

**Овчинникова М.А., Овсова О.В., Сумина М.Г.
СИНДРОМ КЕРНС-СЕЙЕРА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

Кафедра нервных болезней,
нейрохирургии и медицинской генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Ovchinnikova M.A., Ovsova O.V., Sumina M.G.
KEARNS – SAYRE SYNDROM: DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE**

Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: m-aovchinnikova@yandex.ru

Аннотация. В статье изложены современные представления о синдроме Кернс-Сейера и приведены клинические случаи пациентов с данным диагнозом.

Annotation. The article presents modern ideas about Kearns-Sayre syndrome and presents clinical cases of patients with this diagnosis.

Ключевые слова: Синдром Кернс-Сейера, митохондриальные болезни, офтальмоплегия.

Key words: Kearns-Sayre syndrome, mitochondrial diseases, ophthalmoplegia.

Введение

Митохондриальные болезни - большая гетерогенная группа мультисистемных наследственных заболеваний и патологических состояний, обусловленных генетически детерминированными структурными и функциональными дефектами митохондрий, ведущими к недостаточности энергетической продукции клеток [6;7;8]. Митохондрия имеет собственный генетический аппарат, представленный митохондриальной ДНК (мтДНК) в виде кольцевой хромосомы длиной 16 569 пар нуклеотидов. МтДНК является многократно копируемым генетическим элементом, не защищенным гистонами и ДНК-связывающими белками, и чаще подвергается мутациям. Гены ядерной ДНК обеспечивают работу митохондрий, их биосинтез и биогенез, поэтому к патологии митохондрий могут приводить также мутации яДНК и нарушения межгеномной коммуникации [4;8;9].

Симптомы митохондриальных заболеваний очень разнообразны, в связи с неравномерным распределением дефектных митохондрий в органах (феномен гетероплазмы). Выражен клинический полиморфизм.

Синдром Кернс-Сейера – это редкое наследственное заболевание, обусловленное крупными перестройками мтДНК, чаще делециями и дупликациями, как единичными, так и множественными. Наиболее распространенная делеция 4977 (del4977), которая встречается примерно в 50 % случаев. [2;5] Другие делеции различного размера (от 2000 – 10000 пн), как правило, уникальны для каждой семьи. [5] Большинство описанных случаев — спорадические, что можно объяснить высокой частотой мутирования митохондриальной ДНК. [1;2]

Классическую клиническую картину составляет триада симптомов: дебют заболевания до 20 лет, прогрессирующая наружная офтальмоплегия, пигментная дегенерация сетчатки. [1;2;3;5] Возможно присоединение одного или нескольких из следующих признаков: блокада сердечной проводимости; высокое содержание белка в цереброспинальной жидкости; мозжечковая симптоматика (атаксия, дизартрия). Характерен миопатический синдром, приводящий к утомляемости, непереносимости физической нагрузки. При поражении мышц гортани – изменение тембра голоса, поперхивание при еде. [2;5;9] Возможно развитие деменции, нейросенсорной тугоухости, эндокринопатии.

При дополнительном обследовании используют методы: лабораторные (определение лактата в крови, повышенное содержание белка в ЦСЖ); функциональные (ЭНМГ, ЭКГ); нейровизуализации (МРТ); морфологические («рваные красные волокна» в биопсии скелетных мышц).

Наиболее точная диагностика этого заболевания осуществляется на основе анализа мтДНК и обнаружения крупной делеции. Однако при проведении генетического исследования следует учитывать явление гетероплазмы, поэтому наиболее предпочтительным материалом будет служить мышечная ткань, так как процент мутантных молекул в клетках крови может быть минимальным. [2;5]

Цель исследования – выявление ранних клинических и лабораторных проявлений синдрома Кернс-Сейера для своевременной верификации диагноза и начала соответствующего лечения.

Материалы и методы исследования

Настоящая работа содержит данные отделения медико-генетического консультирования ГБУЗ СО КДЦ ОЗМР г. Екатеринбурга. На момент исследования в медико-генетическом центре наблюдается 17 пациентов (n=17) с верифицированным диагнозом первичной митохондриальной патологии. В том числе 4 больных с синдромом Кернс-Сейера (n=4, 23,5%). У 3-х пациентов диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Проведен выборочный анализ генетических карт больных. Протокол исследования включал: данные анамнеза, неврологический и соматический статус, данные

лабораторно-инструментальных методов обследования, молекулярно-генетического исследования на базе Центра молекулярной генетики МГНЦ РАМН г. Москва.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинический случай №1

Пациентка, 23 г., впервые обратилась в медико-генетический центр в 21 год с жалобами на двусторонний птоз век, мигренозные головные боли, сопровождающиеся головокружением примерно 1 раз в месяц, нарушение менструального цикла.

Впервые отметила появление птоза верхнего века правого глаза в 17 лет, было проведено оперативное лечение, после которого – быстрый рецидив и присоединение птоза левого верхнего века. Отмечает нарастание птоза в течение последних четырех лет. С 19 лет головные боли несколько раз в месяц в височной области, различной продолжительности (до суток), купируются приемом НПВП, иногда сопровождаются головокружением. Семейный анамнез не отягощен. Росла и развивалась по возрасту.

В неврологическом статусе – двусторонний птоз верхнего века, ограничение движения глазных яблок в латеральном и медиальном направлении; других очаговых симптомов нет. Двигательных нарушений нет, тонус и сила мышц удовлетворительные, сухожильные рефлексы живые, координаторных нарушений нет. Интеллект соответствует возрасту. В биохимическом анализе крови: умеренно повышен уровень КФК - общая 308 Ед/л, лактат 1,95 ммоль/л, К, Na, Cl – в пределах нормы. МРТ головного мозга (2018 г.) без патологии. При игольчатой ЭНМГ – данные за первично-мышечную патологию, в круговой мышце глаза – признаки текущего деинервационного процесса. Обследована эндокринологом (2017) – повышен уровень кортизола крови (до 1000 нмоль/л), уровень ТТГ и Т4 норма, УЗИ надпочечников и щитовидной железы без патологии. При офтальмологическом исследовании выявлен простой миопический астигматизм, птоз 2 степени, периферическая ретинальная дегенерация обоих глаз. Дифференциальный диагноз проводился с дебютом нервно-мышечной патологии – глазной формой миастении и прогрессирующей окулофарингеальной мышечной дистрофией. КТ средостения проводилась дважды – данных за образование средостения нет, резидуальный тимус. Консультирована в ФГБНУ НИИ неврологии (г. Москва). Пациентке проведена ЭНМГ: декремент-тест и проба с прозеринном - отрицательные. Иммунологических данных в пользу миастении (миастенического синдрома) нет. ДНК-диагностика окулофарингеальной мышечной дистрофии - не выявлено экспансии GCG-повтора в 1-м экзоне гена RABPN1. Следующим этапом проведено полное секвенирование митохондриального генома – патогенные мутации не обнаружены. По данным ферментодиагностики – активность всех измеренных ферментов в пределах нормы (данных за болезнь Помпе, Фабри, Гоше, мукополисахаридоз 1 типа, болезнь Нимана-Пика А,В, болезнь Краббе – нет). В 22 года при повторном

обращении в МГЦ у больной сохранялась неврологическая симптоматика - двусторонний птоз, наружный офтальмопарез, периферическая ретинальная дегенерация обоих глаз. Пациентке была продолжена молекулярно-генетическая диагностика на базе МГНЦ РАМН - поиск крупных делеций митохондриальной ДНК. В ДНК, выделенной из клеток крови, делеций мтДНК не обнаружено. В ДНК, выделенной из клеток мочевого осадка, обнаружена делеция мтДНК размером 5000 п.н. в гомоплазмическом состоянии.

Таким образом, на основании клинической картины, лабораторной диагностики, результатов молекулярно-генетического исследования, поставлен диагноз - синдром Кернс-Сейера.

Клинический случай №2

Пациентка, 2 года 8 мес., обратилась в МГЦ с жалобами на задержку статико-моторного развития, неуверенную походку, задержку речевого развития, врожденный птоз слева.

С рождения наблюдается асимметрия глазных щелей, с 6 месяцев задержка моторного развития: сидит с 10 мес., ходит с 1г. 9 мес. Неоднократно консультирована неврологом. С возрастом статико-моторные навыки прогрессируют, сохраняется неловкость при ходьбе.

В биохимическом анализе крови уровень КФК - 137 Ед/л – норма, уровень лактата повышен – 3,2-5,1 ммоль/л. На ЭНМГ – косвенные признаки надсегментарной патологии в нижних конечностях. Проведена тандемная масс-спектрометрия - данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты В-окисления жирных кислот не выявлены. По данным ЭКГ – умеренная синусовая аритмия, нормальное положение ЭОС. Нарушение внутрижелудочкового проведения по правой ножке п. Гиса. На основании наличия птоза, сниженной толерантности к физической нагрузке, гиперлактатемии, нарушениям внутрижелудочкового проведения, заподозрена митохондриальная патология.

Методом ПЦР очень длинных фрагментов пациентке проведено исследование на наличие делеций мтДНК, выделенной из клеток мочевого осадка. Выявлена делеция около 8000 п.н. в гомоплазматическом состоянии. На ДНК, выделенной из клеток крови, данная делеция не обнаружена. Верифицирован диагноз синдрома Кернс-Сейера.

Выводы:

1. Анализ представленных клинических случаев синдрома Кернс-Сейера демонстрирует характерные ранние симптомы заболевания: асимметричный птоз век, с последующим прогрессированием до двустороннего; присоединение офтальмопареза, сниженную толерантность к физическим нагрузкам.

2. При проведении биохимического исследования отмечается повышение уровня лактата крови.

3. Для проведения молекулярно – генетического исследования необходимо использовать несколько биологических жидкостей, с поиском

дефектной мтДНК в клетках мочевого осадка, что связано с феноменом гетероплазмии, и что было продемонстрировано в обоих клинических случаях.

4. Таргетным исследованием синдрома Кернс-Сейера является поиск крупных делеций в митохондриях, в то время как, полное секвенирование митохондриального генома, будет не всегда информативно.

Список литературы:

1.Беликова А.А. Клинико-психологический подход к проблеме митохондриальной патологии/ А.А. Беликова// Практика педиатра. – 2015. - №2. – С. 50-56

2. Биохимические маркеры митохондриальных заболеваний. Синдром Кернса-Сейра [Электронный ресурс] // Портал медицинских лекций. URL : <https://medlec.org/lek3-60845.html> (дата обращения: 02.02.2020)

3. Дозорова Н.С. Синдром Кернса – Сейра: описание клинического случая/ Н.С. Дозорова, А.С. Котов, Ю.В. Токарева, Е.В. Мухина// Современная медицина. -2018. - Т.9. - №1. – С.152-153

4. Загоскин П.П., Хватова Е.М. Митохондриальные болезни - новая отрасль современной медицины. Вопросы медицинской химии. 2002. Т. 48. С. 321-336

5. Михайлова С.В. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению/ С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин – М. : Литтерра, 2012. – 352 с.

6. Николаева Е.А. Современная диагностика митохондриальных болезней у детей/ Е.А. Николаева, В.С. Сухоруков// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. - №4. – С.11-21

7. Николаева Е.А. Структура гетерогенных форм митохондриальных болезней у детей по данным генетической клиники/ Е.А. Николаева, М.И. Яблонская, М.Н. Харабадзе // Клиническая генетика в педиатрии. – 2017. – Т.96. - №1. – С.151-156

8. Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. / Под ред. А.А. Баранова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2009. - Т.1. - С.231-260

9. Прыгунова Т.М. Митохондриальные заболевания в детской неврологической практике/ Т.М. Прыгунова, Т.М. Радаева, Е.Ю. Степанова // Медицинский альманах. – 2014. – Т.33. - №3. – С.84-87

УДК 61:616.8

Рупасова А.Р., Сорокина А.Ю., Селянина Н.В.

**ПРИМЕНЕНИЕ ЗЕРКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ КАК ОДНОГО ИЗ МЕТОДОВ
НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ В ПОСТИНСУЛЬТНОМ ПЕРИОДЕ**

Кафедра неврологии и медицинской генетики

Пермский государственный медицинский университет

Пермь, Российская Федерация