устанавливается некая зависимость между знаниями и умениями, подчиненность приобретаемых знаний профессиональным умениям. Это, в свою очередь, способствует тому, что образование становится для студента личностно значимым [1-4].

Особое внимание в обучении дисциплины «Вакцинопрофилактика в педиатрии» уделяется вопросам поствакцинальных осложнений и поствакцинальным реакциям. Преподавателями разработаны лекции с подробным изложением учебного материала. В соответствии с этим были подготовлены и утверждены к публикации методические рекомендации и указания для студентов. Особое значение уделялось организации самостоятельной работы студентов, которая является одной из важнейших составляющих учебного процесса и условием развития компетентности студентов. Работая самостоятельно, студенты не только прочно и глубоко усваивают предметный учебный материал, но и развивают навыки исследовательской и профессиональной деятельности, умения работать с учебной и научной литературой, способность принимать ответственные и конструктивные решения в различных кризисных ситуациях.

В процессе обучения дисциплины огромное внимание уделяется календарю профилактических прививок. В конце обучения студенты должны свободно ориентироваться в сроках проведения прививок.

Организация самостоятельной работы студентов осуществляется с учетом дидактических принципов, отражающих специфику данного направления педагогической деятельности в вузе. К ним относятся следующие принципы: единства учебной (аудиторной) и самостоятельной (внеаудиторной) деятельности студентов; индивидуализации и дифференциации; профессиональной направленности, способствующей переводу учебно-познавательной деятельности студентов в профессионально-педагогическую; сознательности и творческой активности студентов; посильной трудности заданий для самостоятельной работы, учета времени на их выполнение; систематичности, последовательности и преемственности организации самостоятельной работы. Самостоятельная работа подразумевала использование в подготовке студентов к занятиям ситуационных задач и тестов, разработанных к каждому занятию.

Зачет по дисциплине включал контроль приобретенных практических навыков.

Выводы:

1. Изменение образовательного процесса – необходимое условие для формирования клинической компетентности студентов.

2. Внедрение новых клинических дисциплин способствует приобретению студентами профессиональных знаний и умений.

Литература

1. Болотов В.А. Компетентностная модель: от идеи к образовательной программе/ В.А. Болотов, В.В. Сериков // Педагогика. – 2003. – №3. – С. 8-15.

Bolotov V.A. Competence model: from idea to educational program / V.A. Bolotov, V.V. Serikov // Pedagogics. – 2003. – №3. – P. 8-15.

2. Бондаревская Е.В. Парадигмальный подход к разработке содержания ключевых педагогических компетенций / Е.В. Бондаревская, С.В. Кульневич // Педагогика. – 2004. – №10. – С. 23-31.

Bondarevskaya E.V. Paradigm approach to the development of the content of key pedagogical competencies / E.V. Bondarevskaya, S.V. Kulnevich // Pedagogics. – 2004. – №10. – P.23-31.

3. Лебедев О.Е. Компетентностный подход в образовании / О.Е. Лебедев // Школьные технологии. – 2004. – №5. – С. 3-7.

Lebedev O.E. Competence approach in education / O.E. Lebedev // School technologies. – 2004. – №5. – P. 3-7.

4. Медуницин Н.В. Вакцины будущего / Н.В. Медуницин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – №6. – С. 4-8.

Medunitsyn N.V. Vaccines of the future / N.V. Medunitsyn // Epidemiology and infectious diseases. – 2008. – № 6. – P. 4-8.

5. Хуторской А.В. Ключевые компетенции как компонент личностно-ориентированной парадигмы образования / А.В. Хуторской // Народное образование. – 2003. – № 2. – С. 58-64.

Khutorskoy A.V. Key competences as a component of personality-oriented education paradigm / A.V. Khutorskoy // Public education. – №2. – 2003. – P. 58-64.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Х.А. Куртанов, Т.Н. Александрова, Н.И. Павлова, И.И. Мулина, И.Е. Соловьева, М.А. Варламова, Л.М. Неустроева, А.Т. Дьяконова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ДЕБЮТЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.39
УДК 616.411-033.972

В статье представлен клинический случай хронического миелопролиферативного заболевания (ХМПЗ) у мужчины 57 лет, первым проявлением которого явился острый Q-позитивный инфаркт миокарда. Пациенту успешно проведена реканализация, транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием передней нисходящей коронарной артерии. На основании тромбоцитоза и данных миелограммы выставлен диагноз впервые выявленная эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ). Представленный клинический случай демонстрирует возможность длительного латентного течения ЭТ. Отсутствие ярко выраженной клинической картины и патогномоничных симптомов затрудняет своевременную диагностику ХМПЗ.

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные заболевания, тромбозы, сердечно-сосудистые осложнения, инфаркт миокарда.

This article presents a clinical case of chronic myeloproliferative disease (CPMD) in 57-years-old male, which first manifested with acute Q-positive myocardial infarction. The patient successfully underwent recanalization, transluminal balloon angioplasty with stenting of the anterior descending coronary artery. Based on thrombocytosis and bone marrow examination the patient was diagnosed with essential thrombocythemia. This case demonstrates the possible insidious onset of the disease. The absence of typical presentation further complicates the diagnosis of CMPD.

Keywords: chronic myeloproliferative diseases, thrombosis, cardiovascular complications, myocardial infarction.

ЯНЦ КМП: **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с., руковод. отдела, hariton_kurtanov@mail.ru, **АЛЕКСАНДРОВА Туйара Никоновна** – м.н.с., врач гематолог, alexandrova_tuyara@mail.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., вед.н.с., solnishko_84@inbox.ru, **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., **НЕУСТРОЕВА Лена Михайловна** – м.н.с., **ДЬЯКОНОВА Александра Тимофеевна** – м.н.с.; **МУЛИНА Инна Ивановна** – гл. внештат. гематолог МЗ РС(Я), зав. отд. КЦ ГАУ РС(Я) РБ№1 НЦМ; **СОЛОВЬЕВА Ирина Еремеевна** – врач гематолог КДЦ ГАУ РС(Я) РБ№1-НЦМ.

Введение. Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) являются клональными заболеваниями, возникающими на уровне стволовой кроветворной клетки. Пусковым механизмом развития данной группы заболеваний является точечная соматическая мутация в 14-м экзоне гена *JAK2*, приводящая к замене валина на фенилаланин в кодоне 617 (*JAK2V617F*) полипептидной цепи. В результате мутации наблюдается гиперактивация продукта гена – *JAK2* тирозинкиназы, ключевого фермента JAK2/STAT-киназного пути, приводящая к бесконтрольной пролиферации клеток миелоидного ростка [1]. К настоящему времени частота выявления JAK2V617F мутации среди пациентов с истинной полицитемией (ИП) составляет 97%, эссенциальной тромбоцитопенией (ЭТ) – 55% и первичным миелофиброзом (ПМФ) – 65% [8].

Основной причиной, приводящей к инвалидизации и снижению продолжительности жизни пациентов с ЭТ и ИП, является склонность к тромбозам [2]. При ЭТ артериальные тромбозы преобладают над венозными, которые более характерны для ИП. У больных ЭТ, как правило, отмечаются микроциркуляторные нарушения, обычно их сопровождают такие проявления, как эритромелалгия и транзиторные неврологические нарушения. Характерны также геморрагические осложнения, обусловленные снижением концентрации фактора Виллебранда в плазме в результате его связывания с рецепторами гликопротеида IIb/IIIa тромбоцитов [4].

ХМПЗ встречаются в основном среди лиц старшего возраста (средний возраст 55 лет), соматический статус которых значимо отягощен факторами сердечно-сосудистого риска. Такие коморбидные состояния, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, метаболические нарушения и образ жизни, в разы повышают риск сосудистых катастроф в данной когорте больных [5, 6]. Часто наблюдаются случаи латентного течения миелопролиферативного заболевания, когда клиническая картина заболевания представлена лишь тромбозами. На момент диагностики заболевания тромбозы различных локализаций встречаются у 31,2% больных ЭТ [11]. Полицитемия или тромбоцитоз могут маскироваться увеличенным объемом плазмы и/или гиперспленизмом, что вызывает сложности в интерпретации лабораторных показателей и затрудняет диагностику ХМПЗ. Несвоевременная диагностика данных заболеваний может привести к развитию фатальных осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульты, тромбозы вен портальной системы.

Цель работы: продемонстрировать клинический случай миелопролиферативного заболевания, дебютировавшего острым инфарктом миокарда.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ медицинской карты больного Б., наблюдающегося у гематолога г. Якутска с 2014 г.

Клинический случай

Больной Б., мужчина 57 лет, заболел остро в декабре 2013 г. – приступ ангинозных болей, не купирующихся приемом нитроглицерина. Экстренно был госпитализирован в отделение неотложной кардиологии, где на основании ЭКГ, ЭХОКГ, динамики кардиоспецифических ферментов выставлен диагноз Q-позитивный передне-перегородочный инфаркт миокарда. При поступлении у больного в общем анализе крови отмечаются умеренный тромбоцитоз (421·10⁹/л), анемия легкой степени (эритроциты 3,49·10⁹/л, гемоглобин 107 г/л), СОЭ 13 мм/ч, лейкоцитарная формула без изменений; в биохимическом анализе крови – гипергликемия (сахар крови 6,1 ммоль/л), дислипидемия (общий холестерин 5,4 ммоль/л, триглицериды 0,9 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) 3,8 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) 1,2 ммоль/л). Ранее приступы стенокардии отрицает, курит более 20 лет по 5-7 сигарет в день. В анамнезе – артериальная гипертензия 3-й степени без медикаментозной терапии, варикозное расширение вен нижних конечностей, по поводу которого в 2011 г. была произведена флебэктомия слева. В стационаре экстренно выполнена селективная коронароангиография (СКАГ), где выявлен окклюзивный тромбоз проксимального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА) левой коронарной артерии (ЛКА). Проведена реканализация, транслюминальная баллонная ангиопластика (ТБКА) со стентированием ПНА и назначено медикаментозное лечение – антикоагулянты, антиагреганты, ингибиторы ангиотензин превращающих ферментов (иАПФ), бета-блокаторы, статины. В динамике за период стационарного лечения отмечается нарастание уровня тромбоцитов до 864·10⁹/л. Выписан из стационара на 15-е сут в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить двойную антитромбоцитарную терапию (ацетилсалициловая кислота 125 мг + клопидогрел 75 мг, метопролол 25мг, ивабрадин 5мг, розувастатин 10 мг).

К гематологу обратился в январе 2014 г. с жалобами на общую слабость. Объективно кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Индекс массы тела 26 кг/м². Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 16 в мин. Тоны сердца ритмичные приглушены, ЧСС 66 в мин. АД 130/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Периферических отеков нет. При обследовании: в общем анализе крови – эритроциты 4,09·10⁹/л, лейкоциты 8,5·10⁹/л, гемоглобин 116 г/л, тромбоциты по мазку 1104,8·10⁹/л, палочкоядерные нейтрофилы 3%, сегментоядерные нейтрофилы 61%, эозинофилы 5%, лимфоциты 24%, моноциты 7%, СОЭ 7 мм/ч. Биохимический анализ крови – альбумин 44,5 г/л, общий белок 76,9 г/л, билирубин общий 9,9 мкмоль/л, билирубин прямой 2,9 мкмоль/л, АЛТ 31,7 Ед/л, АСТ 26,1 Ед/л, мочевина 7,3 ммоль/л, креатинин 107,6 мкмоль/л, глюкоза 5,06 ммоль/л, общий холестерин 6,06 ммоль/л. По данным миелограммы найден 1 мегакариоцит со множеством мелких ядер, отмечаются большие скопления тромбоцитов и гигантские тромбоциты. На основании представленных данных выставлен клинический диагноз впервые выявленная эссенциальная тромбоцитемия и назначена антиагрегантная терапия.

Повторно к гематологу обратился в марте 2017 г., жалоб активно не предъявляет. В ходе обследования у пациента выявлены тромбоцитоз 682·10⁹/л, прогрессирование анемии (эритроциты 3,53, гемоглобин 85 г/л, гематокрит 29,5%), нормобластоз 2:100, гиперсегментация нейтрофилов и ускорение СОЭ до 29 мм/ч. В биохимическом анализе крови обращают на себя внимание высокий уровень ЛДГ 822,6 Ед/л, гиперурикемия 511,3 мкмоль/л, остальные показатели в пределах референсных значений. По данным УЗИ – умеренная спленомегалия (площадь селезенки 63,5 см²). Дополнительно проведены исследование на химерный транскрипт BCR-ABL – 0% и трепанобиопсия – в костномозговых полостях гиперклеточный костный мозг (относительно возрастной нормы). Эритроидный росток представлен нормобластами. Гранулоцитарный росток представлен всеми формами дифференци-

ровки с преобладанием созревающих форм. Количество мегакариоцитов увеличено, они имеют гиперхромные гипо- и гиперлобулярные, а такжс облаковидные, дисморфные, единичные в виде оленьих рогов ядра, расположены большими группами, до 14 клеток, возле костных балок. При окраске по Ван-Гизону, Массону в строме разрастание коллагенового фиброза. Строма содержит лимфоциты, эозинофилы. Заключение: Гистологическая картина не исключает наличие хронического миелопролиферативного заболевания, первичного миелофиброза. Иммуногистохимическое исследование не проведено в связи с отсутствием реактивов. На основании представленных данных выставлен клинический диагноз хроническое миелопролиферативное заболевание: эссенциальная тромбоцитемия с исходом во вторичный миелофиброз. Назначены циторедуктивная терапия гидроксимочевиной 500 мг/сут и антиагреганты.

Обсуждение. Клиническая картина ЭТ характеризуется отсутствием патогномоничных симптомов и связана с различными этапами процесса и степенью агрессивности течения. Начало заболевания обычно бессимптомное, протекает медленно, на протяжении ряда лет. Причинами обращения к врачу обычно являются симптомы нарушения микроциркуляции – акроцианоз, эритромелалгии, головные боли, вторичный синдром Рейно. У значительной части пациентов изменения в анализах периферической крови обнаруживаются на профилактическом осмотре или при обследовании по поводу других сопутствующих патологий [2, 4]. Представленный выше клинический случай демонстрирует дебют заболевания с острого инфаркта миокарда. Длительность заболевания неизвестна, поскольку пациент за медицинской помощью ранее не обращался. Вероятно, имело место латентное течение заболевания, поскольку развитие посттромбоцитемического миелофиброза характерно при длительном течении ЭТ. Частота прогрессирования ЭТ во вторичный миелофиброз, согласно данным литературы,составляет 3–10% в течение первых 10 лет болезни и 6–30% – при продолжительности заболевания более 10 лет [4].

Сосудистые катастрофы на этапе первичной диагностики заболевания встречаются нередко: инфаркт миокарда – у 10,2% пациентов, острое нарушение мозгового кровообращении – у 13,0% [11]. Международная прогностическая шкала риска развития тромбозов при эссенциальной тромбоцитемии (IPSET-thrombosis) включает возраст старше 60 лет, сахарный диабет, артериальную гипертензию, курение, тромбозы в анамнезе и наличие JAK2V617F-мутации [7]. Несмотря на высокое диагностическое и прогностическое значение определения мутационного статуса JAK2V617F, в рутинной клинической практике проведение молекулярно-генетического исследования не всегда возможно. Дополнительными факторами риска, ассоциированными с тромбогенным риском, являются лейкоцитоз и дислипидемия [1, 10].У данного пациента факторы риска представлены курением, артериальной гипертензией и дислипидемией.

При стратификации риска повторных тромботических осложнений следует учитывать, что пациенты с перенесенными тромбозами относятся к группе высокого риска и требуют комплексного подхода в лечении основного заболевания, а также вторичной профилактике. Для коррекции лейкоцитоза и тромбоцитоза у лиц старшего возраста используется гидроксимочевина (Гидреа) [3, 6]. Профилактика тромботических осложнений включает мероприятия по коррекции образа жизни, артериальной гипертонии, отказ от курения и медикаментозную терапию [4]. Золотым стандартом длительной терапии после перенесенного инфаркта миокарда является двойная антитромбоцитарная терапия с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем. Назначение ацетилсалициловой кислоты не рекомендуется пациентам, принимающим анагрелид вследствие повышения риска кровотечений [9].

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует возможность длительного латентного течения ЭТ с дебютом в виде инфаркта миокарда. Отсутствие ярко выраженной клинической картины и патогномоничных симптомов затрудняет своевременную диагностику ХМПЗ. Высокий риск развития фатальных осложнений и прогрессии заболевания предопределяет необходимость проведения регулярных профилактических медицинских осмотров и внедрения в рутинную клиническую практику методов молекулярно-генетического исследования для выявления мутации JAK2V617F.

Литература

1. Меликян А.Л. Биология миелопролиферативных заболеваний /А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева // Клиническая онкогематология. – 2016. – Т.4, №3. – С.314-325.

Melikyan A.L. Biology of myeloid malignancies / A.L. Melikyan, I.N. Subortseva // Clinical oncohematology. – 2016. – Vol.4, №3. – P.314-325.

2. Меликян А.Л. Миелопролиферативные заболевания: новые данные / А.Л. Меликян // Клиническая онкогематология. – 2016. – Т.9, №2. – С.218-218.

Melikyan A.L. Myeloproliferative neoplasia: new data / A.L. Melikyan // Clinical oncohematology. – 2016. – Vol.9, №2. – P.218-218.

3. Первичный миелофиброз / Л.М. Мещерякова, О.В. Пороткова, Л.Г. Ковалева [и др.] // Онкогематология. – 2011. – №4. – С.50-57.

Primary myelofibrosis / L.M. Meshcheryakova, O.V. Porotkova, L.G. Kovaleva [et al.] // Oncohematology. – 2011. – №4. – P.50-57.

4. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциальной тромбоцитемии: обзор литературы и собственные данные / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич // Клиническая онкогематология. – 2015.– Т.8, №3. – С.235-247.

Modern approaches to diagnosis and treatment of essential thrombocythemia: literature review and own experience / K.M. Abdulkadyrov, V.A. Shuvaev, I.S. Martynkevich. –2015. – Vol.8, №3. – C.235-247.

5. Факторы риска развития тромботических и геморрагических осложнений при эссенциальной тромбоцитемии / А.А. Жернякова, И.С. Мартынкевич, В.А. Шуваев [и др.] // Онкогематология. – 2017. – Т.12, №2. – С.30-38.

Thrombotic and bleeding risk factors in essential thrombocythemia / A.A. Zhernyakova, I.S. Martynkevich, V.A. Shuvaev [et al.] // Oncohematology. – 2017. – Vol.12, №2. – P.30-38.

6. Acute coronary syndrome associated with essential thrombocytemia/N. Kumagai, R. Mitsutake, S. Miura // Journal of cardiology. – 2009. – Vol.54, №3. – P.485-489.

7. Development and Validation of an International Prognostic Score of Thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) / T. Barbui, G. Finazzi, A. Carobbio [et al.] // Blood. – 2012. – Vol.120, №26. – P.5128–5133.

8. New mutations and pathogenesis of myeloproliferativeneoplasms / W Vainchenker, F. Delhommeau, SN Constantinescu // Blood. – 2011. – Vol.118, №7. – P.1723–1735.

9. Therapeutic dilemmas in the treatment of acute coronary syndrome as manifestation of essential thrombocythaemia / I. Bosnjak, K. Selthofer-Relatic, V. Perisa [et al.] // Journal of cardiology cases. – 2013. – Vol.8, №.5. – P.168-171.

10. The importance of cardiovascular risk factors for thrombosis prediction in patients with essential thrombocythemia / D. Lekovic, M. Gotic, N. Milic [et al.] // Medical oncology. – 2014.. – Vol.31, №10. – P.231.

11. http://xn--80aajeesum3a.xn--p1ai/pdf/Shuvayev_VA_Fominykh_MS.pdf