

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения России.

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:
д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат
Тема: Синдром MELAS

Выполнила: ординатор 1 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология
Парамонова А.И

Красноярск 2020

Введение. Проблеме инсульта в молодом возрасте уделяется особое внимание неврологов, что обусловлено социально-экономической значимостью данной проблемы, клиническим и патогенетическим полиморфизмом острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в этой возрастной группе, а также наличием ряда заболеваний, “имитирующих” клинику ОНМК у лиц молодого возраста.

Синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз) относится к группе митохондриальных патологий и представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся в детском и молодом возрасте, чаще в возрасте 5-40 лет, и характеризующееся такими проявлениями, как: инсультоподобные эпизоды с быстрым восстановлением, эпилептические припадки, нейросенсорная тугоухость, мозжечковые расстройства, различные виды гиперкинезов, мигреноподобные головные боли. Заболевание может сопровождаться недостаточностью соматотропного гормона, сахарным диабетом, кардиомиопатиями и нарушениями проводимости сердца, нейропсихиатрическими отклонениями. Впервые синдром был описан в 1984 году Павлакисом, десять лет спустя опубликовавшим совместно с Мицио Хирано обзор 110 случаев заболевания.

Этиология и патогенез. У большинства пациентов (80%) синдром MELAS обусловлен точковой заменой A3243G в гене тРНК лейцина (UUR), 7,5% - точковой заменой T3271C, еще реже - заменой A3252G в том же гене мтДНК и точковой мутацией в гене COX III. Данные мутации мтДНК, в норме контролирующих дыхательную цепь митохондрий, сопровождаются нарушением процессов окислительного фосфорилирования - важнейшего источника энергии для метаболических процессов в клетке. Точковые мутации мтДНК, затрагивающие функцию тРНК, поражают синтез практически всех белков, кодируемых мтДНК, приводя к их сочетанной недостаточности. При мутациях мтДНК чаще всего наблюдается сочетанной ферментной недостаточностью, причем эта недостаточность переменна, но всегда частичная, иногда почти граничит с нормой. Это объясняется двойным генетическим контролем - ядерным и митохондриальным - окислительного фосфорилирования. Заболевание наследуется по материнской линии.

Клиника. Синдром MELAS как правило дебютирует в возрасте от 5 до 35 лет. Заболевание манифестирует либо инсультоподобными состояниями (кортикальный или субкортикальный инфаркт), либо злокачественной мигренью. Инсультоподобные состояния чаще всего развиваются в возрасте 5-15 лет. Наиболее часто очаги располагаются в затылочной, теменной и височной долях, реже – в лобной доле, мозжечке или базальных ганглиях;

нередко они бывают множественными. Часто повторные «инфаркты мозга» развиваются с интервалом в 1–3 мес в симметричных участках. Избирательность локализации очаговых изменений обуславливает особенности очаговых неврологических симптомов: гемианопсия, гемипарез, сенсорная афазия, акалькулия, аграфия, оптико-пространственные нарушения, атаксия, изменения сознания. В большинстве случаев нарушения имеют тенденцию к относительно быстрому восстановлению при выраженном рекуррентном характере. Также к основным неврологическим симптомам можно отнести: различные эпилептические приступы (фокальные, вторично генерализованные, диалептические и другие), мозжечковые расстройства, миоклонус-эпилепсия, корковая агнозия, мигренеподобные головные боли и подкорковые нарушения (мышечная дистония, различные виды гиперкинезов).

Нейропатологические изменения головного мозга включают гибель нейронов, демиелинизацию, пролиферацию астроцитов. Инсульто-подобные состояния никогда не являются следствием тромбоэмболии, а возникают вследствие митохондриальной ангиопатии и не соответствуют локализации магистральных сосудов мозга. При аутопсии в стенках мозговых артериол и капилляров, в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, выявлена гиперпролиферация митохондрий, что и обуславливает ангиопатию. Кальцификаты в области базальных ганглиев, нередко встречается при MELAS. Периферическая невропатия наблюдается редко. Мышечная слабость, нейросенсорная тугоухость являются типичными симптомами заболевания. Эндокринопатии могут быть представлены недостаточностью гормона роста, сахарным диабетом. К числу редких симптомов относятся нарушения сердечной проводимости, кардиомиопатия, почечно-канальцевая тубулопатия. Клиническая картина заболевания у пораженных родственников по материнской линии может варьировать от практически бессимптомной до мягко выраженной, включая только тугоухость, отставание роста, мигренеподобные головные боли.

Диагностика. У всех пациентов с синдромом MELAS выявляют повышение лактата и пирувата в крови и ЦСЖ, как в покое, так и после физической нагрузки. При проведении гистологического исследования выявляются рваные красные волокна в биоптатах скелетных мышц. Параметры ЭЭГ обычно отличаются от нормы и характеризуются эпизодическими пиками и волнами или очаговыми пиковыми разрядами.

При проведении нейровизуализации в T-2 режиме выявляются множественные очаги усиления сигнала, не соответствующие сосудистому

бассейну, могут быть мелкими или крупными, одиночными или множественными, обычно несимметричные. Также характерно вовлечение в патологический процесс субкортикального белого вещества головного мозга с развитием фокальной атрофии, возникающей на фоне регресса симптоматики и клинического улучшения, снижается четкость контуров извилин, наблюдается кальцификация базальных ганглиев (чаще у пожилых пациентов), возможна атрофия мозжечка. Изменения могут носить симметричный или ассиметричный характер. Для дифференциации с инсультом при МРТ-диагностике используют ADC и DWI: при инсультах наблюдается ограничение диффузии с развитием цитотоксического отека, а при MELAS диффузия ограничена незначительно, либо без изменений, развивается вазогенный отек.

Лечение. В настоящее время не существует эффективной патогенетической терапии синдрома MELAS, проводится симптоматическое лечение. Одним из наиболее перспективных методов лечения синдрома MELAS является использование L-аргинина. Во время острого инсультоподобного эпизода внутривенное болюсное введение L-аргинина (500 мг/кг для детей или 10 г/м² площади тела для взрослых) в течение 3 ч после появления симптомов может быстро уменьшить тяжесть состояния за счет снижения уровня лактата и улучшения микроциркуляции. После первоначального болюса продолжают непрерывную инфузию в течение 24 ч в аналогичной дозе 3–5 дней. Переход в дальнейшем на пероральный прием препарата в дозе 0,15–0,3 г/кг/сут уменьшает частоту и тяжесть инсультоподобных эпизодов. Однако нужно учитывать, что передозировка L-аргинина может вызвать гипотензию и тяжелую гипонатриемию (возможно, вследствие натрийуреза, обусловленного повышением продукции оксида азота), а также развитие центрального понтинного/экстрапонтинного миелолиза при быстрой коррекции гипонатриемии. В последние годы появились данные о применении L-цитруллина у больных MELAS. Он является предшественником L-аргинина, но в отличие от последнего повышает продукцию оксида азота в большей степени за счет значительного увеличения синтеза аргинина *de novo*. Также используют препараты, способствующие переносу электронов в дыхательной цепи (коэнзим Q10, идебенон, витамины K1 и K3, янтарная кислота, цитохром C, аскорбиновая кислота), активирующие бета-окисление (L-карнитин), связывающие активные формы кислорода (липоевая кислота), являющиеся альтернативными источниками энергии. При лечении эпилептических приступов не рекомендованы препараты вальпроевой кислоты и

фенобарбитал. Препаратами выбора являются окскарбазепин, топирамат, леветирацетам.

Прогноз. Прогноз по заболеванию неблагоприятный. Тяжелое прогрессирующее течение MELAS приводит к высокой частоте летальных исходов. Продолжительность жизни у людей с бессимптомным носительством и олигосимптоматической формой не отличается от таковой в общей популяции. При манифестной форме, по различным данным, срок жизни составляет от 7 до 40 лет с момента дебюта болезни.