

Клинический случай фармакогенетического тестирования для выбора лечения пациента с облитерирующим атеросклерозом после ампутации голени

Пономарева Н. Ю., Лазарев В. В., Кошелев Р. В., Митьковский В. Г.,
Митьковский С. В., Ямпольская Е. Н., Кочетков А. В

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства», Солнечногорск, Россия

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз; фармакогенетическое тестирование; варфарин; ривароксабан; клопидогрел; антикоагулянтная терапия

Для цитирования:

Пономарева Н. Ю., Лазарев В. В., Кошелев Р. В., Митьковский В. Г., Митьковский С. В., Ямпольская Е. Н., Кочетков А. В. Клинический случай фармакогенетического тестирования для выбора лечения пациента с облитерирующим атеросклерозом после ампутации голени. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(2):25-27. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-2-25-27>

Описание пациента

Пациент М., 44 года с *диагнозом*: облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей; криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с HCV инфекцией, вторичный антифосфолипидный синдром (АФС). В 2013 г. по поводу тромбоза артерии была проведена ампутация правой голени в верхней трети, установлен кава-фильтр. В 2019 г. в связи с прогрессирующими болями и слабостью в левой ноге, нарушением функции тазовых органов — *выполнена спинальная ангиография*: дуральная артериовенозная фистула в области конуса спинного мозга, проведено оперативное вмешательство с разобщением артериовенозной фистулы на уровне тел Th8-Th9. После операции в коагулограмме отмечено: снижение МНО, повышение протромбинового индекса, уровня фибриногена и резкое (до 9643 нг/мл) увеличение D-димера. Пациент постоянно принимал Варфарин, Плавикс, однако атеротромбоз прогрессировал. В 2020 г. для оценки АФС в лаборатории «Ревмотест» выявлен повышенный уровень ВА+ и IG M антител к $\beta 2$ -гликопротеину. *Консультирован ревматологом*: признаков обострения системного васкулита и оснований для усиления иммуносупрессивного лечения не выявлено; боли и отечность в левой стопе связаны с нейропатией и поражением артерий левой нижней конечности. *Рекомендовано*: приём Варфарина продолжить без изменений 2,5 мг по 2 т/сут.; контроль НМО (целевой уровень от 2 до 3); мониторинг б/х крови и коагулограммы; неврологическое обследование и лечение; наблюдение сосудистого хирурга. *На МСКТ-ангиографии артерий нижних конечностей в 2021 г.*: состояние после ампутации правой голени; признаки окклюзии ПБА и подколенной артерии справа; окклюзия глубокой артерии бедра, стенозы 60–75 % подколенной артерии слева; окклюзионные изменения артерий левой голени (за год в динамике отмечено увеличение стеноза); посттромбофлебитический синдром илеофemorального отдела магистральных вен справа; показана консультация сосудистого хирурга и обследование с решением вопроса о дальнейшей антикоагулянтной терапии.

Тип вмешательства

Длительно принимал Варфарин, Плавикс — без учёта индивидуального ответа на назначенные фармпрепараты.

Показания к персонализации

Недостаточная эффективность антитромботической терапии, необходимость выбора наиболее рациональной фармакотерапии тромбоза и атеросклероза.

Тип персонализации

Молекулярно-генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism – SNP) по профилям лаборатории «Литех»: «Свертывание крови» – 16 SNP и «Чувствительность к Варфарину» – 8 SNP и панели риска сердечно-сосудистой патологии «Здоровое сердце» – 80 SNP лаборатории «Геномед». *Биоматериал:* венозная кровь с КЗ-ЭДТА; метод генодиагностики: полимеразная цепная реакция (RT-PCR) reverse transcription polymerase chain reaction (выделение, амплификация, наращивание исследуемых таргетных фрагментов генов, детекция полученных результатов; трактовка протоколов генотипирования выявленных полиморфных вариантов генов на основе данных метаанализов по доказанным ассоциациям генотипов с патогенезом заболеваний и особенностями фармакокинетики).

Изменения после персонализации

В аналитическом заключении при выявленных сочетанных генетически обусловленных особенностях системы гемостаза пациента отмечен риск тромбообразования: полиморфизмы генов (rs1800190) FGB, (rs2066865) FGG ассоциированы с развитием гиперфибриногенемии и атеросклероза сосудов, устойчивостью тромба к фибринолизу (особенно в сочетании с антифосфолипидным синдромом, при курении, приёме алкоголя, некоторых лекарственных препаратов, при повышенном уровне гомоцистеина, инфекционных, воспалительных процессах); (rs1799963) FII, (rs6427196) FV доминантно ассоциированы с увеличением экспрессии гена, являясь важнейшими факторами риска развития и рецидивирования артериальных и венозных тромбозов. Показано адекватное лечение и профилактика антикоагулянтами: низкомолекулярный гепарин с контролем уровня тромбоцитов (необходимо учитывать риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении). Низкодозовая ацетилсалициловая кислота, рекомендуемая при наличии таких вариантов генотипа, у этого пациента неэффективна из-за полиморфизма (rs5918) гена ITGB3, который увеличивает риск тромбообразования (повышая агрегацию тромбоцитов с развитием аутоиммунного воспаления, атеротромбоза), определяет резистентность к некоторым антиагрегантам (аспирин и плавикс); кроме того, вариант (rs1126643) ITGA2 повышает адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке/атеросклеротической бляшке, их взаимодействие с фибрином, агрегацию с образованием тромба. В лечении рекомендованы антиагреганты (тиенопиридины I/II/III поколения), при эндоваскулярных вмешательствах показаны антитромбоцитарные препараты нового поколения (блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa), антагонисты рецепторов. Сочетание нескольких гетерозиготных полиморфизмов в генах, белковые продукты которых участвуют во взаимосвязанных циклах метаболизма фолиевой кислоты, метионина, холина, бетаина и гомоцистеина – (rs1801133) MTHFR1; (rs1801131) MTHFR2; (rs1805087) MTR; (rs1801394) MTRR; (rs1051266) SLC19A1; (rs234706) CBS; (rs602662) FUT2, FADS1, предрасполагает к нарушению обмена фолатов (особенно при дефиците витаминов B₂, B₆, B₉, B₁₂, курении, приёме алкоголя) с развитием гипергомоцистеинемии (на эндотелий сосудов оказывает прямое цитотоксическое действие, активирует систему свертывания крови, в т. ч. агрегацию тромбоцитов, способствует развитию атеросклероза, увеличивая риск и артериальных, и венозных тромбозов в молодом возрасте). Рекомендовано: в дополнение к коагулологическим исследованиям мониторировать уровень гомоцистеина крови (норма до 6 мкмоль/л), витаминов группы B (B₉ – норма 7–39,7 нмоль/л; B₁₂ – норма 191–663 пг/мл); при гипергомоцистеинемии в лечении показано сочетание фолатов и витаминов группы B – метилфолаты с добавлением активной формы витаминов B₂, B₆ и метилкобаламина B₁₂ и Эссенциале-Форте Н. Полиморфизм (rs1799762) гена SERPINE1 (PAI-1) ассоциирован со снижением активности тромболизиса и реканализации образовавшихся тромбов, в лечении рекомендованы фибринолизин, активаторы фибринолиза. Выявленный вариант (rs1799810) PROC определяет развитие аутомно-доминантной тромбофилии вследствие дефицита протеина С – основного физиологического антикоагулянта (существует много факторов, в т. ч. и негенетических, определяющих дефицит основных ингибиторов тромбоза, поэтому рекомендовано в б/х анализе крови оценить уровень протеина С, протеина S и антитромбина III). При их дефиците на приём непрямых антикоагулянтов возможно развитие некрозов кожи и п/к клетчатки, в лечении показана инфузия (соответственно дефициту) концентрата протеина С или активированного протеина S, или концентрата антитромбина III. «Редкий» вариант (rs2108622) ассоциирован со снижением активности CYP4F2, что требует более высоких доз варфарина для достижения терапевтического эффекта, однако (rs1799853)CYP2C9*2 ассоциирован с увеличением в 2–3 раза риска кровотечений на приём высоких доз варфарина (в 3–4 раза при МНО>4) – показана замена этого антикоагулянта. Выявлен вариант (rs4149056) гена SLCO1B1, ассоциированный с риском развития миопатии на приём статинов, что требует контроля уровня КФК, при повышении необходимо снижение дозы или выбор статина с другим ферментом детоксикации, назначение препарата Коэнзим Q-10 (для которого на фоне приёма статинов отмечен протективный эффект).

Динамика

С учётом фармакогенетических особенностей генотипа пациента были проведены замены – в антикоагулянтной терапии: Варфарин на Ксарелто (ривароксабан); в антиагрегантной терапии: аспирин и плавикс заменены на Трентал (пентоксифиллин), Эффиент (прасугрел); в терапии статинами: Липримар (аторвастатин) был заменён на Лескол (флувастатин). После изменения фармакотерапии за прошедшие 10 месяцев ухудшения состояния пациента (по данным дуплексного сканирования сосудов н. к. и субъективно) – не отмечено.

Заключение

Персонализированный подход с генотипированием пациента позволяет: таргетно мониторировать риск развития тромбоза и атеросклероза; проводить обоснованную коррекцию фармакотерапии (выбор препарата с наименьшим риском развития нежелательных лекарственных реакций), что позволяет избежать развития осложнений, увеличить комплаентность и эффективность лечения.

Редкий случай синовиальной саркомы лёгкого

Сендерович А. И.¹, Горбань Н. А.¹, Андриенко И. И.²

¹ – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

² – Государственное автономное учреждение здравоохранения Московской области «Клинская областная больница», Клин, Россия

Ключевые слова: синовиальная саркома лёгкого

Для цитирования:

Сендерович А. И., Горбань Н. А., Андриенко И. И. Редкий случай синовиальной саркомы лёгкого. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(2):27-28. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-2-27-28>

Описание пациента

Пациентка К., 21 год. В июле 2021 года при прохождении профосмотра с помощью флюорографии выявлено образование правой половины грудной клетки. На последующем РКТ органов грудной клетки было обнаружено узловое образование в нижней доле правого лёгкого размерами 10,2×7,5×9,5 см с чёткими крупнобугристыми контурами, при этом мягкотканый компонент опухоли хорошо накапливал контраст. При тщательном обследовании пациентки дополнительных новообразований в других органах и системах не обнаружено.

Тип вмешательства

В октябре 2021 г. выполнена средняя лобэктомия. Согласно гистологическому заключению, опухоль была расценена как нейрофиброма с кальцинозом без морфологических признаков злокачественности.

Показания к персонализации

Данный диагноз является достаточно редким для новообразований, расположенных в лёгких, к тому же он ещё реже возникает у пациентов молодого возраста. С учётом этих фактов, а также того, что гистологическое заключение было выдано врачом-патологоанатомом, имеющим небольшой опыт работы с онкологическим материалом, было принято решение отправить гистологический материал на пересмотр в центр патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, г. Москвы. При пересмотре гистологических препаратов, в которых описано доброкачественное новообразование, в качестве альтернативного диагноза были рассмотрены злокачественные опухоли, для которых возможна локализация в лёгком, а именно солитарная фиброзная опухоль, саркоматоидная веретенноклеточная мезотелиома, а также синовиальная саркома. С целью верификации опухоли было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами Synaptophysin, Ki67, Vimentin, S100, CD34, SMA, Desmin, CD99, AE1/AE3 (panCK). Реакция