

УДК 616.83-008.6-056.7

**МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ  
НА ПРИМЕРЕ СИНДРОМА КЕРНСА-СЕЙРА:  
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ С ОПИСАНИЕМ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

**Ф.А. Юсупов, А.А. Юлдашев**

Рассматривается одно из редких заболеваний – синдром Кернса – Сейра, которое редко диагностируется в практике невролога. Изложены общие представления о митохондриальных заболеваниях, их форме с преобладающим неврологическим проявлением – это синдромы: Кернса – Сейра (Kearns – Sayre syndrome – KSS); митохондриальная энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes – MELAS); миоклонус эпилепсия с рваными красными волокнами (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers – MERRF); невропатия, атаксия и пигментный ретинит (Neuropathy, Ataxia, Retinitis Pigmentosa – NARP); атрофия зрительных нервов Лебера. Подробно описаны история, причины и механизмы развития ключевых клинических признаков, диагностики и наиболее частые причины смерти больных с синдромом Кернса – Сейра. Рассматриваются опыты коллег из разных стран мира, касающиеся синдрома Кернса – Сейра. В работе приведен клинический случай данного синдрома.

*Ключевые слова:* наследственные заболевания нервной системы; митохондриальные заболевания; митохондриальная миопатия; митохондриальная энцефалопатия; синдром Кернса – Сейра; хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия; эндокринопатия; блокады сердца.

---

**КЕРНС – СЕЙРА СИНДРОМУНУН МИСАЛЫНДА  
МИТОХОНДРИАЛЫК ООРУЛАР: КЛИНИКАЛЫК  
УЧУРДУ БАЯНДОО МЕНЕН АДАБИЯТТАРГА СЕРЕП САЛУУ**

**Ф.А. Юсупов, А.А. Юлдашев**

Бул макала сейрек кездешкен оорулардын бири, неврологдун практикасында чанда гана аныкталчу Кернс – Сейра синдромуна арналган. Мында митохондриалдык оорулар, алардын айрыкча нерв системасын жабыркаткан түрлөрү жөнүндө жалпы маалымат берилген. Ал синдромдор: Кернс – Сейра (Kearns – Sayre syndrome – KSS); лактат-ацидоз жана инсультка окшош эпизоддор менен коштолгон митохондриалдык энцефалопатия (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes – MELAS); кызыл булчуң талчалары тытылган миоклония талмасы (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers – MERRF); невропатия, атаксия жана пигменттик ретинит (Neuropathy, Ataxia, Retinitis Pigmentosa – NARP); Лебера көрүү нервдеринин атрофиясы. Кернс – Сейра синдромуна тарыхы, себептери жана негизги клиникалык белгилеринин өнүгүү механизмдери, дарт аныктоо жана оорулуулардын өлүмүнүн эң көп кездешкен себептери кеңири баяндалган. Дүйнөнүн ар кайсы өлкөлөрүндөгү кесиптештердин Кернс – Сейра синдрому боюнча тажрыйбасы каралган.

*Түйүндүү сөздөр:* нерв системасынын тукум куучу оорулары; митохондриалдык оорулар; митохондриалдык миопатия; митохондриалдык энцефалопатия; Кернс – Сейра синдрому; өнөкөт прогрессивдүү сырткы офтальмоплегия; эндокринопатия; жүрөктүн блокадалары.

---

**MITOCHONDRIAL DISEASES BASED  
ON KEARNS – SAYRE SYNDROME: LITERATURE REVIEW  
WITH THE CLINICAL CASE DESCRIPTION**

**F.A. Yusupov, A.A. Yuldashev**

This article discusses one of the rare diseases – Kearns – Sayre syndrome is a rarely diagnosed disorder in the neurology practice. The general idea of mitochondrial diseases, their forms with the predominant neurological manifestation of these syndromes: Kearns – Sayre syndrome (KSS); mitochondrial encephalopathy with lactate

acidosis and stroke-like episodes (MELAS); myoclonus epilepsy with torn red fibers (MERRF), neuropathy; ataxia and retinitis pigmentosa (NARP); Lerber's optic nerves atrophy. The history, causes and mechanisms of development of key clinical signs, diagnosis and the most common causes of death of patients with Kearns – Sayre syndrome are detailed. The experiences of colleagues from around the world concerning Kearns – Sayre syndrome are being considered. The paper describes a clinical case of the Kearns – Sayre syndrome.

**Keywords:** hereditary diseases of the nervous system; mitochondrial diseases; mitochondrial myopathy, mitochondrial encephalopathy; Kearns – Sayre syndrome; chronic progressive external ophthalmoplegia; endocrine disorders; heart arrhythmia.

**Введение.** Наследственные заболевания нервной системы составляют весомую долю в структуре не только неврологической патологии, но и в медицине, особенно у лиц молодого возраста. Высокая распространенность, их медико-социальная значимость, которые выражаются в тяжести течения и высоком уровне инвалидизации, а также в существенном ограничении продолжительности жизни после установления диагноза, показывает актуальность данной темы [1]. Наиболее характерным для наследственных болезней нервной системы является чрезвычайное многообразие их нозологических форм, генетическая гетерогенность и выраженный клинический полиморфизм, что значительно затрудняет клиническую диагностику [2, 3].

Митохондриальные заболевания – особый класс наследственных патологий, в основе которых лежат нарушения функционирования митохондрий, клеточных структур, чьей основной функцией принято считать выработку энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ) путем окислительного фосфорилирования (ОФ) [2–4]. Для митохондриальных заболеваний свойственна клиническая и генетическая гетерогенность. Особенностью митохондриальных заболеваний являются мутации митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (мтДНК), которые обусловлены материнским типом наследования (в норме митохондрии передаются только через яйцеклетку). Митохондриальные заболевания могут поражать любую ткань в любом возрасте и в любых формах наследования.

Распространенность мутации мтДНК точно не определена, по мнению Elliott H.R. и соавт., по крайней мере, 1 из 200 здоровых лиц, кто имеет мутации мтДНК, потенциально способен вызвать патологию у потомков женского носителя [2, 5, 6].

Выделяют различные формы митохондриальных болезней, одни из которых специфичны

для раннего детского возраста, другие могут диагностироваться и у пациентов старших возрастных групп (вплоть до седьмого десятилетия жизни). Наиболее известными и относительно часто встречающимися неврологическими проявлениями на практике являются несколько форм митохондриальных болезней. К ним относятся:

- синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз и инсультоподобные эпизоды);
- синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия с рваными красными волокнами);
- синдром NARP (невропатия, атаксия и пигментный ретинит);
- синдром Кернса – Сейра (СКС);
- атрофия зрительных нервов Лебера [6–9].

Подробно разберем симптомокомплекс, который впервые описан авторами T.P. Kearns и G.P. Sayre в 1958 году. В 90 % случаев [10] заболевания носят спорадический характер с триадой:

- дебют до 20 лет;
- хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия;
- пигментная ретинопатия, а также один (или несколько) следующих признаков – атриоventрикулярная блокада сердца, мозжечковый синдром, повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости до 1 г/л. Характерная особенность офтальмоплегии в том, что она не сочетается с диплопией и, как правило, сопровождается симметричным птозом.

Сердечные проявления выявляются у 50 % больных с синдромом Кернса – Сейра [7, 11, 12].

Обзор литературы, приведенный Imamura T. и соавт., с участием 112 пациентов с синдромом Кернса – Сейра (СКС), ассоциированным с аритмией, показал, что аритмия сначала проявлялась в виде блокады ножек пучка Гиса, которая

затем переросла в атриовентрикулярную блокаду (АВБ) и, примерно, у 50 % группы впоследствии прогрессировала в полную АВБ [13].

Клиническая гетерогенность синдрома дает основание выделять полный и неполный варианты данного заболевания. Полный вариант включает большинство вышеописанных симптомов. При неполном варианте наиболее характерным является сочетание хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии, миопатического симптомокомплекса и одного из упомянутых выше облигатных признаков [7–9, 14].

Синдром Кернса – Сейра (СКС) возникает в результате крупномасштабных одиночных делеций (или перестроек) мтДНК, которые обычно не наследуются, а возникают спонтанно, вероятно, на уровне зародышевых клеток или очень рано в эмбриональном развитии [15].

Полисистемный характер поражения при митохондриальных заболеваниях значительно затрудняет своевременную диагностику. Наиболее часто поражаются системы органов с высокой энергетической потребностью: центральная нервная система, скелетные мышцы, кардиомиоциты, органы зрения, почки, печень, костный мозг, эндокринная система [14, 16, 17].

СКС относится к очень редким заболеваниям и точная распространенность его неизвестна [10]. Гендерные различия не выявляются [14, 18].

Вегю А. и соавт. сообщают, что при синдроме Кернса – Сейра наряду с лейкоцистодистрофическими изменениями выявляются лейкодиспластические изменения [19].

Преждевременная смерть обычно наступает из-за нарушения сердечной проводимости, а при аутопсии в скелетных мышцах выявляются красные рваные волокна и под микроскопом – аномалии в митохондриях [20, 21].

#### **Клинический случай**

Пациент М., 26 лет, поступил в неврологическое отделение Ошской межобластной объединенной клинической больницы с жалобами на опущение век с двух сторон, ограничение движения глазных яблок, периодические поперхивания при приеме пищи, снижение звучности голоса, слабость в конечностях, похудание, общую слабость, быструю утомляемость (рисунок 1).

*Из анамнеза* болезни известно, что впервые был консультирован эндокринологом по поводу отставания в развитии в 17-летнем возрасте, получал стационарное лечение у эндокринолога с диагнозом “Конституциональная задержка роста и полового развития. Эндемический диффузный эутиреоидный зоб I ст.”. Поступил с жалобами на сухость во рту, жажду, похудание, сухость кожи и мышечную слабость. При обследовании в общих анализах крови и мочи нормальные показатели, сахар крови – 5,6 ммоль/л.

*Рентгенография рук:* Костный возраст = 10–12 лет.

*Рентгенография черепа в боковой проекции:* Турецкое седло без особенностей. С 18-летнего возраста впервые заметили друзья, что веки постепенно начали опускаться. Больной сам на это особого внимания не обращал и не обследовался, за медицинской помощью не обращался. Постепенно опущение век усилились, присоединилось изменение голоса, в виде уменьшения звучности. Параллельно нарастали общая слабость, вялость. Консультирован неврологом по месту жительства выставлен диагноз: “Миастения” и был назначен калимин, от приема которого больной самостоятельно отказался из-за отсутствия эффекта. В динамике болезнь прогрессировала, вследствие чего получал стационарное лечение с диагнозом “Офтальмоплегическая миопатия”, но без особого эффекта.

*Из анамнеза жизни:* родился от второй беременности, 2-х родов, 3 кг 900 г. Ходить начал с 11-го месяца. Речь появилась с полутора лет. Утверждает, что все члены его семьи были здоровы.

*При объективной оценке:* Больной пониженного питания. Кожа и видимые слизистые оболочки обычной окраски, периферических отеков нет. В коже ладоней отмечается сухость и шелушение. Температура – 36,6, рост – 165 см, вес – 46 кг. ИМТ – 16,9. Дыхание везикулярное, хрипов нет.

Число дыханий – 18 в минуту. Сердечные тоны – ритмичные. ЧСС – 67 уд. в мин, дефицита пульса нет. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Язык – влажный. Печень и селезенка не увеличены, почки не пальпируются. Стул и диурез регулярный.



Рисунок 1 – Внешний вид пациента М., 26 лет

**Неврологический статус:** Сознание – сохранено. Во времени и месте ориентируется. Речь – тихая монотонная. Афоничный голос. При оценке когнитивных функций по Монреальской шкале – 16 баллов из 30 (N 26–30).

**ЧМН:** Птоз с двух сторон. Зрачки округлой формы, их фотореакция живая, движение обоих глазных яблок ограничены во все стороны. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Глоточный рефлекс резко снижен. Рвотный рефлекс отсутствует. Мышечная сила во всех конечностях диффузно снижена и оценивается в 4,5 балла. Тонус мышц во всех конечностях снижен. Чувствительность не нарушена. В позе Ромберга слегка пошатывается. Статолокомоторные пробы выполняет четко. Менингеальных знаков нет. Функции тазовых органов контролирует.

**Лабораторно-инструментальные данные:** Общий анализ крови, печеночные и почечные тесты, липидный спектр в пределах нормы.

В анализах мочи отмечается протеинурия – 640 мг/л. Лактат крови – 3,1 ммоль/л (N 0,5–2,2). Парциальное давление (ПД) углекислого газа в крови (pCO<sub>2</sub>) – 50,7 mmHg (N 32,0–45,0), ПД кислорода в крови (pO<sub>2</sub>) – 29,9 mmHg (N 75,0–100,0). Глюкоза крови натощак – 80 ммоль/л. ТТГ, свТ<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> – в норме.

**МРТ головного мозга.** На уровне теменно-височно-затылочных долей обоих полушарий головного мозга с частичным затрагиванием лобных долей определяются диффузно распространенные обширные двусторонние относи-

тельно симметричные участки, а также прослеживаются очаги в проекции валика мозолистого тела, задних отделов моста, пирамидных путей с обеих сторон и по перивентрикулярному веществу IV желудочка, с усилением МР-сигнала в T2-ВИ, FLAIR и слабовыраженные в DWI-режимах исследования. **Заключение:** диффузные относительно симметричные поражения полушарий головного мозга, моста, пирамидных путей и перивентрикулярного вещества IV желудочка, соответствующие с определенной вероятностью идиопатической (токсической) лейкоэнцефалопатии, токсикометаболической энцефалопатии, с немногочисленными мелкими очагами глиоза (рисунок 2).

**МСКТ органов грудной клетки. Закл.:** аденопатия подмышечных лимфатических узлов. Других данных за наличие очаговых, дополнительных патологических образований, инфильтраций в органах грудной клетки не получено. В поле исследования – нефрит, гломерулонефрит слева.

**ЭКГ:** Ритм синусовой. ЧСС – 66 в мин. Полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПНПГ). ЭхоКГ-данные в норме.

**ЭЭГ:** Умеренные общемозговые изменения на фоне диффузного снижения функциональной активности коры. Снижения реактивности.

**УЗИ щитовидной железы. Закл.:** щитовидная железа размерами правой доли 14 × 13 × 38 мм, левой доли 14 × 16 × 34 мм, перешейка 3,2 мм, ее паренхима несколько диффузно

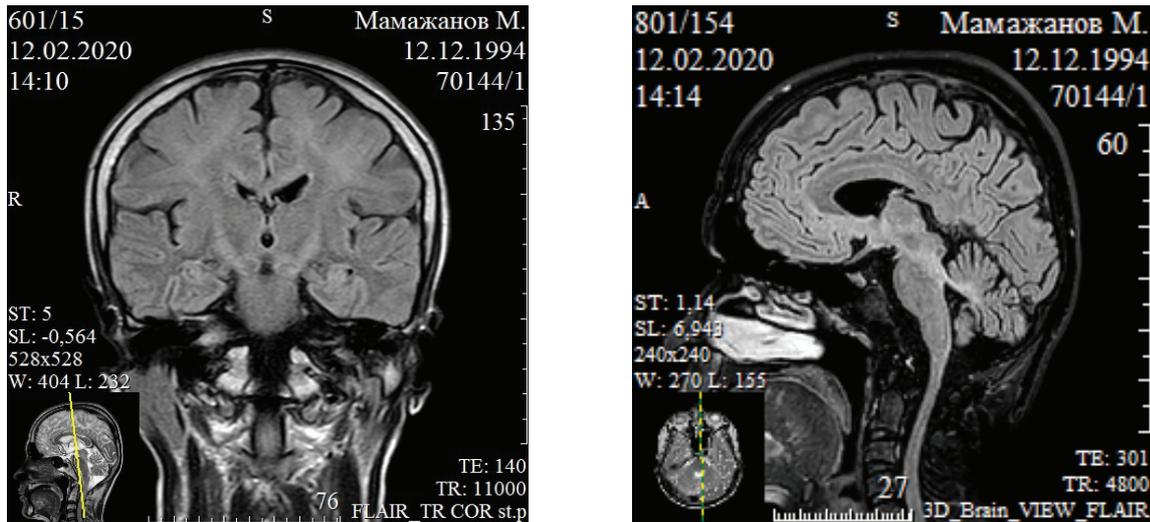


Рисунок 2 – МРТ головного мозга пациента с синдромом Кернса – Сейра

повышенной эхогенности. Признаков очаговой патологии не выявлено. Объем щитовидной железы – 7,2 мл. Дообследовать лабораторно.

Почки размерами справа – 107/48 мм, слева – 110/45 мм, бобовидной формы, контуры их нечеткие, ровные. Структура паренхимы неоднородная, в правой почке определяются кисты размерами до 13,0 мм и менее, в левой почке кисты до 16,0 мм и менее с гомогенным содержанием. Чашечно-лоханочная система уплотнена, деформирована и слегка расширена с обеих сторон, конкрементов нет. Подвижность почек сохранена. В брюшной полости очагово-инфильтративных и объемных образований не выявлено.

**Заключение:** Хронический холецистит. Хронический двухсторонний пиелонефрит. Данные больше за поликистоз обеих почек.

**Консультации:** Окулист: VD – 0,8, VS – 0,2. Роговица прозрачная, камеры средней глубины, зрачок 3 мм, *глазное дно:* диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розовый, границы четкие, артерии узкие, вены полнокровные, извитые. **ДЗ:** Частичный птоз обоих глаз. Офтальмоплегия обоих глаз. Ангиопатия сосудов сетчатки обоих глаз. Смешанный астигматизм обоих глаз.

**Кардиолог, заключение:** Полная блокада правой ножки пучка Гиса.

**Нефролог ДЗ:** Поликистоз обеих почек. Вторичный пиелонефрит.

**Эндокринолог ДЗ:** Эндемический диффузный зоб I ст.

**Прозериновая проба** – отрицательна. От проведения люмбальной пункции больной и мать отказались.

Дифференциальная диагностика проведена со следующими заболеваниями: глазной формой миастении, миопатической офтальмоплегией, вторичной миопатией и демиелинизирующими заболеваниями нервной системы. После проведения дифференциальной диагностики был установлен диагноз: Митохондриальное заболевание. Синдром Кернса – Сейра с умеренными когнитивными нарушениями (МаСо-16), миопатией с дефицитом массы тела ИМТ – 16,9.

**Информационное согласие.** Данные пациента публикуются по его согласию.

**Заключение.** Таким образом, осведомленность врачей, не только неврологов, но и других специалистов, особенно первичного звена здравоохранения, о клинических признаках митохондриальных заболеваний, определяет правильный диагностический поиск без лишних трат времени и средств, определяет тактику введения и улучшает качество жизни больных, в данном случае с синдромом Кернса – Сейра.

#### Литература

1. Проскокова Т.Н. Наследственные заболевания нервной системы в Хабаровском крае: популяционный, клинко-генеалогический,

- молекулярно-генетический анализ: дис. ... д-ра мед. наук / Т.Н. Проскокова. М.: Науч.-исслед. ин-т неврологии РАМН, 2007.
2. Elliott H.R., Samuels D.C., Eden J.A., Relton C.L., Chinnery P.F. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population (англ.) // American Journal of Human Genetics (англ.) русск.: journal. 2008. August (Vol. 83. No. 2). P. 254–260.
  3. Tanaka M., Nishigaki Y., Fuku N., Ibi T., Sahashi K., Koga Y. Therapeutic potential of pyruvate therapy for mitochondrial diseases (англ.): journal. 2007.
  4. Захарова Е.Ю. Особенности ДНК-диагностики болезней дыхательной цепи митохондрий / Е.Ю. Захарова, Н.Б. Повалко, П.Г. Цыганкова // Медицинская генетика. 2007. № 5. С. 38–43.
  5. Мазунин И.О. Митохондриальный геном и митохондриальные заболевания человека / И.О. Мазунин, Н.В. Володько, Е.Б. Стариковская, Р.И. Суверник // Молекулярная биология. 2010. № 44 (5). С. 755–772.
  6. Киракосян Е.В. Митохондриальные заболевания / Е.В. Киракосян, А.В. Филиппова, Т.Ю. Дегтяревская // Молодежный научный форум: естественные и медицинские науки. М., 2015. С. 50–55.
  7. Пономаренко Е.Н. Клинический случай митохондриальной энцефаломиопатии (синдром Кернса – Сейра) / Е.Н. Пономаренко, Г.М. Кушнир, Н.Ю. Новиков // Международный неврол. журн. 2012. № 1 (47).
  8. Николаева Е.А. Клинический полиморфизм синдрома Кернса – Сейра у детей / Е.А. Николаева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2000. Т. 79. № 6. С. 6.
  9. Кияев А.В. Лактатацидоз – ключевой критерий в диагностике синдрома Кернса – Сейра у ребенка 17 лет / А.В. Кияев [и др.] // Детская больница. 2010. № 3. С. 44–46.
  10. Shemesh A., Margolin E. Kearns Sayre Syndrome. 2020 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
  11. Власенко С.В. Клинический случай синдрома Кернса – Сейра: диагностика, тактика лечения / Власенко С.В. [и др.] // Нервно-мышечные болезни. 2018. Т. 8. № 3.
  12. Kabunga P., Lau A.K., Phan K., Puranik R., Liang C., Davis R.L., Sue C.M., Sy R.W. Systematic review of cardiac electrical disease in Kearns – Sayre syndrome and mitochondrial cytopathy // Int J Cardiol. 2015 Feb 15; 181:303–10.
  13. Imamura T., Sumitomo N., Muraji S. et al. The necessity of implantable cardioverter defibrillators in patients with Kearns – Sayre syndrome-systematic review of articles // Int J Cardiol. 2019 Mar 15. 279:105–11.
  14. Мироненко Т.В. Синдром Кернса – Сейра (аналитическое обозрение и собственное клиническое наблюдение) / Т.В. Мироненко, Н.И. Комаревцева, И.А. Житина // Университетская клиника. Донецк, 2017. С. 132.
  15. Goldstein A., Folk M.J., Adam M.P. et al. Mitochondrial DNA Deletion Syndromes. Updated 2019 January 31.
  16. Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефаломиопатий / С.Н. Иллариошкин // Нервные болезни. 2007. № 3.
  17. Nguyen M.T.B., Micieli J., Margolin E. Teaching NeuroImages: Kearns – Sayre syndrome // Neurology. 2019 Jan 29.
  18. Угольник Т.С. Наследственные митохондриальные заболевания: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса медико-диаг. ф-та мед. вузов / Т.С. Угольник, И.В. Манаенкова. Гомель: учреждение образования “Гомельский государственный медицинский университет”, 2012. 28 с.
  19. Мазунин И.О. Особенности митохондриальных заболеваний / И.О. Мазунин // Педиатрический вестник Южного Урала. 2012. № 1.
  20. Berio A., Piazza A., Traverso C.E. Kearns – Sayre syndrome with facial and white matter extensive involvement: a (mitochondrial and nuclear gene related?) neurocristopathy? // Pediatr Med Chir. 2017 Dec 15; 39 (4):169.
  21. Tsang S.H., Aycinena A.R.P., Sharma T. Mitochondrial Disorder: Kearns – Sayres syndrome // Adv Exp Med Biol. 2018; 1085: 161–162. DOI: 10.1007/978-3-319-95046-4\_30. PMID: 30578503.