. Состав периферической крови близок к норме. При

*неполной* ремиссии имеет место отчётливое клиническое и

гематологическое улучшение, однако количество бластных клеток в

костном мозге остаётся повышенным - не более 20 %.

*Рецидив* острого лейкоза может возникать в костном мозге (более 5%

бластных клеток в пунктате) или вне костного мозга (периферическая

кровь, органы).

*Терминальная стадия* характеризуется выраженным угнетением

нормальных ростков кроветворения (цитопения), развитием язвенно-

некротических процессов, геморрагического синдрома, резистентностью к

цитостатической терапии.

*Клиническая картина развёрнутой стадии острого лейкоза:*

В развёрнутой стадии заболевания можно выделить несколько синдромов:

- анемический синдром

- геморрагический синдром

- инфекционные и язвенно-некротические осложнения

-гиперплазия кроветворной ткани и экстрамедуллярного кроветворения.

*Анемический синдром:*

проявляется слабостью, головокружением, болями в области сердца, одышкой.

Объективно отмечается бледность кожных покровов и слизистых оболочек.

Выраженность анемии различна и определяется степенью угнетения

эритропоэза, наличием гемолиза, кровотечений и прочее.

*Геморрагический синдром:*

Встречается практически у всех больных. Обычно наблюдаются десневые,

носовые, маточные кровотечения, геморрагии на коже и слизистых оболочках. В

местах уколов и внутривенных инъекций возникают обширные кровоизлияния.

В терминальной стадии на месте кровоизлияний в слизистой оболочке желудка,

кишечника появляются язвенно-некротические изменения.

Наиболее выраженный геморрагический синдром наблюдается при *промиелоцитарном* лейкозе.

*Инфекционные и язвенно-некротические осложнения:*

 Являются следствием гранулоцитопении, снижения фагоцитарной активности гранулоцитов и встречаются более чем у половины больных острым лейкозом. Часто возникают пневмонии, ангины, инфекции мочевыводящих путей, абсцессы в местах инъекций. Температура может быть различной - от субфебрильной до постоянно высокой. Значительное увеличение лимфатических узлов у взрослых встречается редко, у детей - довольно часто.

*Гиперплазия кроветворной ткани и экстрамедуллярного кроветворения:*

Увеличение лимфатических узлов, печени, селезёнки, кожные инфильтраты,

оссалгии). Первичными проявлениями острого лейкоза может быть также «беспричинный» субфебрилитет, изолированное увеличение лимфоузла, увеличение селезёнки, упорные боли в суставах и др. Увеличение лимфоузла, селезёнки, печени в начале развёрнутой стадии встречается не всегда, но с течением времени развивается у

многих больных острым лейкозом. Болезненность костей выявляется лишь при

большой массе лейкозных клеток, т.е. в уже запущенных случаях острого лейкоза.

***Стернальная пункция***

Пункция костного мозга (стернальная пункция) основной метод исследования при лейкозах. Его применяют с целью подтверждения диагноза и идентификации (морфологической, иммунофенотипической, цитогенетической) типа лейкоза.

Изредка аспирация костного мозга может быть затруднена в связи с выраженным фиброзом, что чаще встречается при миелобластных вариантах.

Миелограмма (количественное определение всех клеточных форм костного мозга) при острых лейкозах: увеличение содержания бластных клеток существенно более 5% и до тотального бластоза (диагноз можно считать установленным при бластозе в несколько десятков процентов); морфология бластов различна в зависимости от типа лейкоза;

увеличение промежуточных форм; лимфоцитоз; красный росток кроветворения угнетен (за исключением острого эритромиелоза); мегакариоциты отсутствуют или их количество незначительно (за исключением острого мегакариобластного лейкоза). Определение морфологии бластных клеток методом световой микроскопии.

***Цитохимическое исследование***

Цитохимическое исследование - основной метод диагностики форм острых лейкозов. Его проводят с целью выявления специфических для различных бластов ферментов.

Так, при острых лимфобластных лейкозах определяется положительная ШИК реакция на гликоген, поскольку микроскопическая картина сходна с таковой при остром миелоидном лейкозе), отрицательная реакция на липиды, пероксидазу, хлорацетатэстеразу.

При острых миелобластных лейкозах - положительная реакция на миелопероксидазу, липиды, хлорацетатэстеразу. ШИК-реакция зависит от формы острого миелоидного

лейкоза.

*Основные цитохимические характеристики бластных клеток при острых лейкозах.*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Формы острых лейкозов | Полисахариды | Глюкуронидаза | Фосфолипиды | Пероксидаза | Хлорацетатэстераза | Неспецифическая эстераза |
| Миелобластный | - | - | + | + | + | - |
| Миеломонобластный | - | - | + | + | + | + |
| Промиелоцитарный | + | + | + | + | + | + |
| Эритробластный | + | - | - | - | - | - |
| Лимфобластный | + | + | - | - | - | - |
| Недифференцируемый | - | - | - | - | - | - |

***Иммунофенотипирование***

Иммунофенотипирование бластов проводится автоматизированным методом - на проточном цитофлюориметре или иммуноферментным методом на стекле с использованием световой микроскопии. Последний имеет то преимущество, что его можно проводить параллельно с цитохимическим исследованием. Иммунофенотипирование позволяет определить с помощью моноклональных антител наличие или отсутствие различных специфических мембранных, цитоплазматических и ядерных антигенов на бластных клетках. Его проведение в первую очередь необходимо для точной диагностики острых лимфобластных лейкозов, а также в трудных случаях дифференциальной диагностики острых лимфобластных и миелобластных лейкозов. Это принципиальный момент, поскольку лечение этих форм разное.

*Другие обязательные первичные методы исследования*

1) Исследование ликвора. Повышенный цитоз за счет бластов указывает на нейролейкемию, повышенное давление ликвора - на внутричерепную гипертензию, обусловленную поражением твердой мозговой оболочки.

2) Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: расширение тени средостения за счет увеличения внутригрудных лимфатических узлов, лейкемиды в легких.

3) Биохимический анализ крови, электро и эхокардиография необходимы для определения исходных показателей функций жизненно важных органов и проводятся перед началом и во время химиотерапии, поскольку применяемые цитостатики обладают кардио, гепато и нефротоксичными свойствами.

4) Ультразвуковое исследование: увеличение печени и селезенки, очаги лейкемоидной инфильтрации в паренхиматозных органах.

***Нелимфобластные острые лейкозы***

|  |  |
| --- | --- |
| Вариант нелимфобластного лейкоза  | Название |
| М0 | Миелобластный с минимальной дифференцировкой |
| М1 | Миелобластный без созревания |
| М2 | Миелобластный с созреванием |
| М3 | Промиелоцитарный |
| М4 | Миеломонобластный |
| М5а | Монобластный без созревания |
| М5б | Монобластный с созреванием |
| М6 | Эритромиелоз |
| М7 | Мегакариобластный |

***Острый миелобластный лейкоз***

Характеризуется прогрессирующим течением, выраженной интоксикацией и лихорадкой, рано наступающей клинико-гематологической декомпенсацией процесса в виде тяжелой анемии, умеренной интенсивностью геморрагических проявлений, частных язвенно-некротических поражений слизистых и кожи. В периферической крови и костном мозге преобладают миелобласты. При цитохимическом исследовании выявляется активность пероксидазы, повышение содержания липидов, низкая активность неспецифической эстеразы.

***Острый миеломонобластный лейкоз***

Является субвариантом острого миелобластного лейкоза. По клинической картине они почти идентичны, однако миеломонобластная форма протекает злокачественней, с более выраженной интоксикацией, глубокой анемией, тромбоцитопенией, более выраженным геморрагическим синдромом, частыми некрозами слизистых и кожи, гиперплазией десен и миндалин.

 В крови выявляются бластные клетки - крупные, неправильной формы, с молодым ядром, напоминающим по форме ядро моноцита. При цитохимическом исследовании в клетках определяется положительная реакция на пероксидазу, гликоген и липиды. Характерным

признаком является положительная реакция на неспецифическую эстеразу в клетках и лизоцим в сыворотке и моче.

***Острый монобластный лейкоз***

Редкая форма лейкоза. Клиническая картина напоминает острый миелобластный лейкоз и характеризуется анемией, налонностью к геморрагиям, увеличением лимфатических узлов, увеличением печени, язвенно-некротическим стоматитом. В периферической крови - анемия, тромбоцитопения, лимфомоноцитарный профиль, повышенный лейкоцитоз. Появляются молодые бластные клетки. При цитохимическом исследовании в клетках определяется слабоположительная реакция на липиды и высокая активность неспецифической эстеразы. Лечение редко вызывает клинико-гематологические ремиссии. Продолжительность жизни больного составляет около 8-9 месяцев.

***Острый промиелоцитарный лейкоз***

Характеризуется чрезвычайной злокачественностью процесса, быстрым нарастанием тяжелой интоксикации, выраженным геморрагическим синдромом, приводящим к кровоизлиянию в мозг и к гибели больного. Бластные клетки различной величины и формы имеют цитоплазму, густо заполненную в одних клетках крупной фиолетовобурой зернистостью, располагающейся и на ядре, в других - мелкой обильной азурофильной

зернистостью; нередки палочки Ауэра. Зернистость содержит кислые сульфатированные мукополисахариды. Ядра этих лейкозных клеток в крови нередко имеют двудольчатую форму, еще чаще их форму бывает трудно различить из-за обилия зернистости в цитоплазме. Положительные цитохимические признаки: активность пероксидазы, много

липидов и гликогена, реакция на кислую фосфотазу резко положительна, наличие

гликозоаминогликана.

Геморрагический синдром зависит от выраженной гипофибриногенемии и избыточного содержания в лейкозных клетках тромбопластина. Выход тромбопластина провоцирует внутрисосудистое свертывание.

***Эритромиелоз***

Характеризуется тем, что патологическая трансформация кроветворения касается как белого, так и красного ростков костного мозга. В костном мозге обнаруживаются молодые недифференцированные клетки белого ряда и бластные анаплазированные клетки красного ростка – эритро- и нормобласты в большом количестве. Красные клетки больших размеров имеют уродливый вид.

В периферической крови - стойкая анемия, анизоцитоз эритроцитов (макроциты, мегалоциты), пойкилоцитоз, полихромазия и гиперхромия.

Эритро- и нормобласты в периферической крови - до 200-350 на 100 лейкоцитов. Часто отмечается лейкопения, но может быть умеренное увеличение лейкоцитов до 20-30 г/л. По мере развития болезни появляются бластные формы-монобласты.

Лимфаденопатии не наблюдается, печень и селезенка могут быть увеличены или оставаться в норме. Заболевание протекает более длительно, чем миелобластная форма, в некоторых случаях отмечается подострое течение эритромиелоза (до двух лет без лечения).

***Острый мегакариобластный лейкоз***

Встречается очень редко. Для него характерно присутствие в костном мозге и крови мегакариобластов (клеток с бластным, но гиперхромным ядром, узкой цитоплазмой с нитевидными выростами), а также недифференцированных бластов. Нередко в крови и костном мозге встречаются уродливые мегакариоциты и осколки их ядер.

Характерен тромбоцитоз (более 100 - 104 в 1 мкл), но может быть и тромбоцитопения. Иммунофенотип: HLADR-/+, CD33+/, CD34, CD41, CD61.

Острый мегакариобластный лейкоз - наиболее часто встречающийся тип острого лейкоза у детей с трисомией 21.

***Острый лимфобластный лейкоз***

Чаще встречается у детей и у лиц молодого возраста. Характеризуется увеличением какой-либо группы лимфоузлов, селезенки. Самочувствие больных не страдает, интоксикация выражена умеренно, анемия незначительная. Геморрагический синдром часто отсутствует. Больные жалуются на боли в костях.

Острый лимфобластный лейкоз отличается частотой неврологических проявлений (нейролейкемия).

В *периферической крови* и в *пунктат*е-*лимфобласта* молодые крупные клетки с округлым ядром. При *цитохимическом исследовании*: реакция на пероксидазу всегда отрицательная, липиды отсутствуют, гликоген в виде крупных гранул.

***Отличительной чертой лимфобластного острого лейкоза*** является

положительный ответ на применяемую терапию. Частота ремиссии - от 50 % до 90 %. Ремиссия достигается применением комплекса цитостатических средств. Рецидив болезни может проявляться нейролейкемией, инфильтрацией нервных корешков, костномозговой ткани. Каждый последующий рецидив имеет худший прогноз и течет более злокачественно, чем предыдущий. У взрослых заболевание протекает тяжелее, чем у детей.

***Нейролейкемия***

Нейролейкемия - это лейкемическое поражение (инфильтрация) оболочек мозга. Особенно часто это осложнение встречается при остром лимфобластном лейкозе детей, реже - при других формах острого лейкоза.

Возникновение нейролейкемии ебусловлено метастазированием лейкозных , клеток в оболочки головного и спинного мозга или в вещество мозга (интратумор, прогностически более тяжелый тип опухолевого роста). Клиника нейролейкемии складывается из менингеального и гинертензионного синдромов. Отмечают стойкую головную боль, повторную рвоту, вялость, раздражительность, отек дисков зрительных нервов, нистагм, косоглазие и другие признаки поражения черепных нервов и менингеальные знаки.

В цереброспинальной жидкости высокий бластный цитоз. Обнаружение высокого цитоза и бластных клеток в ликворе - более ранний признак нейролейкемии, чем описанная клиническая картина. При внутримозговых метастазах - картина опухоли мозга без цитоза.

***Лечение острых лейкозов (специфическая терапия)***

* Обнаружение и лечение инфекционныхых заболеваний (мочевыводящие пути, кандидоз, инфекции зубов, десен)
* Коррекция анемии
* Остановка тромбоцитопенических кровотечений
* Установка центрального венозного катетера
* Тщательное информирование пациента и получение его согласия

***Лекарства, чаще используемые для лечения острых лейкозов***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Фаза  | ОЛЛ | ОМЛ |
| Индукция | ВинкристинПреднизолонL-аспарагиназаДаунорубицин Метатрексат   | Даунорубицин Цитарабин  Этопозид  |
| Консолидация | ДаунорубицинЦитарабин Этопозид Метатрексат  | ЦитарабинАмсакрин  |
| Поддерживающая терапия | ПреднизолонВинкристинМеркаптопуринМетотрексат |

***Поддерживающая терапия***

* Инфекции – высокая вероятность сепсиса, лихорадка более 1часа + нейтропения (аминогликозиды + пенициллины Ш.С.)
* При Гр+ - ванкомицин, пневмоцистная пневмония – ко-тримоксазол (профилактика при проведении химиотерапии), системные кандидозы – флуконазол (назо-фарингеальные), амфотерицин-В (новые противогрибковые – каспофунгин, вориконазол) – системные. Герпес – высокие дозы ацикловира.

Изоляция, асептика!

-метаболические проблемы - состояние печени, почек, баланс жидкости, мочевая кислота

Психологичесая поддержка

***Тактика лечения острых лейкозов***

1. Индукция полной ремиссии (особенно при лимфобластном лейкозе) с помощью интенсивных курсов полихимиотерапии в течение 4-6 недель до развития гипоплазии кроветворения (курсы 5-7 дней с перерывом 10-14 дней).

Полихимиотерапия (для одновременного воздействия на различные фазы митотического процесса лейкозных клеток) осуществляется по различным программам: PVR, COAP, CALGB, CHOP, COPP и другие.

Дозы цитостатических препаратов уменьшаются вдвое при снижении лейкоцитов до 2,0 109/л и тромбоцитов до 40, 0 109/ л.

Цитостатическая терапия отменяется при уровне лейкоцитов менее 1,0 109/л, язвенном стоматите, диарее, тяжёлой рвоте.

При достижении индуцированной гипоплазии кроветворения проводятся мероприятия по борьбе с анемией, кровотечениями, по профилактике и лечению инфекционных осложнений.

При восстановлении лейкоцитов более 2,5 109/л и тромбоцитов более 50, 0 109/ л –цитостатическая терапия возобновляется.

Профилактику ***нейролейкемии*** начинают с 1-ого дня индукционной полихимиотерапии путём повторных введений цитостатиков в спинно-мозговой канал. В течение первых 3-х недель терапии делают 5 люмбальных пункций с введением метотрексата в дозе 12,5 мг/м2, цитозин-арабинозида 20-30 мг/м2  и преднизолон 15-20 мг/м2 . После этого либо

проваодится краниоспинальное облучение в дозе 24 Гр, либо в течение первого года терапии продолжается медикаментозная профилактика нейролейкемии путём интралюмбальных введений цитостатиков в каждом курсе консолидации. При клинических симптомах нейролейкемии применяют фракционированное краниоспинальное облучение в суммарной поглощённой дозе 24 Гр.

2. Укрепление (консолидация) ремиссии путём дополнительного проведения 2-3 курсов интенсивной химиотерапии.

3. Поддерживающее лечение с помощью различных схем полихимиотерапии в течение 3-х и более лет.

***Лечение острого лейкоза***

*Общие принципы лечения:*

1) Госпитализация в гематологический стационар

2) Радикальная противолейкозная терапия:

 *1. Подавление лейкемической пролиферации:*

 *Противолейкозные средства* способны как уничтожить бластные клетки (цитотоксическое действие), так и тормозить их рост (цитостатическое действие). Условно выделяют основные группы - алкилирующие препараты, антиметаболиты, антрациклины и др. Поскольку цитостатики действуют на определённый фазы клеточного цикла, произвольное изменение схем цитостатического лечения недопустимо.

 *Алкилирующие препараты* способны отщеплять атомы хлора, которые повреждают клеточную ДНК и вызывают гибель клетки в интерфазе. Как и другие цитостатики они обладают иммунодепрессивным и мутагенным действием на нормальные делящиеся клетки. Эта группа включает препараты, как циклофосфан (эндоксан), хлорбутин (лейкеран), миелосан, миелобромол, сарколизин, мустарген (эмбихин), натулан (прокарбазин), имифос, кармустин, тиофосфамид. Алкилаты чаще назначают внутрь, они хорошо всасываются в ЖК тракте и через сутки выводятся с мочой.

*Антиметаболиты* – структурные аналоги пуринов, пиримидинов и др. предшественников ДНК. Включаясь в клеточный метаболизм, эти препараты нарушают деление опухолевых и неопухолевых клеток, вызывая их гибель. Они обладают противоопухолевым действием, токсическим эффектом - угнетение нормального гемопоэза, поражение слизистых оболочек ЖК тракта, эндокринных органов, кожи и др. К этой группе препаратов относятся: цитарабин, метотрексат, меркаптопурин, фторурацил, тиогуанин, флударабин, пентостатин, 2-CDA (кладрибин).

*Противоопухолевые антибиотики* –рубомицин, адриамицин, блеомицин, доксорубицин. Они повреждают ДНК-матрицу и вызывают гибель клеток.ю

-Цитостатики *растительного происхождения* – винбластин, винкристин,подофиллин. Они обладают свойством останавливать клеточные митозы либо тормозить вступление клеток в деление.

-*Противоопухолевый фермент* **Аспарагиназа** *(краснитин)*-нарушает метаболизм тех опухолевых клеток, которые (в отличие от нормальных) не могут синтезировать эндогенный аспарагин. Поэтому аспарагиназа не вызывает цитопении, она действует селективно, но относительно слабо.

-*Ретиноиды (весаноид и др.) и производные витамина D*-стимулируют дифференцировку бластов до нормальных клеточных стадий.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Краткое название* | *Показания* | *Дозы цитостатиков и схема их введения* | *Интервал после цикла, дни* |
| PVR | Острый лимфобластный лейкоз | Преднизолон-40 мг/м2 внутрь (с 1-ого по 28-й день). Винкристин-1,5 мг/м2 в/в (1,8,15,22,29день). Рубомицин -60 мг/м2 в/в (11,12 день). | 14 |
| COAP | Острый лимфобластный лейкоз,Острый миелобластный лейкоз | Циклофосфан-150 мг/м2 в/в (с 1-ого по 4-й день). Винкристин- 2 мг/м2 в/в (1 день). Цитозар -150 мг/м2 в/в (с 1-ого по 4 день). Преднизолон-60 мг/м2 внутрь (с 1-ого по 4-й день). | 14 |
| CALGB | Острый лимфобластный лейкоз | 5 четырёхнедельных блока, включающих циклофосан, даунорубицин, винкристин, аспарагиназу, преднизолон и др. цитостатики. | - |
| CHOP | Острый лимфобластный лейкоз | Циклофосфан -1000 мг в/в (1-й день). Адриабластин -50 мг в/в (1-ый день). Винкристин -2 мг в/в (1-день). Преднизолон -100 мг внутрь (с 1-ого по 5-ый день). | 14 |
| COPP | Острый лимфобластный лейкоз | Цмклофосфан -600 мг/м2 в/в , 1,8 день. Винкристин-1,4 мг/м2 в/в , 1,8 день. Прокарбозин-100 мг/м2 в/в 1-14-ый день. Преднизолон- 40 мг/м2 в/в 1-14 день. | 14 |
| «7+3» | Острый миелобластный лейкозОстрый промиелоцитарный, острый монобластный, острый миеломонобластный лейкозы | Цитозар -100 мг/м2 в/в круглосуточно или 100 мг/м2 2 р в/в кап. (с 1-ого по 7 день). Рубомицин-45 мг/м2 в/в (с 1-ого по 3-й день). | 14 |
| POMP | Острый миелобластный лейкозОстрый промиелоцитарный, острый монобластный, острый миеломонобластный лейкозы | 6-меркаптопурин -500 мг/м2  внутрь (с 1-ого по 5-ый день). Винкристин -2 мг в/в (в 1-ый день).Метотрексат-7,5 мг/м2 в/в (с 1-ого по 5-й день). Преднизолон -200 мг внутрь (с 1-ого по 5-ый день). | 14-21 |
| DAT | Острые нелимфобластные лейкозы, множественная миелома, гематосаркомы | Цитозар-100 мг/м2 в/в 2 р (1-7 день). Даунорубицин - 45 мг/м2 в/в (1-3 день).Тиогуанин-100 мг 2 р (1-7 день). | 14 |
| FLAG | Острые нелимфобластные лейкозы (рефрактерные формы ,рецидивы). Миелодиспластический синдром. | Флударабин -30 мг/м2 в/в 1-5 день. Цитозар -2 мг/м2 в/в 1-5 день.G-CSF-5 мкг/кг до начала курса | 7 |

-*Цитокины* (интерферрон-альфа стимулирует Т-киллерные клетки, обладает антипролиферативной и дифференцирующей активностью, интерлейкин 2-активирует макрофаги, Т-хелперы и NK-клетки.

***2. Лечение инфекционных осложнений:*** антибактериальная терапия, гамма-глобулин, асептика, уход за кожей и слизистыми оболочками.

***3. Борьба с анемией:*** переливание свежей кров, эритроцитарной массы, витамины, препараты железа.

***4. Борьба с кровотечениями:*** переливание свежей крови, плазмы, тромбоцитарной массы.

***5. Стимуляция иммунологической защиты в стадии индуцированной гипоплазии кроветворения:*** введение иммуноглобулинов, иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, лимфоидных клеток, костного мозга.

***6. Выведение из организма лейкозных клеток (цитоферез).***

В амбулаторный условиях больным острым лейкозом необходимо еженедельно контролировать уровень лейкоцитов и гемоглобина, ежемесячно (при необходимости и чаще) выполнять развёрнутый анализ крови с тромбоцитами и ретикулоцитами, по протоколу или при необходимости чаще делать пункции костного мозга. Пациент должен соблюдать режим труда и отдыха, следует исключить физические нагрузки, гиперинсоляцию и физиотерапевтические процедуры, строго выполнять назначенную гематологом лекарственную терапию. Необходимо проводить беседы с больными, подчёркивая необходимость полноценного долечивания.

***Профилактика инфекций***

Профилактика инфекций - главное условие выживания пациентов с нейтропенией, возникшей вследствие химиотерапии.

1) Необходима полная изоляция пациента, строгий санитарнодезинфекционный режим - влажные уборки с антисептическими средствами (до 4-5 раз в сутки), проветривание и УФО палат с экранизацией больного, по возможности - специальная система кондиционирования боксов ламинарными потоками стерильного воздуха; использование одноразового инструментария, стерильной одежды медицинским персоналом, масок, обуви.

2) При повышении температуры тела проводят клиническое и бактериологическое исследования и немедленно начинают лечение комбинациями антибиотиков широкого спектра действия: цефалоспоринов, аминогликозидов, полусинтетических пенициллинов, меронема, тиенама. При вторичных подъемах температуры тела, возникших после лечения антибиотиками, обычно эмпирически применяют противогрибковые средства (амфотерицин В, дифлюкан) и противовирусные препараты - ацикловир.

3) При пневмоцистных пневмониях применяют высокие дозы внутривенного бисептола - 120 мг/кг в сутки (т. е. доза триметоприма 20мг/кг/сут), при цитомегаловирусных инфекциях применяется ганцикловир.

4) Для профилактики и лечения нейтропении можно назначить препараты гранулоцитарного (нейпоген) и гранулоцитарномакрофагального (граноцит) колониестимулирующих факторов. При острых миелобластных лейкозах эти препараты относительно противопоказаны.

***Заместительная терапия***

Заместительная терапия необходима при тромбоцитопении, глубокой анемии, нарушениях свертывания крови.

 - Трансфузия *эритроцитной массы* показана в случаях, когда содержание гемоглобина менее 60 г/л при клинических проявлениях анемии, перед предстоящим введением цитостатиков (одышка, сердцебиение при незначительных физических нагрузках). –

 - Трансфузия *тромбоцитной массы* или *тромбоконцентрата* (снижает риск кровотечений) показана при появлении петехиальной кровоточивости на фоне содержания тромбоцитов менее 20 000/мкл.

 При остром *промиелоцитарном лейкозе*, характеризующемся выраженным геморрагическим синдромом, критический, требующий трансфузий, показатель содержания тромбоцитов может составлять 50 000/мкл и выше.

 - Нередко трансфузии тромбоцитной массы сочетают с трансфузиями с*вежезамороженной плазмы (СЗП)* для потенцирования антигеморрагического эффекта, поскольку нередко помимо тромбоцитарного гемостаза нарушается и плазменный. При компенсированном состоянии больного следует ограничить показания к заместительной терапии во избежание заражения гепатитом и сенсибилизации.

***Трансплантация костного мозга и периферических стволовых клеток крови.***

Применяется аутотрансплантация костного мозга и стволовых клеток крови,

полученных от самого пациента в полной ремиссии, или аллотрансплантация от

родственного или неродственного донора.

 *Показаниями к трансплантации*: прогностически неблагоприятный острый лейкоз в

первой ремиссии, во второй и последующих ремиссиях, при неполных ремиссиях (бластоз в костном мозге не более 20%) - только аллотрансплантация.

*Оптимальный донор* для аллотрапсплантации - однояйцовый близнец или сибс. Перед операцией проводят химиотерапию в сверхвысоких дозах, изолированно или в сочетании с тотальным облучением тела (с целью полного уничтожения лейкозных клеток).

***Для аутотрансплантации используют костный мозг или стволовые клетки крови, собранные в период ремиссии.***

Основное *осложнение* - реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), развивается вследствие пересадки Т-лимфоцитов донора, распознающих антигены реципиента как чужеродные и вызывающих иммунную реакцию против них. Острая реакция развивается в течение 7-100 дней после трансплантации, отсроченная - через 6-12 мес. Основные органы -мишени - кожа (дерматит), желудочнокишечный (диарея) и печень (токсический гепатит). Для лечения РТПХ применяют циклоспорин в дозе 3 мг/кг в сутки до купирования клинических проявлений с постепенной последующей отменой препарата (не более 25% дозы препарата в неделю). На течение посттрансплантационного периода влияют также подготовительные схемы лечения, контаминированность конкретного больного вирусами гепатитов, цитомегалии, Эпштейна-Барр.

***Эффективность лечения***

Эффективность лечения острого лейкоза оценивают:

 - по количеству бластных клеток в костном мозге и периферической крови;

 - по нормализации размеров лимфоузлов и селезёнки;

 - повышение уровня нейтрофилов, тромбоцитов и ретикулоцитов;

 - по степени нормализации хромосомного аппарата клеток.

Достижение полной ремиссии при остром лейкозе отнюдь не означает выздоровления, так как в организме больного содержатся ещё около миллиарда лейкозных клеток в «дремлющем» состоянии. Поэтому в стационаре сразу же проводят дополнительный курс полихимиотерапии с целью консолидации ремиссии, затем больного переводят на

амбулаторное лечение цитостатиками в поддерживающих дозах.

***Хронический миелолейкоз***

Хроническое миелопролиферативное заболевание, при котором наблюдается повышенное образование гранулоцитов, являющихся субстратом опухоли. Причина патологического роста клеток- мутация клетки-предшественницы миелопоэза. Это доказывается обнаружением у больных хроническим миелолейкозом патологической Рh-хромосомы в клетках миелоидного, эритроидного, моноцитарного и тромбоцитарного рядов.

* Миелопролиферативный синдром:

 - синдром интоксикации

 - спленомегалия (выраженная)

 - гепатомегалия

 - лейкемиды

* Осложнения:

 - анемический синдром

 - геморрагический синдром

 - гнойно-воспалительный синдром

 - вторичная подагра

**При исследовании периферической крови:** лейкоцитоз (до 200 тыс. или лейкопения в терминальной стадии). Появление молодых форм (миелобласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты). Имеется базофильно-эозинофильная ассоциация. Для терминальной стадии характерно развитие бластных кризов (в крови бласты до 90%). На ранних стадиях обнаруживается тромбоцитоз, далее- тромбоцитопения. Развивается нормомакроцитарная анемия вследствие вытеснения лейкозным клоном красного ростка.

**При исследовании пунктата костного мозга: м**иелоидная пролиферация костного мозга. В мазке преобладают гранулоциты. Увеличивается соотношение лейкоцитов к эритроцитам 10:1. Функциональные свойства лейкоцитов изменены: снижена активность щелочной фосфатазы нейтрофилов. Может наблюдаться увеличение мегакариоцитов.

**Диагностические критерии:**

* лейкоцитоз более 20тысяч
* сдвиг лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов или единичных миелобластов с наличием всех промежуточных форм
* базофильно-эозинофильная ассоциация
* миелоидная пролиферация костного мозга
* снижение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов (менее 25ед)
* обнаружение Ph-хромосомы в кроветворных клетках
* гепатоспленомегалия

 **Осложнения:**

* Бластный криз
* Инфаркт селезенки

**Дифференциальный диагноз**

* Лейкемоидная реакция (туберкулез, рак, инфекции, коллагенозы)
* Острый лейкоз

***Хронический миелофиброз (сублейкемический миелоз)***

Характеризуется:

- миелоидной пролиферацией всех костномозговых линий (панцитоз);

- ранним развитием и прогрессированием миелофиброза вплоть до полной облитерации костномозгового пространства;

- развитием остеосклероза;

- развитием экстрамедуллярного кроветворения.

Субстрат опухоли представлен продукцией одного, двух или трех ростков гемопоэза. Впоследствии также развивается пролиферация соединительной ткани, формируется фиброз костного мозга, который носит вторичный характер. Наряду с фиброзной трансформацией костного мозга может наблюдаться костная патология- остеосклероз: увеличение числа трабекул, их уплотнение, новообразование неполноценной кости. Прогрессирование костномозгового фиброза и остеосклероза ведет к постепенному угасанию кроветворения в костном мозге.

 **Клиническая картина:**

* спленомегалия обнаруживается у всех больных и может вызывать боль, чувство тяжести в животе, одышку
* гепатомегалия
* анемический синдром
* симптомы тромбоцитопении:

 - петехиальная сыпь

 - геморрагические проявления

* общие симптомы:

 - боли в костях

 - лихорадка

 - снижение массы тела

 - потливость

 **При исследовании периферической крови: н**ейтрофильный лейкоцитоз (до 30 тысяч) со сдвигом влево до миелоцитов. Часто отмечается повышение абсолютного числа базофилов. На поздних стадиях болезни – лейкопения. При вовлечении в патологический процесс двух ростков кроветворения (гранулоцитарного и тромбоцитарного) может отмечаться тромбоцитоз, но он наблюдается в начале заболевания. В дальнейшем у большинства больных развивается тромбоцитопения в результате снижения продукции или повышенной секвестрации в селезенке. На ранних стадиях заболевания- эритроцитоз (вместе с лейкоцитозом и тромбоцитозом- картина псевдоэритремии). Однако по мере развития болезни наблюдается анемия. В мазке крови – эритроциты с базофильной зернистостью, пойкилоцитоз, эритробласты.

 **При исследовании костного мозга** выявляют очаги фиброза. При трепанобиопсии: гиперклеточный костный мозг, фиброз, остеосклероз.

 **Течение заболевания может осложниться**:

* подагрой (нарушение обмена мочевой кислоты)
* инфарктом селезенки
* гиперспленизмом
* портальной гипертензией
* кровотечениями

 **Дифференциальный диагноз проводят с :**

* хроническим лимфолейкозом
* хроническим миелолейкозом
* эритремией
* вторичным миелофиброзом

*Дифференциальная диагностика острых и хронических лейкозов*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ***Острый лейкоз*** | ***Хронический лейкоз*** |
| Клеточный субстрат | Бласты (>10-20%) | Созревающие и зрелые клетки |
| Лейкемический провал  |  Есть  | Все промежуточные формы (кроме бластного криза ХМЛ) |
| Лейкоцитоз  | Невысокий, может быть лейкопения | Чаще высокий  |
| Тромбоциты | Снижены | Могут быть повышены (ХМЛ) |
| Увеличение лимфоузлов, печени, селезенки | Нет или небольшое | Постоянное, выраженное |
| Язвенно-некротические процессы | Есть | Нет |
| Злокачественность  | Большая | Нет |

***Миелодиспластические синдромы (МДС****)* – гетерогенная группа гемопатий, куда входят разнообразные неодинаковой природы, сопровождающиеся как значительными изменениями клеточности костного мозга, так и функциональными нарушениями его, и в частности случаев финиширующие как высокобластные острые лейкозы.

МДС составляет группу клональных гемопатических расстройств и представляет этап в развитии лейкоза.

***Классификация***

Согласно франко-американо-британской классификации (FAB), выделяют 5 вариантов миелодиспластических синдромов:

1. Рефрактерная анемия (РА)

2. Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАСК)

3. Рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ29)

4. Рефрактерная анемия с избытком бластов с траснформацией (РАИБ-Т30)

5. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ).

29 В эту группу внесён и «малопроцентный» острый лейкоз.

30 В настоящее время форма РАИБ-Т исключена из Международной классификации, а все формы МДС с бластозом более 20% справедливо отнесены к острым лейкозам.

***Классификация МДС - ВОЗ***

* РА- бласты < 5%, только эритроидная дисплазия
* РАС- бласты < 5%, кольцевидные сидеробласты > 15%
* Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией - бласты < 5%, 2-3-линейная дисплазия
* РА с избытком бластов бласты 5-20%, 2-3-линейная дисплазия
* МДС с 5q- - МДС, связанный с делецией 5q – цитогенетическая аномалия, бласты < 5%, тр.- N или ↑
* МДС неклассифицированный
* При *рефрактерной анемии* преобладающим симптомом является естественно анемия, в костном мозге – менее 5 % бластных клеток и менее 15% сидеробластов.
* При *рефрактерной анемии с сидеробластами* в костном мозге - сидеробластов более 15%, при отсутствии лейкозных бластов (их должно быть менее 5 %).
* Количество бластных клеток при *рефрактерной анемии с избытком бластов* колеблется от 5 до 20% при различном количестве сидеробластов.
* При *рефрактерной анемии с избытком бластов с трансформацией* количество бластных клеток превышает 20% и можно говорить о трансформации заболевания в острый лейкоз.
* Пятый вариант МДС - *хронический миеломоноцитарный лейкоз-* характеризуется тем, что в крови у больного, имеющего другие признаки миелодиспластического синдрома, повышено количество «моноцитов».

Лейкозная природа некоторых гемопатий, входящих в *миелодиспластический синдром*, подтверждается анализом (клоновость), выявлением активированных проонкогенов, «лейкемическим» характером роста костного мозга in vitro (в агаровых культурах) и присутствием определённого количества атипичных клеток в костном мозге и в лейкекоконцентрате крови. Часть гемопатий, входящих в этот «сборник», иногда называют ***предлейкозом.***

***Предлейкоз –*** это доклиническая стадия острого лейкоза, при которой ограниченное количество бластов ещё не вызывает явных клинических расстройств.

*Клиническая картина*

Варианты миелодиспластического синдрома отмечаются в основном *у лиц*

*пожилого возраста* (старше 60 лет).

Характерно:

- наличие слабости, потливости, утомляемости, одышки.

- умеренное увеличение печени и селезёнки наблюдается только при варианте ХММЛ

- лимфоузлы как правило в норме.

***Картина крови:***

 - нарастающая нормохромная анемия

 - ретикулоцитопения

 Типична макроцитарная анемия в сочетании с

 микромегакариоцитозом и псевдопельгеровскими гранулоцитами.

 - усугубляющаяся нейтропения (с одновременным учащением

 инфекционных эпизодов)

 - неиммунная тромбоцитопения.

В ***костном мозге*** при МДС снижается количество мегакариоцитов и увеличивается процент незрелых мегакариоцитов, встречаются такие формы, как микромегакариоциты и одноядерные мегакариоциты.

***Цитогенетические исследования*** выявляют изменения кариотипа у 50% больных с первичными миелодиспластическими синдромами.

В ***трепанате подвдошной кости*** - чаще гиперплазия костного мозга, иногда очаговые скопления малодифференцированных клеток.

*Лечение миелодиспластического синдрома*

Лечение в основном симптоматическое / заместительное:

-инфузии эритроцитарной массы, тромбоцитарной массы

-борьба с кровоточивостью

-борьба с инфекционными осложнениями.

Химиотерапия малоэффективна.

При различных вариантах «миелодиспластического синдрома» с умеренным успехом используют циклофосфан, глюкокортикостероиды, даназол, антитимоцитарный глобулин,

при МДС с избытком бластов – альфа -2-интерферон.

Более эффективны полихимиотерапия, включающая флюдарабин, цитозар, Г-КСФ и идарубицин (FLAG-IDA); курсы циклоспорина, камптоцетина. С целью нормализации дифференцировки в патологическом клоне применяют производные витамина D1, весаноид в сочетании с интерлейкинами (ИЛ1,ИЛ3 и др.), ростовые факторы (Г-КСФ, ГМ-КСФ).

При использовании гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов у большинства больных удаётся добиться повышения цифр гранулоцитов, что снижает риск инфекций; повышение количества эритроцитов и тромбоцитов наблюдается редко.

1. **МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ**

Знание темы необходимо врачу-клиницисту для решения профессиональных задач по диагностике, лечению и реабилитации больных острыми и хроническими лейкозами, хроническим сублейкемическим миелозом, миелодиспластическими синдромами. Освоение темы предусматривает знание курса нормальной анатомии и гистологии, патологии системы гемопоэза, пропедевтики внутренних болезней, клинической фармакологии.

1. **Цель занятия:** знать этиологию, патогенез, клиническую картину, современные принципы классификации, вопросы диффренциальной диагностики и лечение острых лейкозов, хронического миелолейкоза, сублейкемического миелоза, миелодиспластических синдромов; уметь собирать жалобы и анамнез, проводить физикальное и лабораторно-инструментальное обследование больных.

**Студент должен знать:**

Вопросы для подготовки к занятию:

А) Схема гемопоэза.

Б) Определение понятий «острый лейкоз», «хронический миелолейкоз», «сублейкемический миелоз», «миелодиспластические синдромы»

В) Этиология и патогенез острых лейкозов, хронического миелолейкоза, сублейкемического миелоза, миелодиспластических синдромов.

Г) Клинические проявления и патогенез основных синдромов при острых лейкозах, хроническом миелолейкозе, сублейкемическом миелозе, миелодиспластических синдромах.

Д) Дифференциальный диагноз хронических и острых лейкозов.

Е) Дополнительные инструментальные и лабораторные методы диагностики острых лейкозов, хронического миелолейкоза, сублейкемического миелоза, миелодиспластических синдромов.

Ж) Схемы лечения острых лейкозов, хронического миелолейкоза, сублейкемического миелоза, миелодиспластических синдромов с учетом стадии заболевания.

**3.** **Оснащение занятия:**

А) Осмотр больного с клинической картиной острых лейкозов, хронического миелолейкоза, сублейкемического миелоза, миелодиспластических синдромов: сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, включающий применение пальпации, перкуссии и аускультации.

Б) Изучение результатов лабораторного и инструментального обследования больного с различными формами острых и хронических лейкозов: клинического анализа крови, мочи, биохимического исследования крови, миелограммы.

В) Тестовые задания, ситуационные задачи по теме занятия.

**4. План проведения занятия:**

1) Введение, создание мотивации для изучения темы -10 минут

2) Проведение контроля исходного уровня знаний (тестовый контроль) -10 минут

3) Опрос студентов, обсуждение вопросов -10 минут

4) Решение и обсуждение ситуационных задач -10 минут

5) Самостоятельная курация тематичеких больных - 60минут

6) Разбор клинического случая - 60 минут

7) Обсуждение результатов курации - 10 минут

8) Оценка итогового уровня знаний студентов (тестовый контроль) -10 минут

9) Заключение: подведение итогов занятия, задание на следующее занятие

 - 10 минут

1. **ЭТАПЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА. ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОЗА.**

**Острые лейкозы.**

**Цель занятия.**  Студенты должны уметь:

1. обосновать общее предположение о системном заболевании крови;
2. оценить результаты гематологических исследований, поставить диагноз острого лейкоза;
3. установить нозологическую форму, стадию и фазу острого лейкоза;
4. определить принципы лечения больного острым лейкозом в зависимости от формы, стадии и фазы заболевания;

**Содержание занятия**

**Определение и классификация. Острые лейкозы** – опухоли из кроветворных клеток (гемобластозы), первично поражающие костный мозга и в основном состоящие из бластных клеток (более 10-20%).

**Нозологические формы острых лейкозов**: миелобластный, промиелоцитарный, монобластный, лимфобластный, эритромиелоз, недифференцированный.

**Фазы**:  **лейкемическая (** с выходом бластов в периферическую кровь) и алейкемическая, с первичной цитопенией (лейкопеническая форма).

**Стадии острого лейкоза**:

**I -**  от установления диагноза до получения эффекта от проводимой терапии;

**II -**  ремиссия, полная или неполная;

**III -**  рецидив (номер):

**IV -**  повторная ремиссия;

**V -**  терминальная;

***Этапы диагноза острого лейкоза***

*1. Обоснование общего предположения о системном заболевании крови на*

 *основании обнаружения некоторых из следующих синдромов:*

 **-*анемический синдром***

 **-*геморрагичекий синдром***

**-*инфекционные и язвенно-некротические осложнения***

 **-*гиперплазия кроветворной ткани и экстрамедуллярного кроветворения.***

*2. Оценка результатов гематологических исследований:*

в периферической крови у большинства больных обнаруживается ***анемия***

нормохромного, реже гиперхромного типа. Анемия углубляется с прогрессированием

заболевания до 20 г/л, а количество эритроцитов отмечается ниже 1,0 г/л. Нередко анемия

является первым проявлением лейкоза.

Количество ***ретикулоцитов*** также уменьшено. Число ***лейкоцитов*** обычно повышено, но не достигает таких высоких цифр, как при хронических лейкозах.

Количество ***лейкоцитов*** колеблется в значительных пределах от 0,5 до 50-300 г/л.

Формы острого лейкоза с высоким лейкоцитозом прогностически менее

благоприятны. Наблюдаются формы лейкоза, которые с самого начала характеризуются лейкопенией. Тотальная бластная гиперплазия при этом наступает лишь в терминальной стадии болезни.

Для всех форм острого лейкоза характерно снижение количества ***тромбоцитов*** до 15-30 г/л. Особенно выраженная тромбоцитопения наблюдается в терминальной стадии.

В ***лейкоцитарной формуле*** - бластные клетки до 90 % всех клеток и незначительное количество зрелых элементов. Выход в периферическую кровь бластных клеток является основным морфологическим признаком острого лейкоза.

 Для ***дифференциации*** форм лейкоза, кроме морфологических признаков, используют цитохимические исследования (содержание липидов, активность пероксидазы, содержание гликогена, активность кислой фосфатазы, активность неспецифической эстеразы и т. д.)

 Периферическая кровь

Бластный клетки определённого вида Цитопения без бластных клеток

(более 10-20%), лейкемический провал (алейкемическая форма) (лейкемическая форма)
 Анемия Стернальная пункция

Прямой диагноз острого лейкоза Трепанобиопсия

Цитохимическое исследование Бластные клетки (более 20%),

 угнетение красного кроветворения

Диагноз

*3. Установление нозологической формы острого лейкоза:*

 У взрослых чаще наблюдается *миелобластный* или *миеломонобластный* лейкоз,

у детей - *лимфобластный*.

При *миелобластном* лейкозе чаще определяется:

 - увеличенная селезёнка

 - проявления нейролейкемии.

При *лимфобластном* лейкозе чаще определяются:

 - увеличенные лимфатические узлы

 - оссалгии.

Однако в общем клиническая картина различных форм острого лейкоза отличается

Мало.

***Главное значение имеют гематологические исследования:***

- морфология

- цитохимическое исследование цитоплазмы лейкозных клеток.

*4. Установление стадии течения острого лейкоза:*

**I (первая атака)** – соответствует развернутой стадии заболевания, о момента установления диагноза до получения эффекта от цитостатической терапии;

**II (ремиссия)** – при нормализации или существенном улучшении клинической картины и периферической крови: полная – при наличии в миелограмме более 5% бластных клеток, неполная – не более 20%. В обоих случаях в периферической крови допускается наличие нерезкой анемии (до 100г/л), лейкопении до 1,5х10 9/л и тромбоцитопении до 100х10 9/л;

**III (рецидив)** – костномозговой (более 5% бластных клеток в пунктате) и внекостномозговой (периферическая кровь, органы);

**IV (повторная ремиссия)**;

**V (терминальная)** – угнетение нормальных ростков кроветворения (цитопения), некрозы, геморрагии, резистентность к цитостатической терапии.

**Критерии диагноза острого лейкоза**: предположение – при остром развитии анемии, геморрагий с лихорадкой, иногда гиперплазия кроветворной ткани; уточнение диагноза – анализ периферической крови (бластемия, анемия, может быть цитопения) и стернальная пункция.

***Схема диагноза острого лейкоза***

Анемия Геморрагии Инфекции

 некрозы Предположение

 Гиперплазия кроветворной ткани

 Периферическая кровь

Бластные клетки Анемия Цитопения

(более 10-20%)

 Стернальная пункция, трепанобиопсия

 Цитохимические исследования

 Диагноз острого лейкоза,

 стадия, фаза Нозологическая форма

***Основные отличительные признаки острого лейкоза от хронического***

*Б*ольшой процент бластных форм в периферической крови или в костном мозге;

Наличие «лейкемического» провала;

Обычно (но не всегда) отсутствие или малое увеличение лимфатических узлов и органов;

Выраженность геморрагического и септико-некротического процессов;

При миелобластном лейкозе – отсутствие Ph-хромосомы.

Наличие гиперплазии миелокариоцитов в костном мозге за счёт незрелых форм отличает цитопению в периферической крови от цитопений другого происхождения (апластическая анемия).

**IV. ЭТАПЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА. ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОЗА ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕЙКОЗА**

1. ***Выявление у больного следующих основных синдромов***, позволяющих предположить системное заболевание кроветворной ткани:

- признаков анемии- могут отсутствовать в I стадии заболевания;

-геморрагического синдрома (обычно в терминальной стадии);

- признаков снижения иммунологической резистентности- инфекционно-септические процессы с лихорадкой и воспалительными изменениями по органам (пневмонии, инфекции мочевых путей и др.);

- признаков гиперплазии кроветворной ткани: увеличение нескольких групп периферических и (или) висцеральных лимфоузлов, селезенки, печени.

***2. Выявление клинических особенностей пролиферативных синдромов:***

- лимфопролиферативный: преимущественное увеличение лимфатических узлов (безболезненные, тестовато-эластической консистенции, неспаянные, подвижные) при отсутствии или умеренном увеличении селезенки и печени; поражение кожи;

- миелопролиферативный: оссалгия, боли в левом подреберье, чувствительность при поколачивании костей, спленомегалия, обычно значительная, и менее выраженное увеличение печени; лимфоузлы и кожа поражаются реже.

На этой стадии диагноза возможно предположение о системном заболевании кроветворной ткани с лимфо- и миелопролиферативным синдромом.

***3.Установление диагноза и нозологической формы хронического лейкоза по гематологическим исследованиям*** (периферическая кровь)

|  |  |
| --- | --- |
| **Показатель** | **Хронический лейкоз** |
| **лимфатический** | **миелоидный** | **миелофиброз** |
| *Форма (чаще)* | лейкемическая | лейкемическая | сублейкемическая |
| *Лейкоцитарная**формула* | Лимфоцитозотносительный и абсолютный | Сдвиг влево до миелоцитов или единичных миелобластов с наличием промежуточных форм | Умеренный сдвиг влево |
| *Дополнительные признаки* | Клетки лейколиза (тени Боткина-Гумпрехта) | Увеличение базофилов и эозинофилов, щелочной фосфатазы нейтрофилов | Тромбоцитоз, в начальной стадии эритроцитоз |
| *Цитохимические и цитогенетические иследования* |  | Ph- хромосома | Ph- хромосома отсутствует |

В пользу хронического характера лейкоза может свидетельствовать также анамнез (длительность заболевания, более доброкачественное течение), выраженное увеличение лимфатических узлов и органов.

Сочетание характерных гематологических и клинических (лимфо- или миелопролиферативный синдром) проявлений дает возможность поставить окончательный диагноз хронического лейкоза.

Для уточнения диагноза в недостаточно ясных случаях может быть проведена стернальная пункция или трепанобиопсия. Диагностическое значение имеют:

- для миелоидного хронического лейкоза – гиперплазия миелоидного ростка с увеличением промежуточных форм миелопоэза и возможной гипеплазией мегакариоцитов;

- для миелофиброза – гиперплазия миелоидного, тромбоцитарного и эритроидного ростка, фиброз и остеомиелосклероз;

- для лимфатического хронического лейкоза- увеличение процента зрелых лимфоцитов вплоть до полной лимфоцитарной метаплазии костного мозга.

***4. Исключение синдромосходных заболеваний:***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Заболевание** | **Форма хронического лейкоза** | **Отличительные признаки** |
| *Лейкемоидные реакции* | Миелоидный, начальная стадия | Наличие основного заболевания (инфекции, интоксикации, опухоли, коллагенозы), нет спленомегалии, увеличения количества базофилов, Ph- хромосомы. Изменения преходящие. |
| *Острый лейкоз* | Бластный криз при миелоидном хроническом лейкозе | Анамнез, лейкемический «провал», спленомегалии нет или небольшая, нет Ph- хромосомы. |
| *Лимфогранулематоз и другие лимфомы* | Лимфатический | Нет лимфоцитоза в крови и костном мозге, биопсия лимфатических узлов |

***5. Определение стадии хронического лейкоза:***

|  |  |
| --- | --- |
| **Показатели** | **Стадия хронического лейкоза** |
| **начальная** | **развернутая** | **терминальная** |
| *Состояние больных* | Хорошее | Имеются жалобы | Соматическая декомпенсация |
| *Лимфатические узлы, селезенка* | Мало изменены | Увеличены | Увеличены значительно |
| *Гематологические изменения* | Небольшой лейкоцитоз | Выражены | Выражены |
| *Анемия*  | Нет | Имеется | Выраженная |
| *Осложнения* | Нет | Могут быть | Кризы, геморрагии, инфаркты |

***Осложнения хронического лейкоза***:

- при лимфатическом лейкозе наблюдается аутоиммунный криз: слабость, лихорадка, боли и тяжесть в левом подреберье, желтуха за счет непрямого билирубина, иногда тромбоцитопения с геморрагическим синдромом; синдромы сдавления: средостения (одышка, кашель, набухание шейных вен, отек шеи, руки); воротной вены (асцит); кишечника (непроходимость); переход в злокачественную лимфому –быстрый рост лимфоузлов, каменистая плотность, сращение и сдавление;

- бластный криз при миелоидном хроническом лейкозе напоминает острый лейкоз;

- инфаркт селезенки – острые боли в левом подреберье, болезненность при пальпации, шум трения.

***Критерии диагноза:*** пролиферативные синдромы, гиперлейкоцитоз со сдвигом влево со всеми промежуточными формами.

***Оформление диагноза:*** нозологическая форма хронического лейкоза, гематологический вариант, стадия, осложнения.

 **КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ**

ЗАДАЧА №1.

Больная К., 26 лет. Поступила с жалобами на резкую слабость головную боль, лихорадку, ознобы, боли в горле. Больна около 2-х месяцев. Диагностировали ангину. Лечили пенициллином, аспирином без улучшения. Состояние средней тяжести. Температура-38°С. Бледность кожных покровов и слизистых. Миндалины увеличены, покрыты серым налетом, в миндалинах и зеве очаги некроза. Увеличены подчелюстные лимфоузлы. В легких дыхание, везикулярное. Пульс-100 в мин., ритмичный. АД-110/70. При аускультации сердца - тахикардия, гоны несколько приглушены, систолический шум у верхушки. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, несколько плотная. Селезенка не увеличена. Анализ крови: НВ-110 г/л, эритроциты-3,9х1012 /л, цв. пок.-1,0, лейкоциты-4х 109/л, бласты-11%, миелоциты- 1%, п.- 6%,с-40%, лимф.-20%, тромбоциты-190х 109 /л, СОЭ-50 мм/час. В костном мозге - десятки процентов бластных клеток. (Филадельфийская) Ph - хромосома не обнаружена.

Вопросы:

1. Предполагаемый диагноз.
2. План дополнительного обследования больного.
3. Как объяснить бластные клетки в крови?
4. С какими заболеваниями проводится дифференциальный диагноз?
5. Предложить план лечения

ОТВЕТ:

1. Острый миелобластный лейкоз.
2. Общий анализ мочи. Биохимический анализ крови: общий белок, белковые фракции, холестерин, билирубин, глюкоза, мочевая кислота, мочевина, креатинин.
3. При острых лейкозах в костном мозге образуются недифференцированные бластные клетки, которые обрели способность к выходу в периферический кровоток.
4. Другие острые лейкозы, бластный криз при хроническом лейкозе.
5. Немедленная активная цитостатическая терапия и только по специальной программе. Цель терапии острых лейкозов - достижение и максимальное продление ремиссии и выздоровление. Для индукции ремиссии используются комбинации: а) цитозара и рубомицина, б) рубомицина, цитозара и тиогуанина или в) сначала только цитозара и тиогуанина, к которым при отсутствии полного эффекта присоединяют рубомицин, г) адриабластина, винкристина, преднизолона и цитозара.

ЗАДАЧА №2

Больной 57лет, переведен и терапевтическое отделение из глазного отделения, где находился по поводу флегмоны правого слезного мешка. Поступил с жалобами на общую слабость, повышение температуры, одышку при физической нагрузке. Болен 4мес., когда впервые поднялась t до 39°С, увеличились подчелюстные лимфоузлы, рецидивирующее воспаление слезного мешка справа. Состояние при поступлении средней степени тяжести. Кожа бледная с желтушным оттенком. Пальпируются увеличенные до Зсм лимфоузлы- подчелюстные, заднешейные, надключичные, подмышечные, паховые; безболезненные, плотноэластической консистенции. Дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 84 в 1 мин. АД 130/80мм рт.ст. Миндалины рыхлые, увеличенные. Селезенка пальпируется на 1см ниже реберной дуги. Общий анализ крови: эритроциты- 3.0; лейк. 10.0; ЦП 1>0; ретикулоциты-2.4; Э- 1; П/я- 6; С\я- 11; лимф.-80; М-2; Тромб.- 210; СОЭ- 50 мм/ч. Общий анализ мочи: без патологии. Б/х крови: общ. билир.-27.0; прямая проба Кумбса- положительная. Пунктат костного мозга - тотальная метаплазия лимфоидными клетками.

Вопросы:

1. Выделить основные синдромы.
2. Сформулировать клинический диагноз.
3. Обследования для верификации диагноза.
4. Дайте характеристику анемии, причина её развития.
5. Тактика ведения.

ОТВЕТ:

1. Синдром лимфоаденопатии, спленомегалии, анемический (включает циркуляторно-гипоксический синдром и синдром гемолиза), синдром инфекционных осложнений.
2. Диагноз: Хронический лимфолейкоз. На основании: абсолютного лимфоцитоза периферической крови, тотальной лимфоидной метаплазии КМ. Наличие нормохромной гиперрегенераторной анемии, «+» проба Кумбса свидетельствуют об аутоиммунном компоненте анемии. Основной диагноз: Хронический лимфолейкоз, 2 стадия по Rai. Осложнения: лейкемическая инфильтрация лимфоузлов, селезенки, миндалин. Анемия средней степени тяжести. (метапластическая и аутоиммунная гемолитическая). Анемическая миокардиодистрофия. ХСН II ф.кл. Синдром вторичного иммунодефицита. Состояние после вскрытия флегмоны правого слезного мешка.
3. Во всех случаях впервые диагносцированного хронического лимфолейкоза требуется дифференциальная диагностика с лейкемизированными лимфомами. Необходимо иммунофенотипирование опухолевых клеток.
4. Анемия средней степени тяжести (метапластическая и аутоиммунная гемолитическая).
5. Цитостатики, глюкокортикоиды, лучевая терапия, лейкоферез. Поддерживающая терапия - хлорбутин 10-15 мг 1 или 2 раза в неделю.

ЗАДАЧА №3

Больной Т., 35 лет, врач-дерматолог. При профилактическом осмотре был обнаружен лейкоцитоз, 12х109/л, в лейкоцитарной формуле – 2% миелоцитов. Ни сам больной, ни его коллеги не придали значения обнаруженной патологии, поскольку других признаков не было. В течение полугода не проводился повторный анализ крови, т.к. отсутствовали субьективные ощущения болезни. Однако в течение последнего месяца пациент отметил нарастание общей слабости, снижение работоспособности.

При осмотре- состояние средней тяжести. Температура тела- 37.3°С.Кожные покровы бледные. При пальпации определяются подчелюстные лимфоузлы, размером в горошину, эластической консистенции, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями.

В легких- везикулярное дыхание, ЧДД – 20 в мин. Тоны сердца глухие, ЧСС- 100 уд/мин. Ритм правильный, шумов нет. Печень пальпируется у края реберной дуги, край печени мягкий, гладкий, безболезненный. При пальпации отмечается увеличение селезенки, выступает на 2 см из-под края реберной дуги, плотная, безболезненная.

Анализ крови: Нв- 110 г/л, эритроциты- 2.8 х1012 /л, тромбоциты – 98х109 /л, лейкоциты- 50х109/л, в лейкоцитарной формуле: промиелоциты – 2%, миелоциты- 4%, метамиелоциты- 12%, палочкоядерные нейтрофилы- 10%, сегментоядерные нейтрофилы- 52%, эозинофилы- 5%, базофилы- 2%, лимфоциты- 12%, моноциты- 1 %, СОЭ- 48 мм/ч. Выявлено снижение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов менее 25 ЕД.

Вопросы:

* 1. Сформулируйте диагноз.
	2. На основании каких диагностических критериев поставлен данный диагноз?
	3. Какие клинические синдромы имеются у данного пациента?
	4. Каков патогенез заболевания у данного пациента?
	5. Назначьте лечение.

ОТВЕТ:

* + 1. Хронический миелолейкоз, развернутая стадия.
		2. Диагностическими критериями хронического миелолейкоза у этого больного являются: лейкоцитоз более 20х109/л, появление в лейкоцитарной формуле пролиферирующих (промиелоциты) и созревающих (миелоциты и метамиелоциты) гранулоцитов; снижение активности щелочной фосфатазы менее 25 ЕД. Дополнительными критериями будут служить миелоидная пролиферация костного мозга при стернальной пункции; выявление Ph- хромосомы в клетках миелоидного ряда.
		3. У данного больного имеется миелопролиферативный синдром, интоксикационный синдром, анемический синдром, синдром опухолевого роста ( увеличение селезенки).
		4. Хронический миелолейкоз- это неопластический процесс, первично возникающий в костном мозге в результате опухолевой трансформации клетки-предшественницы миелопоэза. Опухолевым процессом поражается как гранулоцитарный, так и тромбоцитарный и эритроцитарный ростки костного мозга. Процесс может распространяться на печень, селезенку, а в терминальной стадии пораженной может оказаться любая ткань.
		5. В развернутой стадии хронического миелолейкоза эффективна терапия гидроксимочевиной в дозе 20 мг/сут. Лечение проводят амбулаторно. При неэффективности гидроксимочевины назначают α-интерферон.
1. **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

**ЛЕЙКОЗЫ**

 ВАРИАНТ 1

Укажите ошибку

1. БОЛЬНОЙ 27 ЛЕТ ОБРАТИЛСЯ В СВЯЗИ С ОЗНОБАМИ, ЛИХОРАДКОЙ ГЕКТИЧЕСКОГО ТИПА, СПОНТАННЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ ПОД КОЖУ И ИЗ СЛИЗИСТЫХ, ЗАБОЛЕЛ ОСТРО ЧЕРЕЗ 2 ДНЯ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ЗУБА

1 ) острый лейкоз с геморрагическим синдромом

1. сепсис
2. острая апластическая анемия
3. агранулоцитоз

Выберите один правильный ответ

1. БОЛЬНАЯ 36 ЛЕТ, ВНЕЗАПНО ПОЯВИЛАСЬ ЛИХОРАДКА, СЛАБОСТЬ, ГОЛОВНАЯ БОЛЬ. ПОСТАВЛЕН ДИАГНОЗ: «ГРИПП» В ТЕЧЕНИЕ НЕСКОЛЬКИХ ДНЕЙ ТЕМПЕРАТУРА НОРМАЛИЗОВАЛАСЬ, БОЛЬНАЯ ЧУВСТВУЕТ СЕБЯ УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНО.

 В АН. КРОВИ: НВ 131 Г/Л, ЭР. 4,5 МЛН., ЛЕЙК. 21900, МИЕЛОЦ. 1, ЮН. 10, П/Я 12, С. 28, ЭОЗ. 2, ЛИМФ.44, мои. 3,
СОЭ-12 mm/час. ДИАГНОЗ

1. хронический лимфолейкоз
2. острый лимфолейкоз
3. лимфогранулематоз
4. лимфоцитома
5. лейкемоидная реакция

Укажите ошибку

3. ПАНЦИТОПЕНИЯ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НАБЛЮДАЕТСЯ ПРИ
1) лейкопенической форме острого лейкоза

2) пароксизмальной ночной гемоглобинурии

3) В12-дефицитной анемии

4) гиперспленизме

5) аутоиммунной гемолитической анемии

4. Больной 43 лет жалуется на слабость, потливость, утомляемость, тяжесть в подреберьях, похудание. Печень и селезенка увеличены. Анализ крови: гемоглобин - 100 г/л, эритроциты - 3,0 млн/мл, тромбоциты - 155 000, лейкоциты - 175 000, бласты
0,5%, промиелоциты - 3%, миелоциты -5%, п/я - 10%, с/я - 75%, лимфоциты - б%, моноциты - 0,5%, эозииофилы - 0%. При кариологическом исследовании выявлена Ph-хромосома. Наиболее вероятный диагноз?

 1) В12-дефицитная анемия

 2) миелофиброз

 3) хронический миелолейкоз

 4) хронический лимфолейкоз
 5) наблюдение

5. Больной 66 лет болен хроническим лимфолейкозом в течение 6 лет, лечился хлорбутином и преднизолоном. Жалуется на сильную слабость, потливость, утомляемость, похудание на 10 кг за последние 2 года. Повышение температуры до 37,5°С. Определяются увеличенные печень, селезенка и лимфоузлы подчелюстные, шейные, подмышечные и паховые, плотные.

Анализ крови: гемоглобин - 85 г/л, эритроциты - 3,0 млн/л, лейкоциты - 135 000, п/я -3%, лимфоциты - 86%, моноциты - 0,5%, СОЭ - 27 мм/ч.

Общий билирубин - 45 мкмоль/л, прямой - 10 мкмоль/л, железо сыворотки - 28 мкмоль/л, проба Кумбса +++. Какова причина ухудшения состояния больного?

 1) острое желудочно-кишечное кровотечение

 2) бластный криз

 3) аутоиммунный гемолиз

 4) медикаментозный агранулоцитоз

ВАРИАНТ 2

6. Больной 66 лет болен хроническим лимфолейкозом в течение 6 лет, лечился хлорбутином и преднизолоном. Жалуется на сильную слабость, потливость, утомляемость, похудание на 10 кг за последние 2 года. Повышение температуры до 37,5°С. Определяются увеличенные печень, селезенка и лимфоузлы подчелюстные, шейные, подмышечные и паховые, плотные. Анализ крови: гемоглобин - 85 г/л, эритроциты - 3,0 млн/л, лейкоциты -135 000, п/я -3%, лимфоциты - 86%, моноциты - 0,5%, СОЭ - 27 мм/ч. Общий билирубин - 45 мкмоль/л, прямой -10 мкмоль/л, железо сыворотки - 28 мкмоль/л, проба Кумбса +++. Какова причина ухудшения состояния больного?

1) острое желудочно-кишечное кровотечение

2) бластный криз

3) аутоиммунный гемолиз

4) медикаментозный агранулоцитоз

7. Больной 56 лет жалуется на слабость, потливость, утомляемость, тяжесть в подреберьях. Пальпаторно определяются увеличенные печень, селезенка, безболезненные подмышечные лимфоузлы. Анализ крови: гемоглобин -120 г/л,эритроциты - 4,0 млн/л, тромбоциты -155 000, лейкоциты - 25 000, лимфоциты - 86. После стернальной пункции поставлен диагноз хронического лейкоза. В каком лечении нуждается данный больной?

1) цитостатики

2) преднизолон
3) антибиотики

4) удаление лимфоузлов

5) облучение лимфоузлов

8. Больной 43 лет жалуется на слабость, потливость, утомляемость, тяжесть в подреберьях, похудание. Печень и селезенка увеличены. Анализ крови: гемоглобин - 100 г/л, эритроциты - 3,0 млн/мл, тромбоциты -155 000, лейкоциты -175 000, бласты- 0,5%, промиелоциты - 3%, миелоциты - 5%, п/я - 10%, с/я - 75%, лимфоциты - 6%, моноциты - 0,5%, эозинофилы - 0%. При кариологическом исследовании выявлена Ph-хромосома. Какую терапию Вы назначите больному?

1) Миелосан

2) Преднизолон
3) антибиотики

4) удаление селезенки

5) наблюдение

9. В патогенезе острого лейкоза имеют значение все механизмы, кроме:

1) мутация клетки-предшественницы

2) пролиферация незрелых клеток

3) пролиферация зрелых клеток

4) угнетение нормального кроветворения

5) выход опухоли за пределы системы кроветворения

10. При хроническом миелолейкозе отмечается все нижеследующее, за исключением
одного

1) снижение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов

2)"тени" Боткина-Гумпрехта в крови

3) эозинофильно-базофильная ассоциация

4) спленомегалия

5) Ph-хромосома

ВАРИАНТ 3

11. Больной 62 лет, жалобы на похудание, слабость, одышку. При обследовании умеренное увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов с обеих сторон, безболезненных, подвижных. Анализ крови; гемоглобин – 120г/л, эритроциты - 3,7млн, лейкоциты -117 000, из них 61% лимфоцитов, преимущественно зрелые формы. СОЭ -19 мм/час.

Поставьте предварительный диагноз;

1) острый лимфолейкоз

2) хронический лимфолейкоз

3) лимфогранулематоз

4) лимфосаркома

5) лейкемоидная реакция

12. Для следующей клинической ситуации подберите наиболее вероятный диагноз больной с кровотечениями и инфекцией:

1) острый лимфолейкоз

2) острый миелолейкоз

3) ОЛЛ и ОМЛ

4) ни ОЛЛ, ни ОМЛЗ

13. При хроническом миелолейкозе отмечается все нижеследующее, за исключением одного

1) снижение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов

2) "тени" Боткина-Гумпрехта в крови

3) эозинофильно-базофильная ассоциация

4) спленомегалия

5) Ph-хромосома

14. При хроническом миелолейкозе отмечается все нижеперечисленное, кроме одного:

1) спленомегалия

2) гепатомегалия

3) гиперурикемия

4) отсутствие созревающих форм (миелоциты) в периферической крови

5) миелосан является средством выбора

15. Показания для активной химиотерапии при хроническом лимфолейкозе следующие, кроме:

1) во всех случаях установления диагноза

2) признаки прогрессирования болезни

3) лимфоцитоз более 100 000

4) появление анемии

5) появление тромбоцитопении

ВАРИАНТ 4

Укажите ошибку

16. БОЛЬНОЙ 27 ЛЕТ ОБРАТИЛСЯ В СВЯЗИ С ОЗНОБАМИ, ЛИХОРАДКОЙ ГЕКТИЧЕСКОГО ТИПА, СПОНТАННЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ ПОД КОЖУИ ИЗ СЛИЗИСТЫХ, ЗАБОЛЕЛ ОСТРО ЧЕРЕЗ 2 ДНЯ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ЗУБА

1) острый лейкоз с геморрагическим синдромом

2) сепсис

1. острая апластическая анемия
2. агранулоцитоз

Укажите ошибку

17. ПАНЦИТОПЕНИЯ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НАБЛЮДАЕТСЯ ПРИ
 1) лейкопенической форме острого лейкоза

2) пароксизмальной ночной гемоглобинурии

3) В12-дефицитной анемии

4) гиперспленизме

5) аутоиммунной гемолитической анемии

18. Больная 45 лет. Болеет 6 лет, ежегодно получает курсы терапии миелосаном, отмечает нарастание слабости, похудела на 10 кг. Последний месяц на коже рук появились геморрагические высыпания. Пальпируются значительно увеличенные печень и селезенка. Анализ крови: гемоглобин - 110 г/л, эритроциты - 3,5 млн, тромбоциты -55 000, лейкоциты - 45 000. бласты - 8, промиелоциты - 12,миелоциты – 14, п/я -10, с/я - 50, лимфоциты - 5, моноциты -1, СОЭ - 20 мм/час. Ваш диагноз;

1) острый лейкоз

2) хронический лимфолейкоз в развернутой стадии

3) хронический лимфолейкоз в терминальной стадии

4) хронический миелолейкоз в развернутой стадии

5) хронический миелолейкоз в терминальной стадии5

19 . При хроническом лимфолейкозе в терминальной стадии встречается все перечисленное, за исключением одного:

1) рефрактерность к терапии лейкераном

2 ) тромбоцитопения

3) инфекционные осложнения

4) значительная спленомегалия

5) кахексия

20. Показания для активной химиотерапии при хроническом лимфолейкозе следующие, кроме:

1) во всех случаях установления диагноза

2) признаки прогрессирования болезни

3) лимфоцитоз более 100 000

4) появление анемии

5) появление тромбоцитопении

Ответы к тестам по теме « ЛЕЙКОЗЫ»

1 – 4

2 – 5

3 – 5

4 – 3

5 – 3

6 – 3

7 – 2

8 – 1

9 – 3

10 – 2

11 – 2

12 – 3

13 – 2

14 – 4

15 – 1

16 – 4

17 – 5

18 – 5

19 – 4

20 – 1

Литература

1. Внутренние болезни. Учебник для вузов / под редакцией Мартынова А.И., Мухина Н.А., Моисеева В.С., и др.- М.: «ГЭОТАР- Медиа, 2009.
2. Внутренние болезни. Учебник для вузов /под редакцией Маколкина В.И., Овчаренко С.И.- М.: «Медицина», 2005.
3. Руководство по диагностике и лечению внутренних болезней / под редакцией Померанцева В.П., 3-изд. М.: Всероссийский учебно-методический центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию, 2001.
4. Руководство по гематологии. Под редакцией академика А.И.Воробьева. Издание четвертое. Издательство «НЬЮДИАМЕД», Москва 2007.
5. Гематология. Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Морщаков Е.Ф., Демихов В.Г. СПб ООО «Д.П.», 2007.
6. Атлас-справочник «Гематология». В.Хоффбранд, Дж.Петтит. Перевод с английского Н.А.Тимониной. Редактор перевода к.б.н. Е.Р.Тимофеева. «Практика» Москва, 2007.
7. Болезни крови в амбулаторной практике. Под редакцией проф. И.Л.Давыдкина. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» Москва 2011.
8. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. Москва, 2014.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. Москва, 2103.
10. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. Москва, 2014.
11. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых. Москва, 2015.

***П Р И Л О Ж Е Н И Я***

******

Рентгенограмма костей голени при остром лейкозе (прямая проекция): очаги деструкции по всей толщине малоберцовой кости



Рентгенограмма бедренной кости при остром лейкозе (прямая проекция): продольно-разволокненная структура костного вещества.



Микропрепарат костного мозга при остром миелобластном лейкозе: диффузная лейкозная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином; ´400.



Микропрепарат селезенки при остром монобластном лейкозе: лейкозная инфильтрация (1), резкое уменьшение размеров фолликулов (2). Окраска гематоксилином и эозином; ´280.



Микропрепарат костного мозга при остром мегакариобластном лейкозе: стрелками указаны скопления атипичных мегакариоцитов. Окраска гематоксилином и эозином;