

ХС-ЛПНП и снижения сердечно-сосудистого риска, по жизненным показаниям необходим постоянный приём гиполипидемической терапии в течение всей жизни. Препаратами выбора являются статины. С целью выбора наиболее безопасного для данного пациента статина, прежде всего, с точки зрения предотвращения риска развития миопатии и рабдомиолиза, проведено фармако-генетическое тестирование.

#### Тип персонализации

Выполнено молекулярно-генетическое исследование с целью определения генотипа SNP rs4149056 (с.521T>C) гена *SLCO1B1* с помощью ПЦР в режиме реального времени.

#### Изменения после персонализации

Пациенты с генотипом СТ по rs4149056 (с.521T>C) гена *SLCO1B1*, согласно CPIC, имеют более высокий риск развития миопатии на фоне приёма симвастатина (уровень доказательности IA), в связи с чем назначение симвастатина данному пациенту не рекомендуется. Согласно CPIC, розувастатин также ассоциируется с риском развития миопатии, однако уровень доказательности ПА. В тоже время уровень доказательности связи приёма аторвастатина с развитием миопатии – III, в связи с чем пациенту рекомендуется заменить розувастатин на аторвастатин. Кроме того, пациенту рекомендуется применять с осторожностью или по возможности избегать сочетание аторвастатина с препаратами, фармакокинетика которых также связана с *SLCO1B1* (эналаприл, тикагрелор, репаглинид, росиглитазон, иринотекан). В связи с этим, эналаприл рекомендовано заменить на другой ингибитор АПФ – рамиприл 10 мг/сут.

#### Заключение

Фармакогенетическое тестирование гена *SLCO1B1* открывает дополнительные возможности для персонализированного подбора терапии у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском.

## Клинический случай аномалии развития плода у пациентки со структурной эпилепсией на фоне врождённых пороков развития головного мозга и приёма вальпроатов

**Доморацкая Е. А., Усольцева А. А., Дмитренко Д. В.**

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Минздрава России, Красноярск

**Ключевые слова:** синдром Денди-Уокера; эпилепсия; вальпроаты; тератогенное действие

#### Для цитирования:

Доморацкая Е.А., Усольцева А.А., Дмитренко Д.В. Клинический случай аномалии развития плода у пациентки со структурной эпилепсией на фоне врождённых пороков развития головного мозга и приёма вальпроатов // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 39–40. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10062

#### Описание пациента

Пациентка, 31 год. Обратилась к неврологу-эпилептологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследований мозга Университетской клиники КрасГМУ (НЦ УК) с целью планирования беременности, ранее не наблюдалась. Предъявляла жалобы на приступы, начинающиеся с поворота головы и глаз вправо, тонических судорог в правых конечностях на фоне сохранного или изменённого сознания, без или с последующей трансформацией в тонико-клонический приступ в анамнезе. Клиническая ремиссия на протяжении 4 лет.

Видео-ЭЭГ-мониторинг: интериктальный фокус эпилептиформной активности в виде одиночных комплексов «острая – медленная волна» низкой мощности в левой лобной доле.

МРТ головного мозга (1,5 Тесла) высокопольная с шагом сканирования 1–2 мм по протоколу диагностики эпилепсии: множественные врождённые аномалии развития головного мозга класса нарушений нейрональной миграции (шизэнцефалия левой теменной доли, гипоплазия левой височной доли, пахигирия правой височной доли).

*Анамнез:* дебют заболевания в возрасте 16 лет. Принимала на момент обращения препараты вальпроевой кислоты с замедленным высвобождением (1 000 мг/сут в 2 равных приёма). Субъективная переносимость противоэпилептических препаратов (ПЭП) – удовлетворительная.

*Акушерский анамнез:* 4 беременности. Первая беременность (на фоне препаратов вальпроевой кислоты с замедленным высвобождением 1 250 мг/сут) завершилась медицинским абортom по желанию пациентки (со слов: в связи с проводимым лечением эпилепсии с использованием внутривенного лазера в ранние сроки гестации в частном центре). Вторая беременность (на фоне препаратов вальпроевой кислоты с замедленным высвобождением 1 000 мг/сут) завершилась самопроизвольным выкидышем на сроке 3–4 недели (причина не уточнена). Третья беременность – замершая на сроке 3–4 недели. Четвёртая беременность, планированная совместно с акушером-гинекологом, наступила после гормональной стимуляции кломифеном. Проводилась профилактика врождённых пороков развития (ВПР) препаратами фолиевой кислоты в дозе 3 мг/сут. Течение беременности осложнено угрозой прерывания на сроке гестации 5 недель, угрозой самопроизвольного выкидыша и кровотечением на сроке 10 недель. Суточная доза вальпроатов самостоятельно пациенткой увеличена во время беременности до 1 250 мг/сут в первом триместре. На сроке гестации 21–22 недели беременность прервана путём операции кесарева сечения по медицинским показаниям со стороны плода – синдром Денди–Уокера. Патологоанатомическое заключение: синдром Денди–Уокера (аплазия червя мозжечка, внутренняя тривентрикулярная окклюзионная гидроцефалия, аномалия развития IV желудочка, аплазия отверстий Мажанди и Люшка). Кариотипирование плода не проводилось.

### Тип вмешательства (лечение до персонализации)

Для дальнейшего планирования и вынашивания беременности необходимо контролировать уровень вальпроевой кислоты и фолиевой кислоты в сыворотке крови – проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ); консультация медицинского генетика, проведение молекулярно-генетического тестирования и молекулярного кариотипирования.

### Показания к персонализации

Планирование беременности.

### Тип персонализации

Терапевтический лекарственный мониторинг: уровень вальпроевой кислоты в сыворотке крови на верхней границе референсного коридора – 100 мкг/мл (на фоне приёма суточной дозы вальпроатов 1 000 мг/сут).

Молекулярно-генетическое тестирование: носитель ОНВ гена *CYP2C9* компанд-гетерозигота *CYP2C9\*2/CYP2C9\*3*.

Молекулярно-генетическое исследование генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*: распространённый генотип.

### Изменения после персонализации

Запланировано молекулярно-генетическое исследование с целью уточнения генеза шизэнцефалии у самой пациентки. Перевод пациентки на ПЭП с низким тератогенным потенциалом.

### Заключение

Таким образом, вопрос этиологии ВПР у плода (синдром Денди–Уокера) и самопроизвольных выкидышей у пациентки является дискуссионным. Развитие ВПР может быть обусловлено комбинацией нескольких факторов риска, включая тератогенное влияние препарата вальпроевой кислоты в тератогенной суточной дозе, генетически детерминированным замедлением метаболизма вальпроевой кислоты с токсической концентрацией в крови, наследственную отягощённость по ВПР, а также возможным моногенным характером шизэнцефалии у пациентки.