

Вопросы диагностики и патогенеза хронической алкогольной миопатии

Ю.В. Казанцева¹, О.Е. Зиновьева¹, Б.С. Шенкман², Н.С. Щеглова¹, Е.А. Лысенко²

¹ Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова;

² ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

Контакты: Ольга Евгеньевна Зиновьева zinovyevaolga@yandex.ru

Поражение периферического нервно-мышечного аппарата — частое осложнение хронической алкогольной интоксикации. Наименее изучено в настоящее время поражение скелетных мышц алкогольного генеза. В ходе настоящего исследования проведено комплексное клиническое, нейрофизиологическое, морфологическое обследование 42 пациентов с хронической алкогольной интоксикацией. Всем пациентам проводилась биопсия скелетной мышцы с последующей морфометрией мышечных волокон. Отмечались как селективная атрофия мышечных волокон 2-го типа, так и диффузные атрофические изменения мышечных волокон 1-го и 2-го типов. 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: алкоголизм, миопатия, биопсия мышц, электромиография, синтез белка, инсулиноподобный фактор роста 1, электрофорез белков, атрофия волокон 2-го типа, морфометрия мышц

The diagnosis and pathogenesis of chronic alcoholic myopathy

Yu. V. Kazantseva¹, O. E. Zinovyeva¹, B. S. Shenkman², N. S. Shcheglova¹, E. A. Lysenko²

¹Department of Nervous System Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University;

²Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow

Peripheral neuromuscular apparatus lesion is a common complication of chronic alcohol intoxication. Alcohol-induced skeletal muscle disease is least studied now. A comprehensive clinical, neurophysiological, and morphological examination was made in 42 patients with chronic alcohol intoxication during this study. All the patients underwent skeletal muscle biopsy followed by muscle fiber morphometry. There was both selective type 2 muscle fiber atrophy and diffuse types 1 and 2 muscle fiber atrophic changes. The clinical manifestations of skeletal muscle disease corresponded to the degree of an atrophic process. There was impairment in the main components of protein synthesis at both intracellular and systemic regulation levels.

Key words: alcoholism, myopathy, muscle biopsy, electromyography, protein synthesis, insulin-like growth factor 1, protein electrophoresis, atrophy 2 type, muscle morphometry

Хроническая алкогольная миопатия (ХАМ) является одним из частых проявлений алкогольной болезни и, по данным ряда авторов, встречается у пациентов с хронической этаноловой интоксикацией в 40–60 % случаев [1, 2]. Клинические симптомы 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.

В настоящее время патогенез ХАМ остается до конца неизученным. В качестве причин возникновения данного состояния рассматриваются глубокие многоуровневые нарушения ростовых и синтетических процессов в мышцах [3–5]. Определяющим механизмом их развития, вероятно, является снижение синтеза белка в мышечных волокнах. К регуляторам синтеза белка в мышце относят инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) и его основной связывающий белок [6, 7]. ИФР-1 — важный систем-

ный регулятор анаболических процессов в мышце. Еще одним маркером белкового синтеза с альтернативным путем передачи сигнала от ИФР-1 является киназа P90 RSK. Этот фермент может функционировать как в ядре клетки, активируя факторы транскрипции, так и в цитоплазме клетки, стимулируя синтез белка [8].

Цель исследования — изучение клинических, биохимических, нейрофизиологических и морфологических характеристик алкогольной миопатии, а также механизмов ее развития.

Материалы и методы

Обследовано 42 пациента (30 мужчин и 12 женщин) с длительной алкогольной интоксикацией в возрасте от 29 до 69 лет. Средний возраст составил $45,9 \pm 1,5$ года; средняя толерантность к алкоголю — $184,5 \pm 12,2$ мл этанола, минимальная — 50 мл, максимальная — 400 мл. Длительность приема алкоголя варьировала от 4 до 38 лет, средняя длительность составила $16,6 \pm 1,5$ года.

Критериями включения пациентов в исследование служили: возраст от 20 до 70 лет, длительность регулярного приема алкоголя не менее 3 лет в количестве не менее 100 мл этанола в сутки или наличие диагноза хронического алкоголизма. Критерии исключения: 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).

Основными жалобами пациентов были слабость в проксимальных отделах ног и чувство онемения в стопах и голени. В частности, 18 (42,9 %) обследованных жаловались на слабость в ногах (преимущественно в мышцах бедер и тазового пояса) и связанные с ней затруднения при ходьбе по лестнице, вставании из положения сидя, 7 были вынуждены пользоваться средствами дополнительной опоры. У 30 (71,4 %) больных отмечалось чувство онемения в дистальных отделах ног, сопровождавшееся ощущениями «ползания мурашек», покалываниями различной степени интенсивности, усиливающимися в ночное время. При клиническом осмотре мышечная слабость в виде нижнего вялого проксимального пареза разной степени выраженности определялась у 20 (47,6 %) пациентов, у 8 из них он сочетался с дистальным парезом. У 33 (78,6 %) больных выявлялся полиневропатический тип расстройств чувствительности. Практически у всех больных отмечались вегетативные реакции в виде дистального гипергидроза и изменения окраски кожных покровов.

Лабораторные исследования включали биохимический анализ крови (билирубин, общий белок, холестерин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ -глутамилтрансфераза (γ -ГТ), щелочная фосфатаза, креатинфосфокиназа (КФК), глюкоза), исследование содержания в крови ИФР-1 методом иммуноферментного анализа.

Методом игольчатой миографии исследовались латеральная головка четырехглавой мышцы бедра и передняя большеберцовая мышца с определением параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) и оценкой спонтанной активности. В каждой мышце регистрировалось не менее 20 ПДЕ. Определялись средняя длительность и амплитуда ПДЕ, количество полифазных и псевдополифазных ПДЕ (в %).

Всем больным была проведена открытая биопсия мышцы бедра (латеральная головка четырехглавой мышцы бедра) с последующим морфологическим, гистохимическим и биохимическим исследованием биоптатов. С помощью морфометрии измеряли площади поперечного сечения волокон I (медленные с аэробным типом метаболизма) и II типов (быстрые гликолитические и окислительно-гликолитические

волокна). Выявление «медленных» и «быстрых» волокон исследуемой мышцы проводилось по методике двойного мечения с помощью моноклональных антител против быстрых или медленных изоформ тяжелых цепей миозина на поперечных срезах замороженной ткани. При морфометрическом исследовании анализировали не менее 100 мышечных волокон. Полученные результаты оценивались в сравнении с морфометрическими показателями здоровых добровольцев. Средняя площадь поперечного сечения волокон I типа $4850 \pm 1286 \text{ мкм}^2$, II типа — $5168 \pm 1324 \text{ мкм}^2$ для мужчин и $4100 \pm 900 \text{ мкм}^2$ и $3900 \pm 590 \text{ мкм}^2$ для женщин соответственно. Уменьшение площади поперечного сечения мышечных волокон II типа менее 4000 мкм^2 у мужчин и менее 3000 мкм^2 у женщин считалось критерием включения пациентов в группу с морфологически подтвержденной атрофией скелетной мышцы. Наличие в биоптате мышечного волокна зон некроза и/или воспалительной инфильтрации служило критерием исключения пациента из исследования.

Методом электрофореза и вестерн-блоттинга оценивались уровень экспрессии и уровень фосфорилирования основных сигнальных молекул белкового синтеза — рибосомальных киназ P70 S6K и P90 RSK.

Для контроля результатов морфологического, иммуногистохимического (ИГХ) и биохимического исследований была набрана контрольная группа, состоящая из 10 здоровых добровольцев — 5 мужчин и 5 женщин в возрасте от 32 до 49 лет, средний возраст составил $39,0 \pm 2,4$ года. Всем добровольцам проводилось обследование, включавшее клинический осмотр, биохимический анализ крови, определение ИФР-1 в плазме крови, инцизионная биопсия латеральной головки четырехглавой мышцы бедра с последующим морфологическим, ИГХ- и биохимическим исследованием.

Результаты и обсуждение

На основании полученных при морфометрии данных все пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу вошли пациенты с морфологически подтвержденной атрофией мышечных волокон. Группу сравнения составили пациенты без морфологически подтвержденной атрофии мышечных волокон. Следует отметить, что все женщины, участвовавшие в исследовании, вошли в группу с морфологически подтвержденной атрофией мышечных волокон.

При сравнении обеих групп установлено, что пациенты группы сравнения были моложе и имели меньшую длительность алкогольного анамнеза (табл. 1).

Достоверных различий по объему потребляемого алкоголя между группами не получено. Оценка жалоб пациентов показала, что 50 % из основной группы жаловались на слабость в проксимальных отделах ног в отличие от группы сравнения, в которой таких жалоб не предъявлял никто. Анализ клинических проявлений

показал, что в основной группе часто встречались характерные проявления ХАМ, такие как слабость в мышцах тазового и/или плечевого пояса (55,6 %), гипотрофии мышц конечностей (27,8 %). Полиневропатический синдром в виде хронической дистальной преимущественно сенсорной полиневропатии выявлялся у большинства пациентов как основной группы (80,6 %), так и группы сравнения (66,7 %).

С целью анализа выраженности атрофического процесса были выделены 2 подгруппы: 1-ю составили 20 пациентов с атрофией только мышечных волокон II типа (1А), 2-ю — 16 пациентов с атрофией волокон как I, так и II типов. Обращает внимание, что у обследованных больных атрофия обоих типов мышечных волокон встречается чаще, чем по данным литературы, что, вероятно, связано с тяжелым стационарным контингентом пациентов и длительным алкогольным анамнезом [2].

Сравнительный анализ показал, что подгруппы были сопоставимы по возрасту и объему потребления этанола в сутки (табл. 2).

Достоверным было различие по длительности алкогольного анамнеза: большим он был у пациентов с морфологически подтвержденной атрофией волокон как I, так и II типов (подгруппа 1Б). Обращало внимание, что более значительный и распространенный двигательный дефект отмечался также в этой подгруппе. В целом клинические проявления поражения скелетных мышц у пациентов с ХАМ соответствовали выраженности атрофического процесса в них.

При анализе морфологических данных выявлена зависимость атрофического процесса от длительности алкогольного анамнеза ($R = 0,398$, $p < 0,05$). Более

длительному периоду употребления алкоголя соответствовали наиболее выраженные атрофические изменения скелетных мышц. Так, в группе больных без морфологически подтвержденной атрофии мышечных волокон длительность алкогольного анамнеза составила $9,6 \pm 1,6$ года; в подгруппе 1А — $14,6 \pm 2,0$ года; в подгруппе 1Б — $21,3 \pm 2,6$ года. Полученные результаты подтверждают данные литературы, указывающие на прогрессирующий характер течения ХАМ [9].

При проведении игольчатой электромиографии (ЭМГ) во всех исследованных мышцах выявлено уменьшение средней длительности ПДЕ в сочетании с увеличением их средней и максимальной амплитуды, а также числа полифазных и псевдополифазных ПДЕ. Классический миопатический паттерн отсутствовал. При сравнительной оценке показателей ЭМГ в группах пациентов с морфологически подтвержденной атрофией мышечных волокон и без атрофии не выявлено достоверных различий ни по одному из ЭМГ-показателей. Таким образом, данный диагностический метод не является информативным в диагностике ХАМ.

При оценке результатов биохимического анализа крови у всех обследованных пациентов выявлено увеличение уровня γ -ГТ 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, что согласуется с данными других исследований, посвященных механизмам развития ХАМ [10].

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. «Золотым стандартом» в диагностике ХАМ считается проведение биопсии проксимальных скелетных мышц с ИГХ- и морфометрическим исследованием, при котором проводят типирование различных изоформ тяжелых цепей миозина мышечных волокон с последующей оценкой площади их поперечного сечения [10, 11].

В ходе исследования предпринята попытка изучения патогенетических механизмов развития атрофического процесса в скелетных мышцах при ХАМ. Оценка основных звеньев регуляции синтеза белка в скелетной мышце выявила нарушения на различных уровнях.

Исследование концентрации ИФР-1 в плазме крови показало ее уменьшение в основной группе в отличие от групп сравнения и контроля. Данные, свидетельствующие о снижении уровня ИФР-1 у пациентов, согласуются с результатами, полученными в экспериментальных исследованиях на животных [12].

Определение общего количества рибосомальных киназ P70 S6K и P90 RSK, как наиболее значимых внутриклеточных звеньев белкового синтеза, выявило

Таблица 1. Общая характеристика пациентов исследуемых групп

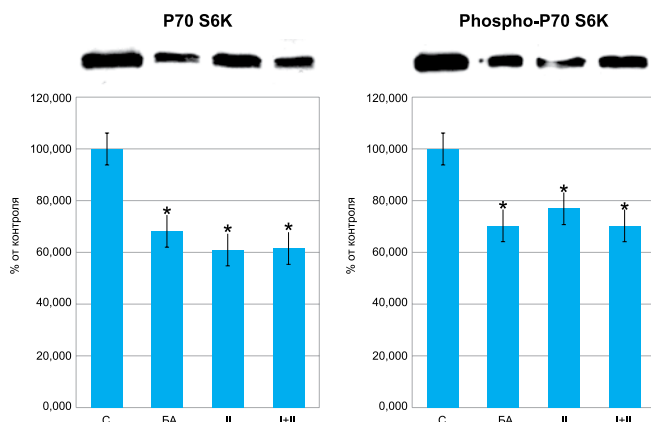
Показатель	Основная группа, $n = 36$	Группа сравнения, $n = 6$
Средний возраст, лет ($M \pm m$)	$46,7 \pm 1,6$	$41,2 \pm 1,8^*$
Мужчины / женщины, %	67 / 33	100 / 0
Толерантность к алкоголю, мл этанола ($M \pm m$)	$181,9 \pm 11,1$	$200,0 \pm 57,7$
Длительность приема алкоголя, лет ($M \pm m$)	$17,5 \pm 1,7$	$9,6 \pm 1,6^*$

* $p \leq 0,05$ при сравнении групп.

Таблица 2. Общая характеристика подгрупп основной группы

Показатель	1А, $n = 20$	1Б, $n = 16$
Средний возраст, лет ($M \pm m$)	$44,1 \pm 2,3$	$49,9 \pm 2,1$
Мужчины / женщины, %	60 / 40	75 / 25
Толерантность к алкоголю, мл этанола ($M \pm m$)	$188,5 \pm 15,9$	$173,8 \pm 15,6$
Длительность приема алкоголя, лет ($M \pm m$)	$14,6 \pm 2,0$	$21,3 \pm 2,6^*$

* $p \leq 0,05$ при сравнении групп.



* $p < 0,05$.

Уровень экспрессии и фосфорилирования рибосомальной киназы P70 S6K: P70 – уровень экспрессии; P-P70 – уровень фосфорилирования; C – контрольная группа; БА – пациенты без морфологически подтвержденной атрофии мышечных волокон (группа сравнения); II – пациенты с атрофией только волокон II типа (подгруппа 1А); I+II (подгруппа 1Б) – пациенты с атрофией волокон как I, так и II типов

снижение их экспрессии и фосфорилирования по сравнению с группой контроля. Особого внимания заслуживает тот факт, что снижение этих показателей отмечалось и в группе сравнения (см. рисунок) [13].

Таким образом, установлено, что нарушение регуляции белкового синтеза опережает развитие морфологи-

ческих проявлений атрофического процесса в скелетной мышце при хронической алкогольной интоксикации.

Выводы

- Хроническая алкогольная миопатия имеет прогрессирующее течение, выраженность атрофического процесса зависит от длительности злоупотребления этанолом.

- Морфологическую основу ХАМ составляет как изолированная атрофия мышечных волокон II типа, так и мышечных волокон I и II типов;

- В группе пациентов без атрофии мышечных волокон клинические симптомы ХАМ отсутствовали. Выраженность клинических проявлений ХАМ соответствовала степени выраженности атрофического процесса.

- Выявленное снижение ИФР-1 в плазме крови, вероятно, указывает на нарушение системных механизмов регуляции белкового синтеза при длительной алкогольной интоксикации.

- Обнаружено уменьшение общего содержания основных рибосомальных киназ P70 и P90, а также снижение уровня их фосфорилирования, что является ранним биохимическим маркером атрофического процесса в скелетных мышцах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зинovieva O.E., Shenkman B.S. Алкогольная миопатия. Неврол журн 2007;12(5):4–8.
2. Preedy V.R., Ohlendieck K., Adachi J., Koll M. et al. The importance of alcohol-induced muscle disease. J Muscle Res Cell Motil 2003;24(1):55–63.
3. Reilly M.E., Preedy V.R., Peters T.J. Investigations into the toxic effects of alcohol on skeletal muscle. Adverse Drug React Toxicol Rev 1995;14:117–50.
4. Ronis M.J., Wands J.R., Badger T.M. et al. Alcohol-induced disruption of endocrine signaling. Alcohol Clin Exp Res 2007;31(8):1269–85.
5. Wassif W.S., Preedy V.R., Summers B., Duane P. et al. The relationship between muscle fiber atrophy factor, plasma carnosisinase activities and muscle RNA and protein composition in chronic alcoholic myopathy. Alcohol 1993;28:325–31.
6. Butler A.A., LeRoith D. Control of growth by somatotropic axis growth hormone and insulin-like growth factors have related and independent roles. Ann Rev Physiol 2001;63:141–64.
7. Firth S.M., Baxter R.C. Cellular actions of the insulin-like growth factor bindings proteins. Endocrine rev 2002;23:824–54.
8. Lang C.H., Frost R.A., Summer A.D., Vary T.C. Molecular mechanisms responsible for alcohol-induced myopathy in skeletal muscle and heart (review). Int J Biochem Cell Biol 2005;37(4):2180–95.
9. 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.
10. Preedy V.R., Adachi J., Ueno Y., Ahmed S. et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. Eur J Neurology 2001;8:677–87.
11. Walsh R.J., Amato A.A. Toxic myopathies. Neurol Clin 2005;23(2):397–428.
12. Lang C.H., Frost R.A., Summer A.D., Vary T.C. Molecular mechanisms responsible for alcohol-induced myopathy in skeletal muscle and heart (review). Int J Biochem Cell Biol 2005;37(4):2180–95.
13. Казанцева Ю.В. Патогенетические механизмы хронической алкогольной миопатии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.