

Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е., Самхаева Н.Д., Щеглова Н.С.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Нервно-мышечные нарушения при хронической алкогольной интоксикации

Представлен обзор современной отечественной и зарубежной литературы, посвященный нервно-мышечным нарушениям при хронической алкогольной интоксикации. К наиболее частым проявлениям алкогольной болезни относятся алкогольная полиневропатия (ПНП) и алкоголь-индуцированное поражение скелетных мышц. Обсуждается клинический полиморфизм алкогольной ПНП. Рассматривается хроническая сенсорно-вегетативная форма, обусловленная прямым токсическим действием этанола и его метаболитов при длительной алкогольной интоксикации, а также остро-подострая моторно-сенсорная невропатия, основу патогенеза которой составляет дефицит витаминов группы В, преимущественно тиамина, развивающийся на фоне запоев в сочетании с нарушением питания и/или заболеваниями желудочно-кишечного тракта алкогольного генеза. В качестве патогенетического лечения невропатии, помимо отмены алкоголя и восстановления сбалансированного питания, рассматривается антиоксидантная терапия препаратами альфа-липоевой кислоты и нейротропными витаминами группы В. Наиболее часто встречающейся и при этом наименее изученной клинической формой алкоголь-индуцированного поражения скелетных мышц является хроническая алкогольная миопатия (АМ), стандартом диагностики которой является морфометрическое и иммуногистохимическое исследование мышечного биоптата. Морфологической основой данной формы миопатии является преимущественная атрофия мышечных волокон 2-го типа вследствие нарушения белкового синтеза и уменьшения регенераторного потенциала мышечного волокна. Обсуждается эффективность антиоксидантов и лейцин-содержащих аминокислотных смесей в лечении хронической АМ.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация; алкогольная полиневропатия; алкоголь-индуцированное поражение мышц; патогенез; диагностика, лечение.

Контакты: Ольга Евгеньевна Зиновьева; zinovyevaolga@yandex.ru

Для ссылки: Емельянова АЮ, Зиновьева ОЕ, Самхаева НД, Щеглова НС. Нервно-мышечные нарушения при хронической алкогольной интоксикации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):80–85.

Neuromuscular disorders in chronic alcohol intoxication

Emelyanova A. Yu., Zinovyeva O. E., Samkhaeva N. D., Shcheglova N. S.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

The paper reviews the present-day Russian and foreign literature on neuromuscular disorders in chronic alcohol intoxication. The most common manifestations of alcohol disease include alcoholic polyneuropathy (PNP) and alcohol-induced skeletal muscle injury. The clinical polymorphism of alcoholic PNP is discussed. The paper considers a chronic sensory automatic form due to the direct toxic effects of ethanol and its metabolites during long-term alcohol intoxication, as well as acute/subacute sensorimotor neuropathy, the basis for the pathogenesis of which is B group vitamins, predominantly thiamine, deficiency that develops in the presence of drinking bouts concurrent with malnutrition and/or alcohol-related gastrointestinal tract diseases. In addition to nonuse of alcohol and a properly balanced diet, antioxidant therapy with alpha-lipoic acid and neurotropic B group vitamins is considered to be pathogenetic therapy for neuropathy. The most common and least studied clinical form of alcohol-induced musculoskeletal injury is chronic alcoholic myopathy (AM), the diagnostic standard for which is morphometric and immunohistochemical examination of a muscle biopsy specimen. The morphological base for this form of myopathy is predominantly type 2 muscle fiber atrophy caused by impaired protein synthesis and a decreased regenerative potential of muscle fiber. The efficacy of antioxidants and leucine-containing amino acid mixtures in the treatment of chronic AM is discussed.

Key words: chronic alcohol intoxication; alcoholic polyneuropathy; alcohol-induced muscle injury; pathogenesis; diagnosis; treatment.

Contact: Olga Evgenyevna Zinovyeva; zinovyevaolga@yandex.ru

For reference: Emelyanova AYu, Zinovyeva OE, Samkhaeva ND, Shcheglova NS. Neuromuscular disorders in chronic alcohol intoxication. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):80–85.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-80-85>

Около 2 млрд человек во мире употребляют спиртные напитки, а более 76 млн страдают от алкогольной зависимости. В настоящее время смертность от алкоголизма и непосредственно связанных с ним заболеваний стоит на 3-м месте, уступая лишь смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований. Согласно данным ВОЗ, в результате употребления алкоголя в мире ежегодно умирает 3,3 млн человек, что составляет 5,9% всех случаев смерти [1]. Россия занимает 4-е место в мире по показателю потребления алкоголя на душу населения в возрасте старше 15 лет — 15,1 л алкоголя в год [1].

Хроническая алкогольная интоксикация лежит в основе алкогольной болезни, при которой длительная интоксикация этанолом приводит к возникновению характерных структурных изменений в органах и системах организма [2]. Наиболее частыми проявлениями алкогольной болезни являются алкогольная полиневропатия (ПНП) и миопатия, которые встречаются чаще, чем цирроз печени (диагностируется у 15–20% больных), поражение желудочно-кишечного тракта (у 30–50%), кардиомиопатия (у 15–35%), энцефалопатия (у 1%) [1, 3–5].

Алкогольная ПНП

Частота клинических форм алкогольной ПНП составляет 9–30%, а субклинических — 67–70%. В настоящее время выделяют две основные формы алкогольной ПНП: хроническую и остро-подострую, которые имеют различные клинические проявления и механизмы развития, но могут сочетаться друг с другом [6]. Морфологической основой поражения периферических нервов при хронической алкогольной интоксикации является аксональная дегенерация, сопровождающаяся вторичной миелинопатией в виде сегментарной де- и ремиелинизации.

Более часто встречается хроническая алкогольная ПНП, обусловленная прямым токсическим действием этанола и его метаболитов и сопровождающаяся преимущественным поражением тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон, проводящих болевую и температурную чувствительность и обеспечивающих вегетативно-трофические функции. В клинических исследованиях доказано, что алкоголь оказывает прямое дозозависимое действие на вегетативные и соматические нервные волокна. Средняя суточная доза алкоголя, превышающая 100 г, значительно увеличивает риск развития ПНП, а тяжесть ее клинических проявлений напрямую зависит от суммарной дозы этанола [6]. Механизмы повреждающего действия алкоголя на периферические нервы изучены недостаточно. Предполагается токсическое влияние этанола и его метаболитов на нейроны посредством активации рецепторов глутамата в спинном мозге, индуцирования глутаматной нейротоксичности, активации процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов, повышения продукции провоспалительных цитокинов. Кроме того, этанол приводит к снижению синтеза и нарушению нормальной конфигурации (мисфолдинг) белков цитоскелета нервного волокна и замедлению аксонального транспорта [7]. Ацетальдегид способен образовывать комплексы с нормальными белками клетки, превращая их в цитотоксические белки, которые в свою очередь поражают нейроны, миоциты, гепатоциты, приводя к развитию цирроза печени, что еще более усугубляет тяжесть токсической алкогольной ПНП. В кли-

нической картине данной формы заболевания доминируют сенсорные и вегетативные расстройства. У большинства пациентов наиболее ранними клиническими проявлениями являются парестезии (ощущение «покалывания», «ползания мурашек»), а также онемение в дистальных отделах ног. Одновременно или несколько позднее могут присоединиться чувство «жжения», невропатическая боль в конечностях, возможно развитие синдрома «беспокойных ног».

Токсическая форма алкогольной ПНП прогрессирует медленно — в течение нескольких месяцев или лет. Симптомы появляются в дистальных отделах нижних конечностей, затем распространяются на проксимальные отделы ног, нижние отделы туловища, а в более тяжелых случаях — и на верхние конечности. Сенсорный дефект преобладает над моторным, а у половины пациентов даже при длительном течении заболевания двигательные нарушения отсутствуют. В большинстве случаев отмечается вегетативная дисфункция, проявляющаяся гипергидрозом ладоней и стоп, трофическими нарушениями, изменениями окраски кожных покровов, отеками, а также ортостатической гипотензией, тахикардией покоя, запором, гастропарезом.

При объективном неврологическом исследовании чаще выявляются нарушения болевой и температурной чувствительности по полиневропатическому типу в виде гипестезии или гиперестезии, в некоторых случаях могут развиваться симптомы аллодинии. При прогрессировании патологического процесса наблюдаются снижение или выпадение сухожильных рефлексов, присоединение слабости и гипотрофии дистальных групп мышц конечностей.

Наряду с хронической алкогольной ПНП, отмечаются также случаи острого или подострого развития симптомов [8, 9]. В патогенезе данной формы алкогольной ПНП ведущая роль отводится дефициту витамина В₁ (тиамина) и, возможно, других витаминов группы В. Этанол уменьшает всасывание тиамина в тонком кишечнике, сокращает запас тиамина в печени, снижает его внутриклеточное фосфорилирование, что приводит к уменьшению образования активной формы витамина — тиаминдифосфата [10]. Тиаминдифосфат служит кофактором нескольких ферментов, участвующих в катаболизме углеводов, биосинтезе ряда составных элементов клетки, компонентов эндогенной антиоксидантной системы, синтезе пентоз, являющихся предшественниками нуклеиновых кислот. В результате дефицита витамина В₁ снижается встраивание липидов в миелин, нарушается биосинтез и метаболизм нейромедиаторов, в нейронах образуются зоны с лактат-ацидозом и внутриклеточным накоплением кальция, которые потенцируют нейротоксический эффект алкоголя [11].

В большинстве случаев развитию острой или подострой алкогольной ПНП предшествуют разная продолжительность период запоя, отсутствие полноценного питания, потеря массы тела. У многих пациентов имеются и другие проявления дефицита тиамина — энцефалопатия Вернике–Корсакова, дилатационная кардиомиопатия.

При тиамин-дефицитной ПНП в отличие от токсической, как правило, отмечается острое или подострое развитие симптомов, хотя возможно и медленное прогрессирование. Начальным проявлением заболевания может быть ощущение онемения в дистальных отделах ног, однако у большинства пациентов вследствие поражения толстых миелинизированных волокон периферических нервов разви-

ваются выраженные нарушения глубокой чувствительности, проявляющиеся синдромом сенситивной атаксии (ощущением «подушки» под ногами, неустойчивостью при ходьбе, усиливающейся при закрывании глаз). Нарушения различных видов чувствительности отмечаются и в дистальных отделах рук.

Особенностью тиамин-дефицитной ПНП являются также раннее развитие и доминирование в клинической картине двигательных нарушений. Слабость мышц конечностей и сенситивная атаксия могут быть значительно выражены, ограничивая способность больных к самостоятельному передвижению. Болевой синдром и вегетативная дисфункция при данной форме ПНП встречаются реже и менее выражены, чем при хронической токсической АПН.

При неврологическом исследовании в случаях тиамин-дефицитной ПНП выявляются периферический нижний, преимущественно дистальный, парапарез или тетрапарез, нарушения поверхностной и глубокой чувствительности по полиневропатическому типу, сенситивная атаксия. Характерно снижение или выпадение сухожильных и периостальных рефлексов. У части больных могут поражаться черепные нервы, что проявляется легкими бульбарными и глазодвигательными нарушениями.

Наиболее распространенной является смешанная форма алкогольной ПНП, при которой сочетаются признаки токсической и тиамин-дефицитной ПНП.

Клинические проявления алкогольной ПНП неспецифичны, поэтому при установлении диагноза важна оценка наркологического статуса и характера питания пациента. Лабораторные показатели, как правило, отражают степень поражения печеночной ткани вследствие алкогольной интоксикации. Ранними признаками поражения печени являются повышенный уровень печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы) и гамма-глутаматтранспептидазы. Для выявления дефицита тиамин и других витаминов группы В проводится исследование их концентрации в сыворотке крови. При дефиците витаминов группы В отмечается также снижение транскетолазной активности эритроцитов, коррелирующее с уровнем тиамин в крови [12].

Основным инструментальным методом диагностики алкогольной ПНП является электронейромиография (ЭНМГ), которая позволяет определить уровень, характер и степень поражения периферических нервов. Для алкогольной ПНП характерна симметричная сенсорно-моторная, преимущественно дистальная, аксонопатия с признаками вторичной миелінопатии. При ЭНМГ выявляется снижение амплитуды моторных и сенсорных ответов при стимуляции нервов, что указывает на поражение осевых цилиндров нервных волокон – аксонопатию. Также отмечается уменьшение скорости распространения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей, являющееся признаком миелінопатии. Указанные изменения могут быть выявлены и у пациентов, не имеющих клинических проявлений алкогольной ПНП, т. е. в субклинической стадии заболевания [13–15].

В диагностике различных клинических форм алкогольной ПНП используется также игольчатая миография (ЭМГ), которая позволяет количественно оценить параметры потенциалов действия двигательных единиц (ПДДЕ) и выявить признаки денервационной спонтанной активности

в скелетной мышце (положительные острые волны и потенциалы фибрилляций), обусловленные поражением аксона.

Однако отсутствие патологических изменений по данным ЭНМГ не означает отсутствия поражения периферических нервов. ЭНМГ позволяет оценить функциональное состояние толстых миелинизированных волокон периферических нервов, в то время как у пациентов с хронической токсической алкогольной ПНП преимущественно страдают тонкие слабо миелинизированные или немиелинизированные волокна. В этих случаях ЭНМГ-показатели могут оставаться в пределах нормы. Для диагностики поражения тонких волокон периферических нервов используются следующие методики – количественное сенсорное тестирование, лазерные вызванные потенциалы, вызванные потенциалы на термическую стимуляцию, исследование интраэпидуральных нервных волокон.

Учитывая многофакторность патогенеза алкогольной ПНП, а также сочетанное поражение печени и желудочно-кишечного тракта, терапия во всех случаях требует комплексного подхода.

Обязательным условием эффективного лечения алкогольной ПНП, как и других проявлений алкогольной болезни, являются отказ от употребления алкоголя, восстановление полноценного сбалансированного питания.

Учитывая доказанную роль оксидантного стресса в патогенезе алкоголь-индуцированного поражения периферических нервов, обоснованным является использование антиоксидантов. Широко применяются препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. У многих пациентов, страдающих хронической токсической алкогольной ПНП, отмечается невропатический болевой синдром. Для лечения невропатической боли используются препараты из группы антидепрессантов и антиконвульсантов, а также их комбинации.

Основу патогенетической терапии алкогольной ПНП составляют витамины группы В, так как доказано, что снижение концентрации тиамин (и в ряде случаев и других витаминов группы В) в крови отмечается у 40–80% лиц с хроническим алкоголизмом. Перед началом терапии рекомендуется определение уровня тиамин в крови или активности транскетолазы эритроцитов [16]. В клинической практике для лечения алкогольной ПНП наиболее часто используют комбинированные препараты витаминов группы В. Помимо тиамин, в их состав входит пиридоксин (витамин В₆) и цианокобаламин (витамин В₁₂). В контролируемых исследованиях доказана эффективность комплекса витаминов группы В в терапии позитивных и негативных симптомов алкогольной ПНП [16]. Целесообразно использовать жирорастворимое производное тиамин – бенфотиамин, который значительно лучше, чем водорастворимый витамин В₁, всасывается в кишечнике и проникает через гематоневральный барьер, создавая тем самым более высокую внутриклеточную концентрацию его активных метаболитов. Учитывая, что дефицит тиамин при алкогольной ПНП во многих случаях развивается вследствие нарушенного всасывания в кишечнике, лечение тяжелых форм заболевания следует начинать с парентерального введения витамина В₁ с последующим переходом на прием пероральных форм тиамин.

Алкогольная миопатия

Вторым наиболее частым осложнением хронической алкогольной интоксикации является алкогольная миопатия

(АМ). В настоящее время АМ рассматривают как самостоятельную нозологическую форму, которая развивается независимо от других проявлений алкогольной болезни, таких как поражение печени, сердечной мышцы, синдром мальабсорбции, а также алкогольная ПНП, но может с ними сочетаться. В МКБ-10 АМ отведена отдельная рубрика, однако единых диагностических критериев до настоящего времени не разработано.

Различают несколько клинических форм АМ, объединенных собирательным термином — «алкоголь-индуцированное поражение мышц» (АИПМ). Выделяют три основные формы поражения мышечной ткани вследствие интоксикации этанолом — острую (1–5% больных), хроническую АМ и алкогольную кардиомиопатию (15–35%). [17].

Наиболее частой формой АИПМ является хроническая АМ, которая встречается у 40–60% пациентов. Несмотря на распространенность, патогенез хронической АМ изучен недостаточно.

Клинически хроническая АМ характеризуется прогрессирующей слабостью и гипотрофией проксимальных групп мышц конечностей, затруднениями при ходьбе, болезненными судорогами мышц ног.

Диагностика хронической АМ сопряжена с рядом проблем. Во-первых, хроническая форма АМ не сопровождается повышением уровня креатинфосфокиназы в плазме крови, во-вторых, при проведении ЭМГ не выявляются характерные для мышечного уровня поражения изменения (уменьшение амплитуды и длительности ПДДЕ, увеличение числа полифазных ПДДЕ). Все это отличает ее от острой АМ и других форм прогрессирующих миодистрофий. «Золотым стандартом» диагностики хронической АМ является биопсия проксимальных мышц конечностей (дельтовидная, четырехглавая мышцы бедра) с последующим иммуногистохимическим и морфометрическим исследованием. С помощью специфических моноклональных антител проводят типирование различных изоформ тяжелых цепей миозина в мышечных волокнах с последующей количественной оценкой площади их поперечного сечения [18].

В ряде экспериментальных исследований показано, что морфологической основой хронической АМ является атрофия мышечных волокон при отсутствии признаков фиброза, некроза и воспалительной инфильтрации. Преимущественно страдают волокна II типа (быстрые гликолитические и окислительно-гликолитические) и в меньшей степени — волокна I типа (медленные с аэробным типом метаболизма). Доказано, что степень мышечной атрофии у мужчин пропорциональна длительности злоупотребления алкоголем и не зависит от дозы [19]. При более длительном употреблении алкоголя степень вовлечения в патологический процесс мышечных волокон I типа увеличивается.

Установлено, что поражение мышечной ткани носит прогрессивный характер и при тяжелой хронической АМ даже через 5 лет после отмены алкоголя не происходит регресса клинических и морфологических признаков заболевания.

Результаты многочисленных исследований показали, что основной причиной атрофии мышечных волокон при хроническом употреблении алкоголя является снижение синтеза белка, в то время как активность протеолиза не меняется или повышается незначительно. В то же время ряд авторов предполагает большую роль процессов протеолиза в генезе хронической АМ у женщин, что, возможно,

приводит к более раннему развитию атрофии мышечных волокон [20, 21]. В ряде исследований установлено, что в случаях хронической АМ происходит снижение синтеза не только основного сократительного белка миозина, но и белков цитоскелета, таких как актин, десмин, тропонин, небулин, а также белков саркомерного цитоскелета титина и небулина, обеспечивающих условия для взаимодействия актина и миозина [22].

Известно, что снижение синтеза белка при АМ обусловлено главным образом уменьшением интенсивности трансляционных процессов на рибосомах. Кроме того, снижение синтеза белка в скелетной мышце происходит вследствие нарушения процессов его системной регуляции. К основным системным регуляторам синтеза белка в мышце относят соматотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста I (IGFI) и его основной связывающий белок. В экспериментальных исследованиях установлено, что хроническое употребление алкоголя снижает уровень циркулирующего в крови IGFI в основном из-за снижения скорости синтеза и секреции его печенью [23, 24]. IGFI — важный системный регулятор анаболических процессов в мышце, поэтому уменьшение его содержания в системном кровотоке может вызывать снижение синтеза белка и, как следствие — атрофию мышечных волокон. Действие IGFI в мышечном волокне реализуется посредством сложного каскада сигнальных молекул, ведущей из которых является фермент mTOR (mammalian target of rapamycin) — протеинкиназа, играющая важную роль в передаче сигнала о синтезе белка в скелетной мышце. Показано, что хроническое употребление алкоголя обуславливает токсическое поражение ряда ключевых звеньев сигнальной системы mTOR [25]. Наиболее изученной мишенью mTOR-системы является рибосомальная киназа P70 S6K, которая индуцирует синтез белка на рибосомах. Еще одним маркером белкового синтеза с альтернативным путем передачи сигнала от IGFI является киназа P90 RSK. В экспериментальных исследованиях показано, что при острой и хронической алкогольной интоксикации снижаются как общее количество, так и уровень фосфорилирования и содержание активной формы киназ P70 S6K и P90 RSK [26]. Особого внимания заслуживает то, что указанные биохимические изменения выявляются и у пациентов без морфологически подтвержденной атрофии мышечных волокон [25]. В дальнейшем возможно использование определения уровня IGFI в плазме крови для ранней скрининговой диагностики хронической АМ. Помимо IGFI, mTOR-комплекс может быть активирован аминокислотой лейцин. В эксперименте у предварительно алкоголизированных лабораторных животных применение лейцин-содержащей аминокислотной смеси приводило к ускорению процессов восстановления размеров быстрых мышечных волокон [27]. Необходимо дальнейшее изучение эффективности лейцина в отношении восстановления атрофированных мышечных волокон у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией и возможности использования лейцин-содержащих аминокислотных смесей в терапевтических целях.

В настоящее время обсуждается прямое токсическое действие этанола и его основного метаболита ацетальдегида на сократительные белки скелетных мышц и миокарда, на различные структуры и органеллы мышечной клетки [18, 28]. В ряде исследований показаны изменения нормального

строения, укрупнение и дезорганизация структуры крист митохондрий, ведущие к нарушению их функций, угнетению антиоксидантной защиты клетки на фоне хронической алкогольной интоксикации [29]. Этанол и особенно ацетальдегид способны непосредственно повреждать мембраны мышечной клетки и саркоплазматического ретикулаума за счет образования комплексов с белками.

В многочисленных исследованиях выявлено нарушение внутриклеточного обмена кальция в миоцитах при хронической алкогольной интоксикации. В экспериментах на лабораторных животных было показано, что образующиеся ацетальдегидом стабильные комплексы с белками локализируются внутри или около сарколеммы, что вызывает повышение ферментной активности Ca^{2+} -АТФ-азы саркоэндоплазматического ретикулаума (SERCA), нарушение функционирования Na^{+} -, K^{+} -насоса и потенциал-зависимых кальциевых каналов, приводящее к снижению сократительной функции мышечного волокна или его гибели. Выявлена существенная роль провоспалительных цитокинов и оксидантного стресса в патогенезе многих проявлений алкогольной болезни, в том числе хронической АМ. Установлено, что системная воспалительная реакция в организме может быть вызвана как непосредственно этанолом, так и активацией свободных радикалов, вырабатываемых в процессе его метаболизма. Ацетальдегид подавляет активность внутриклеточных антиоксидантных систем путем ингибирования супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, результатом чего является повышение уровня токсичного малондиальдегида. Одним из основных нейротрансмиттеров в мышечной ткани является ацетилхолин. Доказано, что оксидантный стресс ингибирует активность и уменьшает продукцию ацетилхолинэстеразы в клетке, что само по себе вызывает развитие атрофического процесса в мышце. Ряд исследователей связывает большую подверженность атрофии мышечных волокон II типа при хронической АМ с более низким уровнем их эндогенной антиоксидантной защиты по сравнению с волокнами I типа, что объясняется различиями основного пути метаболизма этих двух типов волокон [18, 28]. С учетом полученных данных возможно использование в лечении хронической АМ антиоксидантов, в частности препаратов альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты.

В 2009 г. в США проведено исследование, целью которого была попытка уменьшить выраженность оксидантного стресса и степени мышечной атрофии путем обогащения рациона алкоголизованных крыс предшественником глутатиона процистеином. В результате установлено, что выраженность мышечной атрофии у крыс, получавших добавку к пище в виде процистеина, меньше, чем у крыс, получавших только алкоголь. Кроме того, процистеин стимулировал экспрессию анаболических факторов, таких как IGFI, цилиарный нейротрофический фактор роста, кардиотропин 1 [30]. Полученные данные открывают новые возможности для применения предшественников глутатиона (процистеина, N-ацетилцистеина, S-аденозилметионина) в лечении хронической АМ.

Уменьшение концентрации витамина D в сыворотке крови у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией также может иметь значение в развитии АМ [31]. Однако конкретные механизмы действия витамина D в случаях хронической АМ и, следовательно, возмож-

ность применения его в терапевтических целях остаются неясными.

Установлено, что при хронической алкогольной интоксикации наблюдается уменьшение количества мио ядер, на матрице ДНК которых синтезируется мРНК, содержащая информацию о структуре синтезируемых белковых молекул [18, 19, 32]. Увеличение числа мио ядер возможно только на фоне пролиферации клеток-миосателлитов — одноядерных клеток, которые прилегают к мышечным волокнам и до определенного момента остаются неактивными. Активация таких покоящихся стволовых клеток, их дифференцировка в миообласты, пролиферация с последующим слиянием с мышечным волокном и увеличением его ядерного пула рассматриваются как возможный механизм увеличения интенсивности синтеза белка. В ряде исследований выявлено не только уменьшение количества клеток-миосателлитов у больных с признаками атрофии мышечных волокон, но и нарушение процессов их дифференцировки в миообласты и слияния с мышечным волокном, что приводит к уменьшению регенераторного потенциала мышечного волокна под воздействием хронической алкогольной интоксикации. Кроме того, доказано уменьшение под влиянием алкоголя экспрессии мышечно-специфических транскрипционных факторов, таких как миогенин, MyoD, MRF4, и усиление активности Notch-сигнального пути, который ингибирует дифференцировку клеток-миосателлитов [18, 19, 32]. М.А. Агуа и соавт. [33] установили, что использование ингибиторов Notch-сигнального пути, в частности ингибитора гамма-секретазы, уменьшает выраженность нарушений дифференцировки клеток-миосателлитов и морфологических изменений в миофибриллах, вызванных действием алкоголя, что в дальнейшем также может быть использовано в терапевтических целях.

Несомненный интерес представляет исследование А.М. Ruznak и соавт. [34], в котором были выявлены уменьшение синтеза белка и усиление процессов протеолиза в икроножной мышце крыс при продолжительной инфузии алкоголя в желудочковую систему головного мозга при отсутствии алкоголя в системном кровотоке. Полученные результаты позволяют предположить наличие ранее не известного механизма развития мышечной атрофии при хроническом алкоголизме, опосредуемого ЦНС.

В настоящее время основу лечения хронической АМ составляет отказ от алкоголя. Обсуждается возможный терапевтический эффект антиоксидантов, лейцин-содержащих аминокислотных смесей, предшественников глутатиона. Однако патогенез хронической АМ изучен недостаточно. Дальнейшие клинические и экспериментальные исследования механизмов развития атрофического процесса в скелетных мышцах при хронической алкогольной интоксикации позволят разработать новые патогенетически обоснованные методы лечения.

Таким образом, алкогольная болезнь и ее наиболее частые проявления — алкогольная ПНП и АМ — представляют собой значительную социальную и медицинскую проблему ввиду высокой распространенности, в том числе у лиц молодого возраста, и существенного ухудшения качества жизни пациентов. Особую актуальность в последние годы приобретает изучение роли гендерного фактора в развитии нервно-мышечных нарушений на фоне хронической алкогольной интоксикации.

1. www.who.int// Global status report on alcohol and health 2014.
2. Пауков ВС, Беляева НЮ, Воронина ТМ. Алкоголизм и алкогольная болезнь. Терапевтический архив. 2001;73(2):65–7. [Paukov VS, Belyaeva NYu, Voronina TM. Alcoholism and alcoholic disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2001;73(2):65–7. (In Russ.)].
3. Ангельчева ОИ, Зиновьева ОЕ, Яхно НН. Нервно-мышечные нарушения при хроническом алкоголизме. Учебное пособие. Москва: МЕДпресс-Информ; 2009. 70 с. [Angel'cheva OI, Zinov'eva OE, Yakhno NN. *Nervno-myshechnye narusheniya pri khronicheskom alkogolizme. Uchebnoe posobie* [Neuromuscular disorders in chronic alcoholism. Tutorial]. Moscow: MEDpress-Inform; 2009. 70 p.]
4. Зиновьева ОЕ, Шенкман БС. Алкогольная миопатия. Неврологический журнал. 2007;(5):4–8. [Zinov'eva OE, Shenkman BS. Alcoholic myopathy. *Neurologicheskii zhurnal*. 2007;(5):4–8. (In Russ.)].
5. Hillbom M, Wennberg A. Prognosis of alcoholic peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984 Jul;47(7):699–703.
6. Левин ОС. Полинейропатии. Клиническое руководство. Москва: Медицинское информационное агентство; 2005. 496 с. [Levin OS. *Polineuropatii. Klinicheskoe rukovodstvo* [Polyneuropathy. Clinical guidelines]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2005. 496 p.]
7. Guru SC, Shetty KT, Shankar SK. Effect of chronic ethanol ingestion on phosphate content of neurofilament proteins and neurofilament associated protein phosphatase in rat spinal cord. *Neurochem Res*. 1991 Nov;16(11):1193–7.
8. Строков ИА, Алексеев ВВ, Айзенберг ИВ, Володина АВ. Острая алкогольная полинейропатия. Неврологический журнал. 2004;9(1):45–50. [Strokov IA, Alekseev VV, Aizenberg IV, Volodina AV. Acute alcoholic polyneuropathy. *Neurologicheskii zhurnal*. 2004;9(1):45–50. (In Russ.)].
9. Vittadini G, Buonocore M, Colli G, et al. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol Alcohol*. 2001 Sep-Oct;36(5):393–400.
10. Kucera P, Balaz M, Varsik P, Kurca E. Pathogenesis of alcoholic neuropathy. *Bratisl Lek Listy*. 2002;103(1):26–9.
11. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: Possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Mar;73(3):348–62. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04111.x.
12. Windebank AJ. Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism. In: *Periferal Neuropathy*. 3rd ed. Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, editors. Philadelphia: WB Saunders Co; 1993. P. 1310–21.
13. Ходулев ВИ, Нечипуренко НИ, Марченко СВ. Электронейромиографическая характеристика алкогольной полинейропатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999;(12):47–9. [Khodulev VI, Nechipurenko NI, Marchenko SV. EMG characteristics of alcoholic polyneuropathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1999;(12):47–9. (In Russ.)].
14. Behse F, Buchthal F. Alcoholic neuropathy: clinical, electrophysiological, and biopsy findings. *Ann Neurol*. 1977; 2:95–110.
15. Blackstock E, Rushworth G, Gath D. Electrophysiological studies in alcoholism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972 Jun;35(3):326–34.
16. Казанцева ЮВ, Зиновьева ОЕ. Алкогольная полинейропатия: патогенез, клиника, лечение. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012;(1):26–30. [Kazantseva YuV, Zinov'eva OE. Alcoholic polyneuropathy: pathogenesis, clinic, treatment. *Effective pharmacotherapy. Nevrologiya i psikiatriya*. 2012;(1):26–30. (In Russ.)].
17. Preedy VR, Crabb DW, Farres J, et al. Alcoholic myopathy and acetaldehyde. *Novartis Found Symp*. 2007;285:158–77; discussion 177–82, 198–9.
18. Preedy VR, Adachi J, Ueno Y, et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur J Neurol*. 2001 Nov;8(6):677–87.
19. Sharma SC, Ray RC, Banerjee AK, Lakshmanan C. Chronic muscle wasting in alcoholics – a histochemical and biochemical study. *Indian J Pathol Microbiol*. 1990 Jul;33(3):244–9.
20. Mantle D, Falkous G, Peters TJ, Preedy VR. Effect of ethanol and acetaldehyde on intracellular protease activities in human liver, brain and muscle tissues in vitro. *Clin Chim Acta*. 1999 Mar;281(1–2):101–8.
21. Showalter CJ, Engel AG. Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis. *Muscle Nerve*. 1997 Mar;20(3):316–22.
22. Hunter RJ, Neagoe C, Jarvelainen HA, et al. Alcohol affects the skeletal muscle proteins, titin and nebulin in male and female rats. *J Nutr*. 2003 Apr;133(4):1154–7.
23. Lang CH, Frost RA. 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. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002 May;5(3):271–9.
24. Nguyen VA, Le T, Tong M, et al. Insulin/IGF signaling in experimental alcohol-related myopathy. *Nutrients*. 2012 Aug;4(8):1058–75. Epub 2012 Aug 20.
25. Lang CH, Pruznak AM, Nystrom GJ, Vary TC. Alcohol-induced decrease in muscle protein synthesis associated with increased binding of mTOR and raptor: Comparable effects in young and mature rats. *Nutr Metab (Lond)*. 2009 Jan 20;6:4. doi: 10.1186/1743-7075-6-4.
26. Lang CH, Pruznak AM, Deshpande N, et al. Alcohol intoxication impairs phosphorylation of S6K1 and S6 in skeletal muscle independently of ethanol metabolism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 Nov;28(11):1758–67.
27. Lang CH, Frost RA, Deshpande N, et al. Alcohol impairs leucine-mediated phosphorylation of 4E-BP1, S6K1, eIF4G, and mTOR in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Dec;285(6):E1205–15. Epub 2003 Aug 26.
28. Gonzalez-Reimers E, Santolaria-Fernandez F, Martin-Gonzalez MC, et al. Alcoholism: a systemic proinflammatory condition. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 28;20(40):14660–71. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14660.
29. Zhang EE, Liu Y, Dentin R, et al. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med*. 2010 Oct;16(10):1152–6. doi: 10.1038/nm.2214. Epub 2010 Sep 19.
30. Otis JS, Guidot DM. Procysteine stimulates expression of key anabolic factors and reduces plantaris atrophy in alcohol-fed rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Aug;33(8):1450–9. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.00975.x. Epub 2009 May 4.
31. Wijnia JW, Wielders JP, Lips P, et al. Is vitamin D deficiency a confounder in alcoholic skeletal muscle myopathy? *Alcohol Clin Exp Res*. 2013 Jan;37 Suppl 1:E209–15. doi: 10.1111/j.1530-0277.2012.01902.x. Epub 2012 Dec 14.
32. Sacanella E, Fernandez-Sola J, Cofan M, et al. Chronic alcoholic myopathy: diagnostic clues and relationship with other ethanol-related diseases. *QJM*. 1995 Nov;88(11):811–7.
33. Arya MA, Tai AK, Wooten EC, et al. Notch pathway activation contributes to inhibition of C2C12 myoblast differentiation by ethanol. *PLoS One*. 2013 Aug 20;8(8):e71632. doi: 10.1371/journal.pone.0071632. eCollection 2013.
34. Pruznak AM, Nystrom J, Lang CH. Direct Central Nervous System Effect of Alcohol Alters Synthesis and Degradation of Skeletal Muscle Protein. *Alcohol Alcohol*. 2013 Mar-Apr;48(2):138–45. doi: 10.1093/alcalc/ags113. Epub 2012 Oct 18.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.