

ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СПИНАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТА С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

© 2019 г. Н. Ю. Пономарева^{1*}, В. Г. Митьковский^{1,2}, Е. Н. Ямпольская¹,
А. В. Кочетков^{1,2}, В. В. Лазарев¹

*E-mail: ponomarevanyu@ckbvl.net

¹ФГБУЗ Центральная клиническая больница восстановительного лечения ФМБА России,
Московская область, Россия;

²Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра
ФМБА России, Москва, Россия

Поступила: 19.07.2019. Принята: 26.08.2019

Представлен клинический случай острого нарушения спинального кровообращения у пациента с рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией. Для выявления молекулярных и клеточных механизмов предрасположенности и реализации локальной сосудистой катастрофы, оценки прогноза, пациенту проведено генотипирование по панелям генов, продукты которых участвуют в процессах регуляции гемостаза и иммунного ответа. Выявлены полиморфизмы генов, детерминирующие (при сочетании неблагоприятных средовых факторов с избытком вирусных антигенов) иммуно-опосредованные нарушения гемостаза. На основе особенностей генотипа рекомендован персонализированный подход к лечению и реабилитации пациента с мониторингом коагулологических и иммунологических маркеров, индивидуализированным выбором антикоагулянтов, антиагрегантов и антифибринолитических препаратов.

Ключевые слова: персонализированный подход, биомаркер, молекулярная диагностика, вирусная инфекция, тромбоз, реабилитация

DOI: 10.31857/S102872210007078-0

Адрес: 141551, Московская область, Солнечногорский район, д. Голубое. ФГБУЗ Центральная клиническая больница восстановительного лечения ФМБА России, отделение персонифицированной медицины, Пономарева Наталия Юрьевна. Тел.: 8(495)5362112, 89164361232 (моб.).

E-mail: ponomarevanyu@ckbvl.net

Авторы:

Пономарева Н. Ю., к.м.н., врач-генетик, заведующий отделением персонифицированной медицины, ФГБУЗ ЦКБВЛ ФМБА России, Московская область, Россия;

Митьковский В. Г., к.м.н., Главный врач ФГБУЗ ЦКБВЛ ФМБА России, Московская область, Россия; Доцент Академии постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия;

Ямпольская Е. Н., Заместитель Главного врача ФГБУЗ ЦКБВЛ ФМБА России, Московская область, Россия;

Кочетков А. В., д.м.н., профессор Академии постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России, Москва, Заместитель Главного врача по науке ФГБУЗ ЦКБВЛ ФМБА России, Москва, Россия;

Лазарев В. В., к.м.н., Заведующий неврологическим отделением, заместитель главного врача по реабилитации в неврологии ФГБУЗ ЦКБВЛ ФМБА России, Московская область, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Применение персонифицированных подходов с оценкой генетических особенностей человека для управления состоянием здоровья и резервами организма сегодня оказывает существенное влияние на все направления медицины [1]. В клинической практике для диагностики, таргетного лечения, реабилитации и профилактики мультифакториальной патологии особенно важно уточнение молекулярно-клеточного патогенеза наследственно обусловленных нарушений регуляторных систем: гемостаза, иммунного ответа, обмена веществ, детоксикации и др. [2, 3].

Цель: выявление у пациента с острым нарушением спинального кровообращения полиморфизма генов, ассоциированных с факторами риска для определения механизма развития сосудистой катастрофы, оценки прогноза с выбором биомаркеров для профилактики тромбозов.

МЕТОДЫ

Молекулярно-генетическое типирование од- нонуклеотидных полиморфизмов генов с при- менением полимеразной цепной реакции PCR- RT; трактовка на основе данных мета-анализов и полногеномного поиска ассоциаций геноти- пов с клиническими проявлениями (GWAS — Genome-Wide Association Studies); диагностика, лечение и реабилитация с использованием пер- сонализированных подходов, разработанных в ФМБА.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациент 41 года, в семейном анамнезе ССЗ, с 35 лет впервые развилась герпес-вирусная ин- фекция с тяжелым течением, рецидивами до двух раз в год, которые проходили на фоне ле- чения противовирусным препаратом тамифлю; с 37 лет при обострениях прибавились длитель- ные интермиттирующие парестезии, онемение ног. Через семь дней после очередного обостре- ния развилась анурия, затем нижний парапарез с нарушением функции тазовых органов, чув- ствительности, двигательной активности, что было расценено как острое нарушение спиналь- ного кровообращения в бассейне артерии Деп- рож-Готтерона и через сутки в бассейне артерии Адамкевича. На фоне стационарного лечения отмечено улучшение процесса, на третьи сутки появилась двигательная активность, наруше- ния чувствительности в стадии регресса. Через два месяца поступил для реабилитации в невро- логическое отделение ФГБУЗ ЦКБВЛ ФМБА России. В отделении персонифицированной медицины в результате генотипирования у па- циента выявлены полиморфизмы генов GP1BA, ITGA2 (располагающие к тромбообразованию за счет увеличения адгезии и агрегации тром- боцитов); сочетанные полиморфизмы генов MTHFR, MTRR, MTR (определяющие нару- шение обмена фолатов с развитием гипергомо- цистеинемии, что увеличивает риск артериаль- ных и венозных тромбозов); полиморфизм гена PAI1 (ассоциированный со снижением актив- ности тромболитика); при исследовании набора генов иммунного ответа — выявлены полимор- физмы: гена провоспалительного цитокина IL8, ассоциированного с предрасположенностью к RS-вирусной инфекции; гена противовос- палительного цитокина IL10 с плеiotропным

иммунорегуляторным действием (ассоциирован с активацией CD4⁺ клеток типа Th1, инициру- ющих локальное воспаление); гена CRP (с по- вышением в крови уровня С-реактивного белка (предиктор атеротромбоза и повышенного риска ССЗ); гена CCR2 (продукт которого -СС рецеп- тор хемокина 2 экспрессируется на многих клет- ках при воспалении, в т.ч. и на эндотелиоцитах) ассоциирован с риском инфаркта; гена FCGR2 (кодирует рецептор для Fc конца иммуноглобу- линов G, который — при избытке инфекцион- ных антигенов — определяет антиген-антитело- комплемент-опосредованную цитотоксичность, циркуляторный стаз, оседание иммунных ком- плексов на эндотелии микрососудов) — сниже- ние антитромбогенной, повышение прокоагу- лянтной активности [4].

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные особенности генотипа пациен- та позволяют объяснить патогенез нарушений гемостаза, обусловленных действием иммунных факторов; персонализировать терапевтические подходы и профилактику повторных случаев нарушения кровообращения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. *Уйба В. В.* Основные перспективы организации оказания персонифицированной медицинской помощи в системе Федерального медико-биоло- гического агентства. // Медицина экстремальных ситуаций. 2015: № 2 С.: 77–79 [*Uyba V. V.* The main prospects of the organization of rendering the personi- fied medical care in the system of Federal Medical Bio- logical Agency// Medicine of extreme situations. 2015: № 2 P.: 77–79]
2. *Хаитов Р. М., Алексеев Л. П., Кофиади И. А.* Роль иммуногенетики в решении фундаментальных и прикладных задач персонализированной ме- дицины. // Медицина экстремальных ситуаций. 2016: № 3 С.: 9–24. [*Khaitov R. M., Alexeev L. P., Ko- fiadi I. A.* Role of immunogenetics in solving of funda- mental and applied tasks of personalized medicine// Medicine of extreme situations. 2016: № 3 P.: 9–24]
3. *Simmonds R. E., Hermida J., Rezende S. M. et al.* Haemostatic genetic risk factors in arterial thrombosis. // *Thromb Haemost* 2001; 86 (1): p.374–85.
4. Система цитокинов. Теоретические и клинические аспекты. Сборник трудов./ Под ред. В. А. Козлова, С. В. Сенникова. — Новосибирск: «Наука» 2004. — стр.324 [System of cytokines. Theoretical and clinical aspects. Collection of works. / Under the editorship of V. A. Kozlov, S. V. Sennikov. — Novosibirsk: “Science” 2004: p. 324]

GENETICALLY CAUSED MOLECULAR MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF THE SPINAL STROKE IN THE PATIENT WITH THE PERSISTENT VIRAL INFECTION

© 2019 N. Yu. Ponomareva^{1*}, V. G. Mitkovsky^{1,2}, E. N. Yampolskaya¹,
A. V. Kochetkov^{1,2}, V. V. Lazarev¹

*E-mail: ponomarevanyu@ckbvl.net

¹Federal State Budgetary Healthcare Institution Central Clinical Hospital of Rehabilitation
Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

²Academy of post-degree formation Federal scientific clinical center of Federal Medical Biological
Agency of Russia of Russia, Moscow, Russia

Received: 19.07.2019. Accepted: 26.08.2019

The clinical case of an acute disorder of spinal blood circulation at the patient with often recurrent herpes-viridae infection is provided. For identification of molecular and cellular mechanisms of predisposition and realization of local vascular accident, forecast assessment, to the patient genotyping on panels of genes which products participate in processes of regulation of a hemostasis and immune response is carried out. The polymorphisms of genes determining (at a combination of adverse environmental factors there are a lot of viral antigens) the immune mediated disturbances of a hemostasis are revealed. On the basis of features of a genotype the personalized approach to treatment and rehabilitation of the patient with the monitoring the koagulologicheskikh and immunological markers individualized by the choice of anticoagulants, antiagregant and anti-fibrinolytic drugs is recommended.

Key words: the personalized approach, molecular diagnostics, biomarker, thrombosis, a viral infection, a rehabilitation

Authors:

Ponomareva N. Yu., ✉ PhD, the doctor geneticist managing office of the personalized medicine Federal State Budgetary Healthcare Institution Central Clinical Hospital of Rehabilitation Medical Biological Agency of Russia, Moscow region, Russia.

E-mail: ponomarevanyu@ckbvl.net;

Mitkovsky V. G., PhD, Chief physician of Federal State Budgetary Healthcare Institution Central Clinical Hospital of Rehabilitation Medical Biological Agency of Russia, Moscow region, Russia; Associate professor Academy of post-degree formation Federal scientific clinical center of Federal Medical Biological Agency of Russia of Russia, Moscow, Russia;

Yampolskaya E. N., Deputy Chief physician of Federal State Budgetary Healthcare Institution Central Clinical Hospital of Rehabilitation Medical Biological Agency of Russia, Moscow region, Russia;

Kochetkov A. V., MD, Deputy Chief physician for science Federal State Budgetary Healthcare Institution Central Clinical Hospital of Rehabilitation Medical Biological Agency of Russia, Moscow region, Russia; professor of Academy of post-degree formation Federal scientific clinical center of Federal Medical Biological Agency of Russia of Russia, Moscow, Russia;

Lazarev V. V., PhD, the Manager of neurologic office, the deputy chief physician for rehabilitation in neurology of Federal State Budgetary Healthcare Institution Central Clinical Hospital of Rehabilitation Medical Biological Agency of Russia, Moscow region, Russia.