

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

на тему: «Синдром MELAS»

Выполнила:

ординатор 1 года обучения

кафедры нервных болезней с курсом ПО

специальности 31.08.42 Неврология

Храмченко М.А.

Содержание

Введение.....	3
1. Этиология.....	3
2. Патогенез.....	3
3. Классификация.....	4
4. Клиническая картина.....	4
4.1. Симптоматика.....	4
4.2. Осложнения.....	5
5. Диагностика.....	5
6. Лечение.....	6
7. Прогноз и профилактика.....	7
Заключение.....	7
Список литературы.....	8

Введение

Синдром MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) - это мультисистемное заболевание, которое характеризуется инсультоподобными эпизодами, возникающими в молодом возрасте (до 40 лет), энцефалопатией с судорогами и деменцией, митохондриальной миопатией с феноменом «рваных» красных волокон и лактатацидозом (возможно повышение уровня молочной кислоты в крови без ацидоза). Данный синдром выделен сравнительно недавно (в 1984 г.). Заболевание связано с точковой мутацией митохондриальной ДНК, которая в 90% локализуется в гене, кодирующем синтез транспортной РНК лейцина, что препятствует его включению в белки дыхательной цепи. По разным данным, патология встречается с частотой от 1:15 000 до 1:20 000 человек. Гендерные различия отсутствуют. Средний возраст дебюта – 6-10 лет.

Как и при всех митохондриальных заболеваниях, диагностика синдрома MELAS представляет трудности, обусловленные значительным разнообразием клинической картины.

1. Этиология

В основе синдрома MELAS лежат точковые мутации митохондриальной ДНК (мтДНК). Наследование заболевания осуществляется по материнской линии. В настоящее время известно более десяти генов, мутации которых приводят к развитию клинической картины синдрома MELAS. Основные из них: MTTL1 (OMIM №590050), MTTQ (590030), MTTN (590040), MTTK (590060), MTTС (590020), MTTС1 (590080), MTND1 (516000), MTND5 (516005), MTND6 (516006) и MTTС2 (590085).

В большинстве случаев к развитию синдрома MELAS приводят мутации в генах, кодирующих функции транспортной РНК. Наиболее распространенной (выявляется примерно у 80 % больных) является мутация А3243G в гене MTTL1 транспортной (т)РНК лейцина. При данной мутации тРНК теряет возможность послетрансляционной модификации, что ведет к нарушению синтеза митохондриального белка.

Наличие мутации необязательно гарантирует фенотипическое проявление заболевания, что связано с феноменом гетероплазмии, то есть, одновременного наличия в клетке, органе или организме нормальной и мутантной митохондриальной ДНК. Большое количество дефектных ДНК повышает вероятность клинической манифестации синдрома.

2. Патогенез

Генетически детерминированный дефект синтеза митохондриальных белков (ферментов тканевого дыхания) приводит к нарушению процессов окислительного фосфорилирования – последней стадии расщепления биологических субстратов: жирных кислот, углеводов. Окислительное фосфорилирование считается главным

звеном энергетического метаболизма, обеспечивает образование подавляющего количества энергоносителей – молекул АТФ.

Сбой этих процессов происходит в каждой митохондрии с дефектной ДНК. Поскольку митохондрии представлены практически во всех клетках организма, поражение носит мультисистемный характер. Сильнее всего страдают органы и ткани с высокой энергетической потребностью: центральная и периферическая нервная система, миокард, скелетные мышцы.

В мышцах энергетический дефицит (тканевая гипоксия) приводит к избыточному образованию молочной кислоты. В генезе острых церебральных нарушений лежит дефицит оксида азота вследствие накопления в гладких мышцах сосудов фермента цитохромоксидазы. При недостаточности оксида азота возникает вазоконстрикция, агрегация тромбоцитов.

Данный синдром имеет так называемый «парадокс MELAS», связанный с активностью фермента цитохромоксидазы. В отличие от других митохондриальных заболеваний, негативных в отношении активности цитохромоксидазы, при MELAS-синдроме имеет место пролиферация митохондрий в кровеносных сосудах, носящая название «strongly succinate dehydrogenase-positive vessels» (чрезвычайно сукцинатдегидрогеназа-позитивные сосуды), которые являются цитохромоксидаза-положительными. Имеется предположение о том, что увеличение сверх нормы общей активности цитохромоксидазы в мышцах сосудистой стенки является повреждающим и приводит к нарушению уровня циркулирующего оксида азота. С этим связывают тяжесть состояния пациентов с данным синдромом.

3. Классификация

По выраженности клинических проявлений выделяют 3 формы MELAS-синдрома:

- Бессимптомное носительство – наличие генетической мутации и изменений при биопсии мышц на фоне полного отсутствия клинических признаков заболевания.
- Олигосимптоматическая – обнаруживаются отдельные компоненты синдрома: мышечная слабость, головные боли и пр.
- Манифестная – яркая клиническая картина с острыми эпизодами.

4. Клиническая картина

4.1. Симптоматика

Как правило, в дебюте синдрома MELAS возникают неврологические симптомы, которые наблюдаются уже в 6-15 лет. Наиболее типичными считаются инсультоподобные эпизоды (метаболический инсульт). Частые проявления – гемипарез, нарушение равновесия, восприятия или воспроизведения речи, изменения сознания.

У 50% пациентов отмечаются фокальные или генерализованные тонико-клонические эпилептические припадки, головные боли, напоминающие мигрень (односторонние, пульсирующие). Характерными чертами таких приступов являются возраст больных менее 40 лет, провоцирование инфекционным заболеванием, быстрый регресс симптоматики и частое рецидивирование.

Реже наблюдаются острые психозы и гемипарезы. Из других неврологических проявлений можно выделить задержку нервно-психического развития, заторможенность, когнитивные нарушения. Вследствие атрофии зрительных нервов постепенно ухудшается зрение. Еще один специфичный признак MELAS-синдрома – выраженная мышечная слабость и плохая переносимость физической нагрузки.

Часто встречаются боли, судороги в мышцах. Мышечные спазмы также могут вызываться снижением концентрации кальция в крови вследствие гипопаратиреоза. У многих пациентов наблюдается постепенное ухудшение слуха (нейросенсорная тугоухость), возникает сахарный диабет. Кардиологические признаки заболевания включают кардиомиопатии, аритмии, хроническую сердечную недостаточность.

4.2. Осложнения

MELAS-синдром – тяжелое заболевание, которое характеризуется широким спектром неблагоприятных последствий. Наиболее частые осложнения, приводящие к летальному исходу, связаны с митохондриальной энцефалопатией. К ним относятся повторные «метаболические инсульты» и эпилептические статусы. В некоторых случаях пациенты впадают в кому.

У больных с данным синдромом повышен риск развития жизнеугрожающих нарушений ритма (желудочковая тахикардия, фибрилляция), остановки сердца. Нейросенсорная тугоухость и атрофия зрительного нерва могут привести к полной потере слуха и зрения.

5. Диагностика

При общем осмотре пациентов с MELAS-синдромом отмечается низкий рост, выраженная гипотония, гипотрофия мышц. Заподозрить заболевание позволяет сочетание миопатии с острыми неврологическими расстройствами у пациента молодого возраста. Дополнительное обследование, направленное на уточнение диагноза, включает:

1) Лабораторные исследования. В биохимическом анализе крови определяется высокий уровень молочной кислоты, глюкозы и гликированного гемоглобина, уменьшение концентрации кальция. При анализе крови на гормоны обнаруживаются снижение содержания соматотропного и паратиреоидного гормонов. В общем анализе мочи часто выявляется протеинурия.

2) МРТ головного мозга. Повреждения головного мозга (ГМ) визуализируются как очаги неправильной формы с четкими контурами и слабо повышенной интенсивностью МР-сигнала. Отмечаются признаки объемного воздействия на

субарахноидальное пространство. Нередко выявляются кальцинаты в базальных ганглиях с преимущественной локализацией в затылочной и теменной областях. При повторном проведении МРТ обнаруживается флюктуация или исчезновение очагов.

3) Магнитно-резонансная спектроскопия ГМ показывает значительное снижение высокоэнергетических фосфорных соединений и увеличение концентрации лактата.

4) Электроэнцефалография (ЭЭГ). На электроэнцефалограмме просматривается замедление основной активности, диффузные нарушения биоэлектрических процессов головного мозга, признаки островолновой активности, усиливающейся на фоне гипервентиляции.

5) Электронейромиография (ЭНМГ). Подтверждает наличие неспецифических признаков – сокращение длительности потенциала и амплитуды двигательных единиц, блок и замедление проведения нервного импульса.

6) Биопсия мышц. Наиболее типичные морфологические изменения – феномен «рваных красных волокон» (миофибриллы с большим числом пролиферирующих измененных митохондрий), склероз перимизия, регионарные некрозы. Отмечается положительная гистохимическая окраска на цитохромоксидазу и сукцинатдегидрогеназу.

7) Исследование ДНК. Решающий диагностический тест для верификации синдрома MELAS. В лимфоцитах периферической крови чаще других выявляется мутация A3243G гена MTTL1.

Дифференциальный диагноз острых эпизодов проводят с ишемическими инсультами, субарахноидальным кровоизлиянием, острыми инфекционными менингоэнцефалитами. Миопатический синдром следует отличать от наследственных мышечных дистрофий, полимиозита. Патологию также нужно дифференцировать с другими митохондриальными заболеваниями.

6. Лечение

Лечение синдрома MELAS включает два основных направления.

1) Первый – посиндромная терапия (основное внимание уделяется эпилепсии, сахарному диабету и пр.). Купирование эпилептических приступов необходимо, поскольку метаболический стресс, возникающий при судорогах, может спровоцировать развитие инсультоподобных эпизодов. Производные вальпроевой кислоты угнетают функции митохондрий, их применение нежелательно. При невозможности отменить препарат следует одновременно принимать левокарнитин в дозе до 100 мг / кг в сутки. Следует избегать также назначения фенитоина и барбитуратов. Предпочтение отдается клоназепаму, ламотриджину, топирамату.

При развитии сахарного диабета рекомендованы сахароснижающие препараты (метформин, глибенкламид), а при их неэффективности – инсулинотерапия. При

возникновении гипопаратиреоза в схему лечения добавляют кальций и витамин Д. Необходима диета с ограничением содержания углеводов, негативно влияющих на параметры энергетического обмена.

2) Второе направление лечения – патогенетическое. Для стимуляции вазодилатации и улучшения микроциркуляции используется L-аргинин, предшественник оксида азота. С этой же целью может применяться цитруллин. Возможно применение кортикостероидов в комбинации с L-аргиномом, глицеролом и эдаравоном (антиоксидант).

В настоящее время развивается концепция «энерготропной» терапии синдрома MELAS, которая включает препараты, действующие на уровне комплексов дыхательной цепи митохондрий. Для улучшения окислительного фосфорилирования применяются лекарства, способствующие переносу электронов в дыхательной цепи (коэнзим Q10, янтарная кислота), кофакторы ферментов энергетического обмена (рибофлавин, никотинамид), антиоксиданты (аскорбиновая кислота, токоферол).

7. Прогноз и профилактика

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.

Методы первичной профилактики не разработаны. Поскольку неврологические приступы достаточно часто провоцируются острой инфекцией, для их предотвращения рекомендуется постановка прививок от гриппа и меры общей профилактики, направленные на повышение сопротивляемости организма (регулярные физические нагрузки, закаливание).

Заключение

Синдром MELAS – тяжелое прогрессирующее заболевание с высокой частотой летальных исходов. Вопросы об особенностях его патогенеза до сих пор стоят перед исследователями. Радикальное лечение не разработано. Все методы терапии направлены на улучшение состояния пациента и носят лишь паллиативный характер. Разрабатываются новые, генетические методы лечения, но пока эти исследования представляют только научный интерес.

Список литературы

1. Харламов Д.А., Крапивкин А.И. и др. Неврологические нарушения при митохондриальной энцефаломиопатии — лактатацидозе с инсультоподобными эпизодами (синдроме MELAS) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 4(2): С. 44-50.
2. Ямин М.А., Черникова И.В. и др. Митохондриальная энцефалопатия с инсультоподобными эпизодами и лактат-ацидозом (синдром MELAS): критерии диагностики, особенности эпилептических приступов и подходы к лечению на примере клинического случая // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; 9(4): С. 65-69. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-4-65-69.
3. Пизова Н.В. Инсульты при митохондриальных заболеваниях // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; 9(4): С. 73-78. DOI: 10.14412/2074-2711-2012-388.
4. El-Hattaba A.W., Adesina A.M. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options // Molecular Genetics and Metabolism. 2015; 116: p. 4-12. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.06.004.
5. Торгашова А.Н., Жадан О.Н., Тимченко Л.В. Клинический случай редкой митохондриальной патологии (синдром MELAS) // Вестник российской военно-медицинской академии. – ООО "Эко-Вектор". 2019; 53: С. 229.