О.Е. Зиновьева¹, Н.С. Щеглова¹, Ю.В. Казанцева¹, Б.С. Шенкман², Э.Г. Алтаева²¹Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России,²ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

Поражение скелетных мышц у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией

Хроническая алкогольная миопатия (ХАМ) является одним из частых проявлений алкогольной болезни, однако патогенез ее до конца не изучен. Предполагают, что основным механизмом развития ХАМ является нарушение процессов синтеза белка в мышечных волокнах. Проведено комплексное клиническое, биохимическое, электромиографическое и морфологическое обследование 51 пациента с хронической алкогольной интоксикацией. Показана определяющая роль морфологического и морфометрического исследования в диагностике ХАМ. Клинические проявления поражения скелетных мышц соответствовали выраженности атрофического процесса. Выявлено нарушение основных звеньев синтеза белка как на внутриклеточном, так и на системном уровне регуляции.

Ключевые слова: хроническая алкогольная миопатия, диагностика, биопсия мышцы, инсулиноподобный фактор роста 1, синтез белка.

Контакты: Ольга Евгеньевна Зиновьева zinovyevaolga@yandex.ru

Skeletal muscle involvement in patients with chronic alcoholic intoxication

O.E. Zinovyeva¹, N.S. Shcheglova¹, Y.V. Kazantseva¹, B.S. Shenkman², E.G. Altaeva²¹Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,²Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow

Chronic alcoholic myopathy (CAM) is a common manifestation of alcoholic disease; however, the pathogenesis of the former has not been fully investigated. The main mechanism for the development of CAM is postulated to be impaired protein synthesis in the muscle fibers. A comprehensive clinical, biochemical, electromyographic, and morphological examination was made in 51 patients with chronic alcoholic intoxication. Morphological and morphometric studies were shown to play a determining role in the diagnosis of CAM. The clinical manifestations of skeletal muscle involvement corresponded to the magnitude of the atrophic process. Abnormalities were found in the basic components of protein synthesis at both the intracellular and systemic levels of regulation.

Key words: chronic alcoholic myopathy, diagnosis, muscle biopsy, insulin-growth-like growth factor 1, protein synthesis.

Contact: Olga Evgenyevna Zinovyeva zinovyevaolga@yandex.ru

По данным ВОЗ, злоупотребление алкоголем является 3-й по частоте (после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний) причиной смертности в современном мире. Лица, злоупотребляющие спиртными напитками, живут в среднем на 15–20 лет меньше [1, 2]. Хроническая алкогольная интоксикация лежит в основе развития алкогольной болезни, рассматриваемой как совокупность психических, неврологических и висцеральных расстройств, развивающихся вследствие злоупотребления алкоголем. Алкогольная болезнь — заболевание, при котором длительная интоксикация этанолом приводит к возникновению характерных структурных изменений в органах и системах, сопровождающихся соответствующей клинической симптоматикой [3]. Одно из частых проявлений алкогольной болезни — хроническая алкогольная миопатия (ХАМ). По данным ряда авторов, ХАМ встречается у 40–60% пациентов с хронической этаноловой интоксикацией [4–6].

Клинические проявления ХАМ в виде нижнего проксимального парапареза в сочетании с гипотрофией мышц нижних конечностей приводят к нарушению ходьбы и последующей инвалидизации пациентов, что делает

изучение данной проблемы актуальным как с медицинской, так и с социальной точки зрения. Патогенез ХАМ до конца не изучен. Установлено, что развитие ХАМ не зависит от наличия алкогольной полинейропатии, алкогольного поражения печени, полидефицитарных состояний, гормональных нарушений и напрямую не связано с процессами апоптоза [2, 7]. В то же время ХАМ может сочетаться с другими признаками алкогольной болезни [8, 9]. В МКБ-10 алкогольная миопатия выделена в отдельную рубрику, однако единых диагностических критериев заболевания не разработано.

Цель исследования — изучить клинические, биохимические, нейрофизиологические и морфологические характеристики алкогольной миопатии при хронической алкогольной интоксикации.

Пациенты и методы. Обследован 51 пациент с длительной алкогольной интоксикацией: 30 мужчин и 21 женщина в возрасте 29–69 лет (средний возраст $45,9 \pm 1,5$ года). Длительность приема алкоголя варьировала от 4 до 38 лет (в среднем $16,6 \pm 1,5$ года).

Критериями включения пациентов в исследование служили: возраст от 20 до 70 лет; длительность регулярного

приема алкоголя не менее 3 лет или наличие диагноза хронического алкоголизма. Критериями исключения являлись: лекарственная или наркотическая зависимость; наследственные миодистрофии; другие причины развития миопатии (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания, почечная недостаточность, системные болезни соединительной ткани); инфекционные заболевания (в том числе вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция).

Для контроля результатов морфологического, иммуногистохимического и биохимического исследований была набрана группа, состоящая из 10 здоровых добровольцев — 5 мужчин и 5 женщин в возрасте 32–49 лет (средний возраст $39 \pm 2,4$ года). Всем добровольцам проводилось обследование, включавшее клинический осмотр, общий и биохимический анализ крови, определение инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в плазме крови, инцизионная биопсия *m. quadriceps femoris (vastus lateralis)* с последующим морфологическим и морфометрическим исследованием.

Основными жалобами пациентов были слабость в проксимальных отделах ног и чувство онемения в стопах и голених; 25 (49%) обследованных предъявляли жалобы на слабость в ногах (преимущественно в мышцах бедер и тазового пояса) и связанные с ней затруднения при ходьбе по лестнице, вставании с низкого стула, пола. Большинство из них (18 из 25) отмечали трудности при пользовании общественным транспортом (необходимость помогать себе руками при подъеме на ступеньку), ходьбе на большие расстояния; 7 были вынуждены использовать дополнительную опору. У 42 (82,3%) больных отмечалось чувство онемения в дистальных отделах ног, сопровождавшееся ощущениями «ползания мурашек», покалываниями различной степени интенсивности, усиливающимися в ночное время. У 19 из них эта симптоматика наблюдалась и в руках. При клиническом осмотре мышечная слабость в виде нижнего вялого проксимального парапареза разной степени выраженности определялась у 27 (52,9%) пациентов, у 9 из которых он сочетался с дистальным парезом. У 6 (11,8%) обследованных выявлен проксимальный тетрапарез со снижением мышечной силы в руках до 3–4 баллов. У 44 (86,2%) больных определялся полинейропатический тип расстройства чувствительности. Практически во всех случаях выявлялись вегетативные реакции в виде дистального гипергидроза и изменения окраски кожных покровов.

Лабораторное обследование включало биохимический анализ крови с определением уровня печеночных трансаминаз, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) и креатининфосфокиназы (КФК), а также исследование содержания в крови инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1).

Методом игольчатой электромиографии (ЭМГ) исследовали латеральную головку четырехглавой мышцы бедра (*m. quadriceps femoris, vastus lateralis*) и переднюю большеберцовую мышцу (*m. tibialis anterior*) с определением параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) и оценкой спонтанной активности.

Всем больным была проведена открытая биопсия мышцы бедра (*m. quadriceps femoris, vastus lateralis*) с последующим иммуногистохимическим и морфометрическим исследованием с целью типирования различных изоформ тяжелых цепей миозина в мышечных волокнах (МВ) и оценкой площади их поперечного сечения. Оценивали также количество мышечных ядер. Для этого подсчитывали ко-

личество МВ и число мио ядер в них, а затем рассчитывали мио ядерное число — количество ядер на один поперечный срез МВ. Для выявления сателлитных клеток (клетки-предшественники мио ядер) проводили окрашивание на М-кадгерин. Подсчитывали число меченных М-кадгерином ядер (ядер сателлитных клеток) в одном МВ.

Результаты исследования. На основании полученных при морфометрии данных все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю (основную) группу вошли 45 пациентов с морфологически подтвержденной атрофией МВ, во 2-ю (группа сравнения) — 6 пациентов без морфологически подтвержденной атрофии МВ. С целью анализа выраженности атрофического процесса в группе пациентов с атрофией МВ были выделены две подгруппы: с атрофией только МВ II типа (1А, $n=20$) и с атрофией МВ как I, так и II типов (1Б, $n=25$). Следует отметить, что все женщины вошли в группу с морфологически подтвержденной атрофией МВ.

При сравнении обеих групп установлено, что пациенты 2-й группы были моложе и имели меньшую длительность алкогольного анамнеза (табл. 1). Оценка жалоб показала, что у 55,5% пациентов 1-й группы была слабость в проксимальных отделах ног, у пациентов 2-й группы такие жалобы отсутствовали. При анализе клинических проявлений установлено, что в группе с морфологически подтвержденной атрофией МВ часто встречались основные проявления ХАМ: слабость в мышцах тазового и/или плечевого пояса (60,0%), гипотрофия мышц бедер (37,8%). Полинейропатический синдром в виде хронической дистальной, преимущественно сенсорной, полинейропатии выявлялся у большинства пациентов как в 1-й, так и во 2-й группах. Анализ клинических проявлений ХАМ с учетом гендерного фактора показал, что нижний проксимальный парапарез встречается у мужчин и женщин одинаково часто, однако у женщин чаще наблюдался более распространенный двигательный дефект в виде проксимального тетрапареза.

Пациенты подгрупп 1А и 1Б были сопоставимы по возрасту, но отличались по длительности алкогольного анамнеза, который был больше у пациентов с морфологически подтвержденной атрофией МВ обоих типов (табл. 2). Статистически значимых отличий между подгруппами при анализе жалоб и основных клинических проявлений не получено.

При игольчатой ЭМГ во всех исследованных мышцах выявлено уменьшение средней длительности ПДЕ в сочетании с увеличением их средней и максимальной амплитуды при отсутствии выраженной денервационной спонтанной активности. Полученные изменения указывают на сочетание неврального (аксонального) и мышечного поражения. Классический миопатический паттерн не выявлен. При сравнении показателей ЭМГ в группах пациентов с морфологически подтвержденной атрофией МВ и без таковой не обнаружено достоверных отличий ни по одному из показателей.

При оценке показателей биохимического анализа крови у всех обследованных в целом определялось незначительное повышение уровня печеночных трансаминаз и увеличение уровня ГГТ в 3 раза по сравнению с нормой, что, вероятно, свидетельствует о длительном токсическом воздействии этанола и его метаболитов на функцию печени. Уровень КФК находился в пределах нормы у всех больных. Оценка концентрации ИФР-1 в плазме крови выявила ее уменьшение у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы (табл. 3). Также определялось достовер-

ное снижение этого показателя при сравнении пациентов с хронической алкогольной интоксикацией с контрольной группой. При сравнительной оценке этого показателя у пациентов в подгруппах 1А и 1Б достоверных отличий не выявлено.

Изучение количества мио ядер, приходящихся на один поперечный срез МВ, показало, что у пациентов 1-й группы этот показатель достоверно меньше, чем у пациентов 2-й группы. Различий между подгруппами пациентов с атрофией только МВ II типа и МВ I и II типа не получено. Количество сателлитных клеток, приходящихся на поперечный срез МВ, в 1-й группе было достоверно меньше, чем во 2-й. Различий между подгруппами 1А и 1Б не получено.

Обсуждение. Таким образом, проведенное комплексное обследование 51 пациента с хронической алкогольной интоксикацией выявило высокую частоту нервно-мышечных нарушений в виде полинейропатии и ХАМ. Характерными клиническими проявлениями ХАМ у пациентов являлись проксимальная мышечная слабость и похудание мышц. В 86,2% случаев ХАМ сопутствовали симптомы алкогольной полинейропатии. Эти проявления алкогольной болезни развиваются независимо друг от друга, но могут сочетаться [2, 8]. У всех обследованных отмечались нормальные показатели активности КФК. Игольчатая ЭМГ мышц нижних конечностей также не выявила миопатического паттерна. В настоящее время установлено, что уровень КФК и миопатический ЭМГ-паттерн не являются специфичными для какого-либо первично-мышечного заболевания, а лишь отражают выраженность деструктивных процессов в мышечной ткани. Отсутствие лабораторных и ЭМГ-проявлений миопатического синдрома у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией указывает на то, что «золотым стандартом» диагностики ХАМ является проведение биопсии проксимальных мышц с иммуногистохимическим и морфометрическим исследованием, при котором с помощью специфических моноклональных антител проводят типирование различных изоформ тяжелых цепей миозина с последующей оценкой площади их поперечного сечения [10–12].

В 1-й группе у 20 (44%) пациентов при морфометрическом исследовании выявлена атрофия только волокон II типа, а у 25 (56%) – атрофия волокон как I, так и II типа. В нашем исследовании гипотрофия обоих типов МВ встречалась чаще, чем по данным литературы, что, вероятно, связано с тяжелым стационарным контингентом больных и длительным алкогольным анамнезом.

Выявлена зависимость выраженности атрофического процесса в мышцах от длительности злоупотребления алкоголем. Сочетанная атрофия мышечных волокон I и II типа определялась у пациентов с самым длительным периодом

Таблица 1. Характеристика пациентов с алкогольной интоксикацией с наличием и без атрофии МВ ($M \pm m$)

Характеристика	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=6)
Средний возраст, годы	46,71,6	41,21,8*
М., %	54	100
Длительность приема алкоголя, годы	17,51,7	9,61,6*

Примечание. * Здесь и в табл. 2: $p < 0,05$.

Таблица 2. Характеристика пациентов с длительной алкогольной интоксикацией и атрофией только МВ II типа и атрофией МВ I и II типов ($M \pm m$)

Характеристика	Подгруппа 1А (n=20)	Подгруппа 1Б (n=25)
Средний возраст, годы	44,12,3	49,92,1
М., %	60	45
Длительность приема алкоголя, годы	14,62	21,32,6*

Таблица 3. Показатели ИФР-1 в плазме крови пациентов с длительной алкогольной интоксикацией и здоровых ($M \pm m$)

Группа обследованных	Показатели ИФР-1, нг/мл
1-я (n=45)	100,4 $\pm$ 5,7*
2-я (n=6)	143,3 $\pm$ 15,7*,**
Здоровые (n=10)	216 $\pm$ 63,6

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми; ** – $p < 0,01$ при сравнении с пациентами 1-й группы.

алкоголизации. Так, в группе больных без морфологически подтвержденной атрофии мышечных волокон длительность алкогольного анамнеза составила 9,6 $\pm$ 1,6 года; в подгруппе с атрофией только волокон II типа – 14,6 $\pm$ 2 года; в подгруппе с атрофией волокон как I, так и II типа – 21,3 $\pm$ 2,6 года. Полученные результаты указывают на прогрессивный характер течения ХАМ.

Клинико-морфологический анализ показал, что у пациентов 1-й группы отмечались клинические проявления ХАМ в виде слабости и гипотрофии мышц тазового пояса и бедер. Так, у большинства (60%) из них выявлялась проксимальная слабость в ногах разной степени выраженности, в то время как у больных 2-й группы без атрофии МВ ни в одном случае не отмечалось снижения мышечной силы в мышцах бедер и тазового пояса. В подгруппах 1А и 1Б выявлена тенденция к прогрессированию проксимального пареза. Обращает на себя внимание то, что более грубый и распространенный двигательный дефект отмечался у пациентов с атрофией волокон обоих типов. В целом клинические проявления поражения скелетных мышц у пациентов с ХАМ соответствовали выраженности атрофического процесса в них.

Оценка основных звеньев регуляции синтеза белка в скелетной мышце выявила нарушение на всех уровнях регуляции. У пациентов 1-й группы с морфологически подтвержденной атрофией МВ определялось статистически достоверное уменьшение содержания ИФР-1 в плазме крови и числа ядер в МВ по сравнению с пациентами 2-й груп-

пы без атрофии. Следовательно, развитие атрофического процесса в скелетных мышцах происходит на фоне снижения как ядерных структур (ДНК-матриц), так и внеклеточного регулятора белкового синтеза — ИФР-1. Хроническое потребление алкоголя снижает уровень циркулирующего в крови ИФР-1, в основном из-за снижения скорости синтеза и секреции его печенью [8, 13]. Снижение содержания ИФР-1 в системном кровотоке может вызывать атрофический процесс, который наблюдается при ХАМ [14, 15]. Не исключено, что потеря мышечных ядер обусловлена развитием некомпенсированных апоптотических процессов, признаки которых были ранее обнаружены у пациентов с ХАМ [16]. В проведенном исследовании впервые получено

уменьшение количества сателлитных клеток у больных с признаками атрофии МВ, что говорит об истощении их регенераторного потенциала.

Снижение синтеза белка является ранним признаком поражения скелетных мышц у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, вероятно, опережающим морфологические проявления ХАМ. В дальнейшем возможно использование определения уровня ИФР-1 в плазме крови для ранней скрининговой диагностики ХАМ.

Необходимо продолжить исследования механизмов развития ХАМ с целью разработки патогенетически обоснованных методов лечения данного проявления алкогольной болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ангельчева О.И. Характеристика болевого синдрома при алкогольной полиневропатии, оценка эффективности лечения. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
2. Mills K.R., Ward K., Martin F., Paters T.J. Peripheral neuropathy and myopathy in chronic alcoholism. *Alcohol Alcoholism* 1986;21:357–62.
3. Пауков В.С., Беляева Н.Ю., Воронина Т.М. Алкоголизм и алкогольная болезнь. *Тер арх* 2001;73(2):65–7.
4. Estruch R., Sacanella E., Fernandez-Sola J. et al. Natural history of alcoholic myopathy: 5-year study. *Alcoholism Clin Exp Res* 1998;22:2023–8.
5. Preedy V.R., Adachi J., Ueno Y. et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur J Neurol* 2001;8:677–87.
6. Preedy V.R., Ohlndieck K., Adachi J. et al. The importance of alcohol-induced muscle disease. *J Muscle Res Cell Motil* 2003;24(1):55–63.
7. Fernandez-Sola J., Sacanella E., Estruch R. et al. Serum and muscle levels of alpha-tocopherol, ascorbic acid, and retinol are normal in chronic alcoholic myopathy. *Alcoholism Clin Exp Res* 1998;22:422–7.
8. Казанцева Ю.В. Патогенетические механизмы хронической алкогольной миопатии: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
9. Martin F., Ward K., Slavin G. et al. Alcoholic skeletal myopathy, a clinical and pathological study. *Q J Med* 1985;55:233–51.
10. Зиновьева О.Е., Шенкман Б.С. Алкогольная миопатия. *Неврол журн* 2007;5(12):4–8.
11. Sharma S.C., Ray R.C., Banerjee A.K., Lakshmanan C. Chronic muscle wasting in alcoholics — a histochemical and biochemical study. *Indian J Pathol Microbiol* 1990;33:244–9.
12. Vargas R., Lang C.H. Alcohol accelerates loss of muscle and impairs recovery of muscle mass resulting from disuse atrophy. *Alcoholism Clin Exp Res* 2008;32(1):128–37.
13. Lang C.H., Frost R.A. Role of growth hormone, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding proteins in the catabolic response to injury and infection. *Anabolic and catabolic signals. Cur Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5(3):271–9.
14. Kumar V., Frost R.A., Lang C.H. Alcohol impairs insulin and IGF-I stimulation of S6K1 but not 4E-BP1 in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283(5):917–28.
15. Lang C.H., Frost R.A., Svanberg E., Vary T.C. IGF-I/IGFBP-3 ameliorates alterations in protein synthesis, eIF4E availability, and myostatin in alcohol-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:916–26.
16. Fernandez-Sola J., Nicolas J.-M., Fatjo F. et al. Evidence of apoptosis in chronic alcoholic skeletal myopathy. *Hum Pathol* 2003;34(12):1247–52.

А.В. Никитина, Н.В. Федорова

Кафедра неврологии РМАПО, Центр экстрапиримидных заболеваний, Москва

Дофаминовый дизрегуляторный синдром при болезни Паркинсона

Дофаминовый дизрегуляторный синдром (ДДС) является ятрогенным заболеванием, развивающимся на фоне дофаминергической терапии. По данным литературы, ДДС развивается в 3–4% случаев при болезни Паркинсона (БП). ДДС при БП часто сочетается с другими нарушениями импульсного контроля (НИК): пандингом, шопингоманией, гиперсексуальностью, перееданием. Исследовано 246 пациентов с БП, у 16 (6,4%) из которых выявлен ДДС. Средний возраст больных составил 64±7,4 года. ДДС чаще развивался у женщин (женщин — 10, мужчин — 6). Больные преимущественно страдали смешанной формой заболевания. У 72% пациентов диагностирована III стадия, у 22% — IV стадия заболевания. Длительность БП составила 12±2,6 года. Показатели качества жизни у больных БП с ДДС колебались от 19,8 до 90% (54±20,1%). Эквивалентная доза леводопы — 1323,4±299 мг/сут. У 4 больных ДДС сочетался с другими видами НИК: у 2 — с пандингом, у 1 — с шопингоманией и пандингом, у 1 — с пандингом и гиперсексуальностью. У больных БП, принимающих высокие дозы дофаминергических препаратов, проводили коррекцию дозы препаратов леводопы. У больных с комбинацией ДДС и пандинга или гиперсексуальности постепенно уменьшали дозу агонистов дофаминергических рецепторов с последующей отменой препарата.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дофаминовый дизрегуляторный синдром, дофаминергическая терапия.

Контакты: Наталия Владимировна Федорова natalia.fedorova@list.ru