

УДК 618.3-039.11:616.831.71

## ПОПЫТКА ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА У НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНЕЙ БЕРЕМЕННОЙ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА НАСЛЕДСТВЕННУЮ МОЗЖЕЧКОВУЮ АТАКСИЮ ПЬЕРА МАРИ

<sup>1,2</sup>Михайлин Е.С., <sup>1,2</sup>Иванова Л.А., <sup>1,3,4</sup>Пакин В.С., <sup>4</sup>Глотов А.С.

<sup>1</sup>Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Родильный дом № 10», Санкт-Петербург, e-mail: mihailin@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет  
имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

В статье представлено собственное наблюдение течения беременности и родов у несовершеннолетней пациентки с подозрением на наследственную мозжечковую атаксию Пьера Мари. У пациентки имелся семейный анамнез этого заболевания. Беременность протекала без осложнений. Родоразрешение было проведено путем операции кесарева сечения на доношенном сроке, учитывая смешанное ягодично-ножное предлежание плода. Послеродовой период протекал без осложнений, признаков неврологического дефицита выявлено не было. Во время беременности была предпринята попытка верифицировать диагноз наследственной мозжечковой атаксии Пьера Мари молекулярно-генетическими методами. Однако по результатам генетического секвенирования нового поколения (NGS) значимых изменений в кодирующих регионах генов, включенных в панель «Нейродегенеративные заболевания», не обнаружено. В дальнейшем пациентка находилась под наблюдением в течение трех лет после родов, консультировалась неврологом дважды в год, признаков неврологического дефицита выявлено не было.

**Ключевые слова:** беременность у несовершеннолетних, роды у несовершеннолетних, наследственная мозжечковая атаксия Пьера Мари

## AN ATTEMPT TO VERIFICATE THE DIAGNOSIS IN PREGNANT MINOR WOMEN WITH SUSPICION TO PIER MARI HEREDICIAL CEREBELLAR ATAXY

<sup>1,2</sup>Mikhaylin E.S., <sup>1,2</sup>Ivanova L.A., <sup>1,3,4</sup>Pakin V.S., <sup>4</sup>Glotov A.S.

<sup>1</sup>SPbSBI «Maternity hospital № 10», Saint-Petersburg, e-mail: mihailin@mail.ru;

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg;

<sup>3</sup>The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint-Petersburg;

<sup>4</sup>Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

The article presents our own observation of the course of pregnancy and childbirth in a minor patient with suspected Pier Mari hereditary cerebellar ataxy. The patient had a family history of the disease. Pregnancy was without complications. The delivery was performed by a caesarean section. The postpartum period was without complications, signs of a neurological deficit were not revealed. During pregnancy, we attempted to verify the diagnosis of Pier Mari hereditary cerebellar ataxy by molecular genetic methods. However, according to the results of the genetic sequencing of the new generation (NGS), no significant changes in the coding regions of genes included in the panel «Neurodegenerative diseases» have been detected. Later, the patient was under observation for three years after childbirth, consulted by a neurologist twice a year, signs of a neurological deficit were not revealed.

**Keywords:** pregnancy in minors, delivery in minors, Pier Mari hereditary cerebellar ataxy

Мозжечковая атаксия Пьера Мари – наследственное дегенеративное заболевание с преимущественным поражением мозжечка и его проводящих путей [1, 2].

Возникает заболевание в возрасте 20–30 лет и старше. Встречается в нескольких поколениях одной семьи подряд, то есть передается по аутосомно-доминантному типу. Патологический ген обладает высокой пенетрантностью и пропуски поколений редки. Частота заболевания – 0,5 на 100 000 населения, мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой [1, 2].

Наблюдаются атаксия при выполнении координаторных проб, шаткость походки,

скандированная речь, интенционное дрожание, гримасничание, нистагм. Мозжечковые симптомы сочетаются с умеренными или выраженными признаками пирамидной недостаточности (повышение глубоких рефлексов, клонусы стоп), а иногда со зрительными и глазодвигательными нарушениями (снижение остроты и сужение полей зрения, косоглазие, птоз, недостаточность конвергенции). Характерным признаком является выраженное в различной степени снижение интеллекта [3, 4]. Репродуктивная функция у данных пациентов не нарушена.

Гистологически выявляются дегенеративные поражения клеток коры и ядер

мозжечка, спиноцереbellарных путей в боковых канатиках спинного мозга, в ядрах моста мозга и продолговатого мозга.

Большинство авторов подчеркивает, что клиническая дифференциация многих спиноцереbellарных атаксий практически невозможна, нозологическая принадлежность может быть установлена только при патоморфологическом исследовании всех структур ствола головного мозга, мозжечка, спинного мозга. Среди описанных форм заболевания имеется большое количество таких, которые наблюдались лишь в одной или нескольких семьях. Симптоматика их существенно отличается от классических форм и обусловлена, скорее всего, оригинальными мутациями [1–4].

Длительность течения заболевания после возникновения первых симптомов составляет в среднем 10–15 лет. Лечение симптоматическое, проводится 2–3 раза в год: витамины группы В, ноотропы, лечебная физкультура, массаж [1, 2].

Последующее накопление данных, особенно при патоморфологических исследованиях, привело к тому, что в настоящее время большинство авторов считают мозжечковую атаксию Пьера Мари не отдельной нозологической формой, а синдромом [1–4]. Этим синдромом объединяется группа заболеваний, куда включают оливопонтocerebellарную атрофию наследственного характера (тип Менцеля), оливопонтocerebellарную атрофию спорадическую (Дежерина – Тома), оливоцереbellарную атрофию (тип Холмса), позднюю кортикальную мозжечковую атрофию Мари – Фуа – Алажуанина, оливоруброцереbellарную атрофию Лежонна – Лермитта.

Следует отметить, что клиническая симптоматика при всех этих заболеваниях довольно близка, параклинические методы исследования малоинформативны. Различить мозжечковые атрофии с достоверностью можно только с помощью гистологических исследований.

Учитывая редкость и фрагментарность описания в общедоступной литературе особенностей течения беременности и родов при данном заболевании, наше наблюдение представляет определенный интерес.

**Цель данной работы** – описать особенности течения беременности и родов у несовершеннолетней пациентки с подозрением на наследственную мозжечковую атаксию Пьера Мари и попытаться верифицировать диагноз при беременности молекулярно-генетическими методами.

#### Материалы и методы исследования

Методом секвенирования нового поколения (NGS) на аппарате «HiSeq 2500» («illumina», США)

проведено исследование кодирующих регионов генов, включенных в панель «Нейродегенеративные заболевания».

Материалом для анализа служила периферическая кровь. Метод секвенирования нового поколения (NGS) на аппарате «HiSeq 2500» («illumina», США) представляет собой определение точного порядка нуклеотидов кодирующих регионов генов. Данный анализ не включает в себя исследование некодирующих регионов, хромосомных перестроек (транслокаций, делеций, дупликаций, инверсий более 30 пар нуклеотидов), полиплоидий, анеуплоидий, мозаицизма, мутаций в GC-богатых участках.

Выделение ядерной ДНК проводили в соответствии с методикой, приведенной в руководстве Сэмбрука [5].

Концентрацию ДНК оценивали, используя спектрофотометр («Nanodrop», «Thermo Scientific», США) при измерении оптической плотности при 260 и 280 нм. Считали, что выделенное ДНК высокого качества, если отношение A260/A280 было > 1,8. ДНК хранили в буфере TE при +4 °С.

Библиотеки экзомной ДНК готовили из 100 нг геномной ДНК с использованием набора Illumina® TruSeq® Exome Library Prep kit (Illumina, Inc., США). Ультразвуковую фрагментацию ДНК осуществляли на приборе M-220 (Covaris, США). Все процедуры проводили согласно протоколу TruSeq Exome Library Prep Reference Guide (документ № 15059911 v01, 2015, Illumina, Inc., США). Парноконцевое секвенирование в режиме 2x100 осуществляли на приборе HiSeq 2500 с использованием наборов HiSeq® Rapid PE Cluster Kit v2 и HiSeq® Rapid SBS Kit v2 (Illumina, Inc., США).

Обработка результатов секвенирования образцов ДНК производилась при помощи программных пакетов bwa (<http://bio-bwa.sourceforge.net/>) и Genome Analysis ToolKit (<https://software.broadinstitute.org/gatk/>). Аннотация производилась при помощи базы dbNSFP (<https://sites.google.com/site/jpopgen/dbNSFP>), с использованием программ SnpEff и SnpSift (<http://snpeff.sourceforge.net/>). Фильтрация и интерпретация вариантов производилась при помощи программы SNVViewer (<http://genome.ifmo.ru/snviewer/>).

Список генов, включенных в панель «Нейродегенеративные заболевания»: *AARS, AARS2, ABCB7, ABCD1, ABHD12, ACAD9, ACADM, ACADS, ACADVL, ACO2, ACTB, ACTG1, ADAMTSL2, ADAR, ADCK3, ADCY5, ADGRG1, AFG3L2, AGA, AGK, AHII, AIFM1, AIMP1, AIRE, AKT3, ALAS2, ALDH18A1, ALDH3A2, ALG1, ALG11, ALG12, ALG3, ALG6, ALG8, ALS2, AMACR, AMPD1, AMPD2, ANG, ANO10, ANO3, ANTXR2, AP1S2, AP4B1, AP4E1, AP4M1, AP4S1, AP5Z1, APOE, APP, APTX, ARFGEF2, ARG1, ARL13B, ARL6IP1, ARSA, ARSB, ARX, ASAH1, ASCL1, ASPA, ASPM, ATCAY, ATLL1, ATM, ATN1, ATP13A2, ATP1A3, ATP5E, ATP6AP2, ATP7A, ATP7B, ATP8A2, ATPAF2, ATR, ATRX, ATXN1, ATXN10, ATXN2, ATXN3, ATXN7, AUH, B3GALNT2, B4GALNT1, B4GAT1, B9D1, B9D2, BCAP31, BCS1L, BDNF, BEAN1, BEST1, BICD2, BOLA3, BRAF, BSCL2, BTBD, BUB1B, C10orf2, C12orf65, C19orf12, C5orf42, C9orf72, CA2, CA8, CACNA1A, CACNA1B, CACNB4, CASC5, CASK, CC2D2A, CCDC88C, CCM2, CCT5, CDK5RAP2, CDON, CENPJ, CEP135, CEP290, CEP41, CEP63, CHCHD10, CHKB, CHMP1A, CHMP2B, CISD2, CLCN2, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, COA5, COASY, COL11A2, COL18A1, COL2A1, COL4A1, COL6A3, COMT, COQ2, COQ6,*

COQ9, COX10, COX14, COX15, COX20, COX4I2, COX6B1, CP, CPT1A, CPT1C, CPT2, CRAT, CSF1R, CSPP1, CSTB, CTNS, CTSA, CTSC, CTSD, CTSE, CTSK, CYP27A1, CYP2U1, CYP7B1, D2HGDH, DARS, DARS2, DCAF17, DCHS1, DCTN1, DCX, DDB2, DDHD1, DDHD2, DGUOK, DHCR24, DHCR7, DLAT, DLD, DNAJB2, DNAJC19, DNAJC5, DNAJC6, DNML, DNMT1, DPAGT1, DYM, EARS2, ECE1, EDN3, EEF2, EFTUD2, EIF2AK3, EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5, EIF4G1, ELOVL4, ELOVL5, EMX2, ENTPD1, EPM2A, ERBB4, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ERCC8, ERLIN2, ETFA, ETFB, ETFDH, ETHE1, EXOSC3, EZH2, FA2H, FAM126A, FAM134B, FARS2, FASTKD2, FAT4, FBXO38, FBXO7, FGF14, FGF8, FGFR3, FH, FIG4, FKR, FKTN, FLNA, FLVCR1, FOLR1, FOXRED1, FTL, FUC1, FUS, FXN, GAA, GAD1, GALT, GALNS, GAN, GARS, GATA3, GBA, GBA2, GBE1, GCDH, GCH1, GCLC, GDAP1, GDNF, GFAP, GFER, GFM1, GJB1, GJC2, GLA, GLB1, GLI2, GLI3, GM2A, GMPPB, GNAL, GNAQ, GNE, GNPTAB, GNPTG, GNS, GOSR2, GPC3, GRID2, GRN, GUSB, HADH, HARS2, HEPACAM, HEXA, HEXB, HGSNAT, HNRNP1A1, HNRNP2B1, HPRT1, HRAS, HSD17B4, HSPB1, HSPB3, HSPB8, HSPD1, HTRA1, HTRA2, HTT, HYAL1, IBA57, IDS, IDUA, IER3IP1, IFIH1, IGHMBP2, INPP5E, ISCU, ISPD, ITM2B, ITPR1, JPH3, KANK1, KARS, KCNA1, KCNC3, KCND3, KCNJ10, KCNMA1, KCTD17, KCTD7, KIAA0196, RUBCN, KIF11, KIF1A, KIF1C, KIF2A, KIF5A, KIF5C, KIF7, KMT2D, KRIT1, LICAM, L2HGDH, LAMA2, LAMC3, LAMP2, LARGE, LIAS, LIPA, LMNB1, LRPPRC, LRRK2, LYST, MAG, MAPT, MARS, MARS2, MATR3, MBD5, MCOLN1, MCPH1, MECP2, MED12, MED17, MEF2C, MFN2, MFSD8, MGAT2, MGME1, MKS1, MLC1, MPI, MPV17, MRE11A, MRPS16, MRPS22, MSMO1, MTFMT, MTHFR, MTO1, MTPAP, MTPP, NAGA, NAGLU, NDE1, NDUFA1, NDUFA10, NDUFA11, NDUFA12, NDUFA13, NDUFA2, NDUFA9, NDUFAF1, NDUFAF2, NDUFAF3, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFAF6, NDUFB3, NDUFB9, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, NDUFV2, NEFH, NEU1, NFIX, NFU1, NHEJ1, NHLRC1, NIN, NIPAI, NKX2-1, NOP56, NOTCH3, NPC1, NPC2, NPHP1, NPHP3, NSD1, NT5C2, NUBPL, OCLN, OFD1, OPA1, OPA3, OPHN1, OPTN, PAFAH1B1, PANK2, PARK2, PARK7, PAX6, PC, PCNT, PDCD10, PDGFB, PDGFRB, PDHA1, PDHB, PDHX, PDP1, PDSS1, PDSS2, PDYN, PEX1, PEX10, PEX11B, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5, PEX6, PEX7, PFN1, PGAP1, PHOX2A, PHOX2B, PHYH, PIGA, PIGN, PIK3CA, PIK3R2, PIK3R5, PINK1, PLA2G6, PLEKHG5, PLP1, PMM2, PNKD, PNKP, PNPLA6, PNPT1, POLG, POLG2, POLH, POLR3A, POLR3B, POMGNT1, POMGNT2, POMK, POMT1, POMT2, PPP2R2B, PPT1, PQBP1, PRICKLE1, PRKCG, PRKRA, PRNP, PRPH, PRPH2, PRRT2, PSAP, PSEN1, PSEN2, PTCH1, PTEN, PTPN11, PUS1, QDPR, RAB18, RAB3GAP1, RAB3GAP2, RAF1, RAI1, RARS2, REEP1, REEP2, RELN, RET, RFT1, RMND1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASET2, RPGRIP1L, RRM2B, RTN2, RTTN, SACS, SAMHD1, SARS2, SCARB2, SCO1, SCO2, SCP2, SDHA, SDHAF1, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SEPSECS, SERAC1, SETX, SGCE, SGSH, SHH, SIGMARI, SIL1, SIX3, SLC16A2, SLC17A5, SLC19A2, SLC19A3, SLC1A3, SLC20A2, SLC22A5, SLC25A12, SLC25A15, SLC25A19, SLC25A20, SLC25A3, SLC25A38, SLC25A4, SLC2A1, SLC30A10, SLC33A1, SLC5A2, SLC5A7, SLC6A3, SLC6A8, SMPD1, SNAP29, SNCA, SOD1,

SORL1, SOX10, SPAST, SPG11, SPG20, SPG21, SPG7, SPR, SPTBN2, SQSTM1, SRD5A3, SRPX2, STAMBP, STIL, STUB1, SÜCLA2, SUCLG1, SUMF1, SURF1, SYNE1, SYNJ1, SYTI4, TACO1, TAF1, TARDBP, TAZ, TBC1D20, TBP, TCF4, TCTN1, TCTN2, TDP1, TECPR2, TFG, TGIF1, TGM6, TH, THAP1, TIMM8A, TK2, TMEM126A, TMEM138, TMEM165, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TMEM5, TMEM67, TMEM70, TOR1A, TPK1, TPP1, TREM2, TREX1, TRMU, TRPV4, TSC1, TSC2, TSEN2, TSEN34, TSEN54, TSFM, TTBK2, TTC19, TTC21B, TTPA, TUBA1A, TUBA8, TUBB2B, TUBB3, TUBB4A, TUBG1, TUBGCP6, TUFM, TUSC3, TYMP, TYROBP, UBA1, UBE3A, UBQLN2, UQCRB, UQCR2, UQCRQ, VAMP1, VAPB, VCP, VEGFA, VLDLR, VPS13A, VPS13B, VPS35, VPS37A, VRK1, WDR45, WDR62, WFS1, WWOX, XK, XPA, XPC, XPNPEP3, YARS2, ZEB2, ZFYVE26, ZFYVE27, ZIC2, ZNF335, ZNF423.

### Результаты исследования и их обсуждение

Пациентка Ш.Д.А., 16 лет, поступила в СПбГБУЗ «Родильный дом № 10» (главный врач – к.м.н. Л.А. Иванова) 22.08.2013 года. Жалоб не предъявляет. Шевеление плода ощущает хорошо. В анамнезе – ОРВИ, сотрясение головного мозга в 2010 г. Аллергические реакции отрицает.

У бабушки по материнской линии, матери, дяди по материнской линии – наследственная мозжечковая атаксия Пьера Мари. Данный диагноз в семье впервые был установлен в 1991 году, когда бабушка пациентки по материнской линии была госпитализирована в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) с жалобами на слабость, общую скованность, головокружение, шаткость при ходьбе. Двоюродная сестра бабушки также страдала подобными симптомами. Дядя и мать пациентки отмечают у себя подобные симптомы, однако к врачам не обращались (недавно приехали из отдаленных районов Грузии).

Месячные у пациентки с 12 лет, по 5 через 28, регулярные, умеренные, безболезненные. Половая жизнь с 12 лет. Гинекологические заболевания и ИППП отрицает. Курит (до 5 сигарет в день). Беременность первая.

На учете в ЖК с 12/13 недель. Общая прибавка веса 12 кг. Динамика АД 100/60 – 120/80 мм. рт. ст. Общеклинические анализы в пределах нормы. Динамика содержания гемоглобина в крови – 130–116–121 г/л. ЭКГ – ритм синусовый, синусовая аритмия. Госпитализации отрицает. При сроке 19/20 недель проводилась терапия уреазплазменной инфекции (вильпрофен 1 т×3 раза в день 10 дней плюс санация влагалища). При сроке 32 недели – ОРВИ, острый трахеобронхит с подъемом температуры до 37,5 °С.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые.

ЧСС 82 в мин. АД 120/80 мм рт. ст. Частота дыханий 18 в минуту. Печень не увеличена, пальпация безболезненная. Диурез достаточный. Матка в нормальном тонусе, возбудима при пальпации. Тазовый конец плода прижат к входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 136 в минуту. Выделения из половых путей слизистые.

Выполнено УЗИ: 1 живой плод в смешанном ягодично-ножном предлежании, соответствует сроку 35/36 недель (срок по *menses* – 37 недель), околоплодные воды – нормальное количество (АИ 15,8 см), плацента по передней стенке, дольчатая, с множественными кальцинатами, толщиной 38 мм, 3 степени зрелости по Grannum. Допплерометрия кровотоков в системе мать – плацента – плод: нарушений гемодинамики не выявлено. Кардиотокография в динамике: нарушений функционального состояния плода не выявлено.

Для выбора тактики родоразрешения пациентка была проконсультирована неврологом, признаков неврологического дефицита не выявлено. Риск дебюта заболевания у пациентки одинаково повышен как после естественных родов, так и после родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Учитывая ягодично-ножное предлежание плода, было принято решение о родоразрешении беременной путем операции кесарева сечения в плановом порядке. 03.09.2013 г. при сроке беременности 38/39 недель, было проведено чревосечение по Пфанненштилю, кесарево сечение в нижнем сегменте матки. Родилась девочка, массой 2730, ростом 48 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Кровопотеря составила 700 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана на 7 сутки с ребенком.

Гистологическое исследование последа: плацента компенсирована.

Во время беременности нами была предпринята попытка верифицировать диагноз наследственной мозжечковой атаксии Пьера Мари молекулярно-генетическими методами. Однако по результатам генети-

ческого секвенирования нового поколения (NGS) значимых изменений в кодирующих регионах генов, включенных в панель «Нейродегенеративные заболевания», не обнаружено.

В дальнейшем пациентка находилась под нашим наблюдением в течение трех лет после родов, консультировалась неврологом дважды в год, признаков неврологического дефицита выявлено не было.

### Заключение

Наследственная мозжечковая атаксия Пьера Мари – это заболевание (а может быть – группа заболеваний), характеризующееся разнообразной симптоматикой, и зачастую в неврологической практике окончательный диагноз вызывает определенные затруднения. Наша попытка верифицировать диагноз при беременности молекулярно-генетическими методами и отсутствие, по результатам генетического секвенирования нового поколения (NGS), значимых изменений в кодирующих регионах генов, включенных в панель «Нейродегенеративные заболевания», не подтверждает, но отнюдь и не исключает наличие у пациентки заболевания из чрезвычайно полиморфной группы наследственных атаксий.

*Работа выполнена на базе РЦ «Центр Биобанк» Научного парка СПбГУ при поддержке гранта РФФ № 14-50-00069.*

### Список литературы

1. Справочник врача-невролога / под ред. А.А. Скоромца. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 576 с.
2. Скоромец А.А. Нервные болезни: учебное пособие / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. – СПб.: МЕДпресс-информ, 2010. – 560 с.
3. Скоромец А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Руководство для врачей / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. – СПб.: Политехника, 2007. – 616 с.
4. Голубев В.Л. Неврологические синдромы: Руководство для врачей / В.Л. Голубев, А.М. Вейн. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 736 с.
5. Sambrook J. Molecular cloning: A laboratory manual / J. Sambrook, E. Fritsch, T. Maniatis – NY: Cold Spring Harbor Laboratory, 1989. – 479 p.