

АЛКОГОЛЬ-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ

Щеглова Н.С.¹, Зиновьева О.Е.¹, Шенкман Б.С.²

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²ФГБУ ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Резюме

В России сохраняется высокий уровень потребления алкогольных напитков среди женщин в дозах, представляющих высокий риск развития алкогольной болезни, проявляющейся, в частности, поражением скелетных мышц.

Цель исследования. Анализ клинических, биохимических, нейрофизиологических, а также морфометрических и иммуногистохимических особенностей алкоголь-индуцированного поражения скелетных мышц у женщин с хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ).

Материал и методы. Проведено клиничко-лабораторное обследование 30 женщин в возрасте от 20 до 60 лет с ХАИ, включавшее определение креатинфосфокиназы (КФК) и инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I) в плазме крови, стимуляционную и игольчатую электромиографию (ЭМГ), а также морфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов четырехглавой мышцы бедра.

Результаты. Миопатический синдром в виде проксимального пара- или тетрапареза отмечался у 73,3% обследованных женщин в сочетании со снижением IGF-I при нормальных значениях КФК в плазме крови. Результаты ЭМГ указывали на отсутствие изменений параметров потенциалов двигательных единиц, характерных для первично-мышечного поражения, а также нарушений проводимости по бедренному нерву. Морфометрическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов скелетной мышцы показали уменьшение площади поперечного сечения мышечных волокон I и II типов без признаков некроза мышечной ткани.

Заключение. Хроническая алкогольная миопатия является частым проявлением алкогольной болезни у женщин с ХАИ. Выраженность атрофического процесса в скелетных мышцах сопоставима со степенью проксимального пареза. В качестве патогенетических механизмов атрофического процесса в мышцах при хронической алкогольной миопатии у женщин рассматриваются нарушения системного белкового синтеза и ускорение процессов апоптоза.

Ключевые слова: алкогольная интоксикация; женский пол; гендерные отличия; алкоголь-индуцированное поражение мышц; биопсия скелетной мышцы; морфометрическое и иммуногистохимическое исследование.

Для цитирования: Щеглова Н.С., Зиновьева О.Е., Шенкман Б.С. Алкоголь-индуцированное поражение скелетных мышц у женщин с хронической алкогольной интоксикацией. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(4):23–30. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-4-23-30

Для корреспонденции: Щеглова Надежда Сергеевна, e-mail: nadegdanetrolog@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Щеглова Н.С., <https://orcid.org/0000-0002-5611-4950>

Зиновьева О.Е., <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>

Шенкман Б.С., <https://orcid.org/0000-0002-2888-8502>

ALCOHOL-INDUCED DAMAGE TO SKELETAL MUSCLES IN WOMEN WITH CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

Shcheglova N.S.¹, Zinovyeva O.E.¹, Shenkman B.S.²

¹I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Moscow, Russia

²Institute of Medical and Biological Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

In Russia, there is a high level of alcohol consumption among women in doses that represent a high risk of developing alcoholic diseases, manifested, in particular, by damage to skeletal muscles.

The purpose of the study. Analysis of clinical, biochemical, neurophysiological, as well as morphometric and immunohistochemical features of alcoholic skeletal muscle damage in women with chronic alcohol intoxication.

Material and methods. A clinical and laboratory examination of 30 women aged 20 to 60 years with chronic alcohol intoxication was performed, which included the determination of creatine phosphokinase (CPK) and insulin-like growth factor I (IGF-I) in blood plasma, stimulation and needle electromyography (EMG), as well as morphological and immunohistochemical examination of biopsies of the quadriceps femoris.

Results. Myopathic syndrome in the form of proximal para- or tetraparesis was observed in 73.3% of the examined women in combination with a decrease in IGF-I at normal values of CPK in blood plasma. The EMG results indicated the absence of changes in the parameters of the potentials of motor units, characteristic of primary muscular lesions, and of conduction disturbances along the femoral nerve. Morphometric and immunohistochemical studies of skeletal muscle biopsies showed a decrease in the cross-sectional area of muscle fibers of types I and II without signs of muscle tissue necrosis.

Conclusion. *Chronic alcoholic myopathy is a common manifestation of alcoholic disease in women with long-term alcohol intoxication. The severity of the atrophic process in the skeletal muscle is comparable to the degree of proximal paresis. Violations of systemic protein synthesis and acceleration of apoptosis are considered as pathogenetic mechanisms of the atrophic process in the muscles in chronic alcoholic myopathy in women.*

Key words: alcohol intoxication; female sex; gender differences; alcohol-induced muscle damage; alcoholic myopathy; skeletal muscle biopsy; morphometric and immunohistochemical study.

For citation: Shcheglova N.S., Zinovyeva O.E., Shenkman B.S. Alcohol-induced damage to skeletal muscles in women with chronic alcohol intoxication. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2021;26(4):23–30. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-4-23-30

For correspondence: Shcheglova N.S., e-mail: nadegdanevrolog@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Shcheglova N.S., <https://orcid.org/0000-0002-5611-4950>

Zinovyeva O.E., <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>

Shenkman B.S., <https://orcid.org/0000-0002-2888-8502>

Received 11.02.2021

Accepted 14.04.2021

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; КФК — креатинфосфокиназа; МВ — мышечное волокно; МНС I и II — изоформы тяжелых цепей миозина; ПДЕ — потенциалы двигательных единиц; ППС — площадь поперечного сечения; ХАИ — хроническая алкогольная интоксикация; ЭМГ — электромиография; IGF-I — инсулиноподобный фактор роста I.

Введение. Россия занимает 16-е место в рейтинге ВОЗ по употреблению алкоголя среди лиц старше 15 лет [1]. Хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) лежит в основе развития алкогольной болезни, рассматриваемой как совокупность психических, неврологических и висцеральных расстройств, развивающихся вследствие злоупотребления алкоголем [2]. Согласно критериям ВОЗ (WHO. International Guide for Monitoring alcohol consumption and related harm, 2000) различают три уровня риска развития алкогольной болезни в зависимости от дозы употребляемого алкоголя. Установлено, что количество доз алкоголя, определяющее риск поражения органов и систем, имеет гендерные особенности. Для женщин еженедельная доза менее 14 единиц алкоголя соответствует низкому риску, 14–28 единиц — среднему, а более 28 единиц — высокому [3]. Для мужчин эти показатели несколько выше. Существуют гендерные различия заболеваемости и смертности, связанные с употреблением алкоголя.

Поражение скелетных мышц является одним из частых проявлений алкогольной болезни и встречается у пациентов с хронической этаноловой интоксикацией в 40–60% случаев [4]. Алкогольная миопатия развивается независимо от других осложнений алкогольной болезни, а ее клинические проявления в виде нижнего проксимального пареза в сочетании с гипотрофией мышц бедер приводят к нарушению ходьбы и последующей инвалидизации пациентов [5]. Несмотря на высокую распространенность, патогенез алкоголь-индуцированного поражения

скелетных мышц на фоне ХАИ изучен недостаточно. В качестве причин возникновения данного состояния рассматриваются нарушения ростовых и синтетических процессов в мышцах [6].

Большинство клинических исследований ранее было проведено с участием мужского или смешанного контингента пациентов с ХАИ, что делает актуальным данное исследование.

Цель исследования: анализ клинических, биохимических, электромиографических, морфометрических и иммуногистохимических особенностей алкоголь-индуцированного поражения скелетных мышц у женщин с ХАИ.

Материал и методы. В исследование включены 30 женщин. **Критерии включения:** возраст от 20 до 60 лет, длительность регулярного приема алкоголя не менее 3 лет, употребление в дозе не менее 4 ЕД¹ в сутки или не менее 14 ЕД в неделю. Пациентки с наркотической или лекарственной зависимостью, страдающие другими заболеваниями (сахарный диабет, патология щитовидной железы, онкологические заболевания и т.д.), приводящими к поражению периферических нервов и скелетных мышц, а также лица с инфекционными заболеваниями (ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты) в исследование не включались. Обязательным условием участия пациенток и здоровых женщин из контрольной группы в исследовании было подписание добровольного информированного согласия, одобренного этическим комитетом.

В исследуемую группу вошли женщины в возрасте от 31 до 59 лет (средний возраст $47,6 \pm 1,3$ года). Длительность злоупотребления алкоголем варьировала от 3 до 16 лет (средняя длительность $7,5 \pm 0,6$ года). Средняя ежедневная доза алкоголя в сутки в группе составила $17,5 \pm 1,0$ ЕД, еженедельная — $122,4 \pm 6,8$ ЕД.

Контрольную группу составили 15 здоровых женщин-добровольцев, отрицающих факт

¹ 1 единица алкоголя — 8 г или 10 мл 96% этилового спирта.

злоупотребления спиртными напитками, не имеющих в анамнезе лекарственной и наркотической зависимости, с отсутствием острых и/или хронических заболеваний, признаков поражения периферических нервов и мышц. Средний возраст в контрольной группе был сопоставим с аналогичным параметром в исследуемой группе и составил $46,1 \pm 2,1$ года (от 28 до 59 лет). 5 добровольцам из контрольной группы дополнительно производилась биопсия латеральной головки четырехглавой мышцы бедра с последующим морфологическим, морфометрическим и иммуногистохимическим исследованием.

Всем пациенткам проводился клинический неврологический осмотр.

Лабораторные исследования включали: общий клинический анализ мочи, общий клинический и биохимический анализ крови (с оценкой уровня общего белка, общей фракции билирубина, холестерина, печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы — АЛТ, аспартатаминотрансферазы — АСТ), гамма-глутамилтрансферазы — ГГТ, креатинфосфокиназы — КФК, глюкозы). Также методом иммуноферментного анализа оценивалось содержание инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I) в плазме крови.

Электромиографическое обследование пациентов проводилось на 4-канальном миографе фирмы МБН (Россия) и включало стимуляционную и игольчатую электромиографию (ЭМГ). Методом стимуляционной ЭМГ оценивалась функция моторных волокон бедренных нервов. Методом игольчатой ЭМГ исследовалась латеральная головка четырехглавой мышцы бедра.

Образцы мышечной ткани получали путем открытой биопсии из латеральной головки четырехглавой мышцы бедра. С целью выявления признаков деструкции мышечных волокон, разрастания соединительной и жировой ткани, лейкоцитарной инфильтрации проводилось патоморфологическое исследование образцов мышечной ткани, окрашенных гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимический анализ мышечных срезов, окрашенных моноклональными антителами против медленных и быстрых изоформ тяжелых цепей миозина (МНС I и МНС II), включал подсчет числа мышечных волокон, экспрессирующих разные МНС (для оценки миозинового фенотипа), измерение площади поперечного сечения (ППС) мышечных волокон (МВ), а также определение коэффициента вариации МВ, который вычислялся как стандартное отклонение/средняя ППС МВ $\times 100$. Подсчитывалось количество МВ и число мио ядер в них, а затем рассчитывалось мио ядерное число — количество ядер на один поперечный срез МВ. Для идентификации мио ядер МВ контурировали антителами к субсарколеммальному белку дистрофину. Оценка миозинового фенотипа, выраженности атрофического процесса в скелетной мышце, а также определение вариабельности МВ и количества мышечных ядер проводилась на основании сравнения данных параметров пациенток с аналогичными показателями в контрольной группе.

Для статистического анализа данных применялся однофакторный дисперсионный анализ. Для получения данных описательной статистики использовался научный профессиональный статистический пакет Statistica 6.0 фирмы StatSoft.

Результаты. 73,3% женщин отмечали двигательные нарушения в виде слабости в мышцах бедер и связанные с этим трудности при спуске и подъеме по лестнице, вставании из положения сидя. 22,7% пациенток сообщали о необходимости использовать дополнительные средства опоры при ходьбе. 30% женщин жаловались на похудение мышц бедер. 40,9% пациенток отмечали также слабость в мышцах плечевого пояса, проявляющуюся затруднениями при подъеме рук вверх и работе с поднятыми руками. Ни одна из пациенток не предъявляла жалоб на боли в мышцах в покое или при движениях.

Анализ анамнестических данных и предоставленной медицинской документации позволил установить, что миопатический синдром, проявляющийся проксимальным нижним вялым парезом, развивался в среднем через $6,6 \pm 0,6$ года систематического употребления этанолсодержащих напитков в дозах, представляющих высокий риск развития осложнений. Все пациентки отрицали наличие в анамнезе эпизодов болей в мышцах, сопровождающихся изменениями цвета мочи.

При клиническом неврологическом обследовании двигательные нарушения в виде нижнего вялого проксимального пареза, сопровождающиеся гипотонией и гипотрофией мышц бедер, были выявлены у 70% пациенток. Отмечалась симметричность поражения передних и задних групп мышц бедер, а также подвздошно-поясничных мышц. В 38% случаев двигательный дефект распространялся также на мышцы плечевого пояса и проксимальные отделы рук. Пальпация мышц во всех случаях была безболезненна.

У обследованных пациенток, кроме алкоголь-индуцированного поражения скелетных мышц, выявлялись и другие проявления алкогольной болезни. Так, в 30% случаев отмечались признаки алкоголь-индуцированного поражения печени, в 53,3% диагностировались нарушения функции органов желудочно-кишечного тракта алкогольного генеза, в 13,3% — токсическая кардиомиопатия.

Анализ результатов лабораторных исследований у 53,3% пациенток выявил повышение уровня ГГТ — $184,2 \pm 40,6$ ЕД/л; контрольная группа — $19,0 \pm 3,2$ ЕД/л ($p < 0,01$).

Уровень КФК в плазме крови пациенток ($81,0 \pm 9,7$ ЕД/л) соответствовал нормальным значениям и достоверно не отличался от показателей в контрольной группе ($64,0 \pm 7,6$ ЕД/л), что указывало на отсутствие деструктивных изменений скелетных мышц.

Исследование уровня IGF-I в плазме крови пациенток с ХАИ показало достоверное его снижение — $114,2 \pm 14,2$ нг/мл, контрольная группа — $193,0 \pm 24,8$ нг/мл ($p < 0,05$).

С целью верификации уровня поражения периферического нейромоторного аппарата всем пациентам была проведена стимуляционная ЭМГ бедренных нервов, а также игольчатая ЭМГ латеральной головки четырехглавой мышцы бедра. При анализе стимуляционной ЭМГ в группе пациенток выявлялось достоверное снижение амплитуды моторного ответа в сравнении с контрольной группой — $3,3 \pm 0,4$ мВ и $5,8 \pm 0,6$ мВ ($p < 0,01$), сочетавшееся с выявляемой клинически гипотрофией мышц бедер. Обращало внимание отсутствие достоверных различий показателей дистальной латенции у пациенток в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует о сохранной функции проведения моторных волокон данного нерва. Оценка основных параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) в исследованной мышце выявила уменьшение средней длительности ПДЕ ($8,6 \pm 0,4$ мс; норма с учетом возраста — $11,0$ – $12,0$ мс) в сочетании с увеличением средней амплитуды ($1529,9 \pm 95,8$ мкВ; норма 600 – 700 мкВ) и максимальной амплитуды ($3490,6 \pm 311,3$ мкВ; норма до 1500 мкВ) при отсутствии денервационной спонтанной активности мышечных волокон и спонтанной активности двигательных единиц. Таким образом, снижение амплитуды моторного ответа при отсутствии признаков нарушения проводимости по моторным волокнам бедренного нерва и текущей денервации, наиболее вероятно, обусловлено атрофическим процессом в мышцах, что требует морфологического подтверждения.

При морфологическом исследовании биоптата мышечной ткани во всех препаратах признаки

некроза и воспалительной лейкоцитарной инфильтрации отсутствовали. В 30% биоптатов отмечались признаки фиброза в виде разрастания соединительной ткани. Наблюдалась значительная вариабельность мышечных волокон. В поле зрения объектива верифицировались как нормальные по размеру мышечные волокна, так и значительно уменьшенные (рис. 1).

Типирование мышечных волокон при иммуногистохимическом исследовании показало, что в группе пациенток с ХАИ не было признаков группировок мышечных волокон, характерных для невралного поражения. Отмечалась трансформация миозинового фенотипа, о чем свидетельствовало преобладание в процентном отношении МВ II типа. Так, соотношение мышечных волокон I и II типов составило: I тип — $38,3 \pm 1,6\%$, в контрольной группе — $49,1 \pm 2,7\%$ ($p < 0,05$); II тип — $57,1 \pm 1,4\%$, в контрольной группе — $48,6 \pm 2,6\%$ ($p < 0,05$).

Также выявлено увеличение вариабельности ППС МВ. В среднем коэффициент вариации ППС для МВ I типа составил $19,7 \pm 1,0\%$, в контрольной группе — $4,2 \pm 0,3\%$ ($p < 0,01$); для МВ II типа — $22,6 \pm 0,8\%$, в контрольной группе — $4,6 \pm 0,4\%$ ($p < 0,01$).

Анализ площади поперечного сечения (ППС) МВ показал достоверное уменьшение размеров волокон как I типа, так и II типа, однако атрофический процесс был более выражен в МВ II типа. Средняя ППС мышечных волокон I типа в группе пациенток составила $3397,6 \pm 118,5$ мкм², в контрольной группе — $4975,5 \pm 211,7$ мкм² ($p < 0,01$), средняя ППС МВ II типа составила $1980,6 \pm 70,9$ мкм², в контрольной группе — $4615,9 \pm 166,9$ мкм² ($p < 0,01$) (рис. 2).

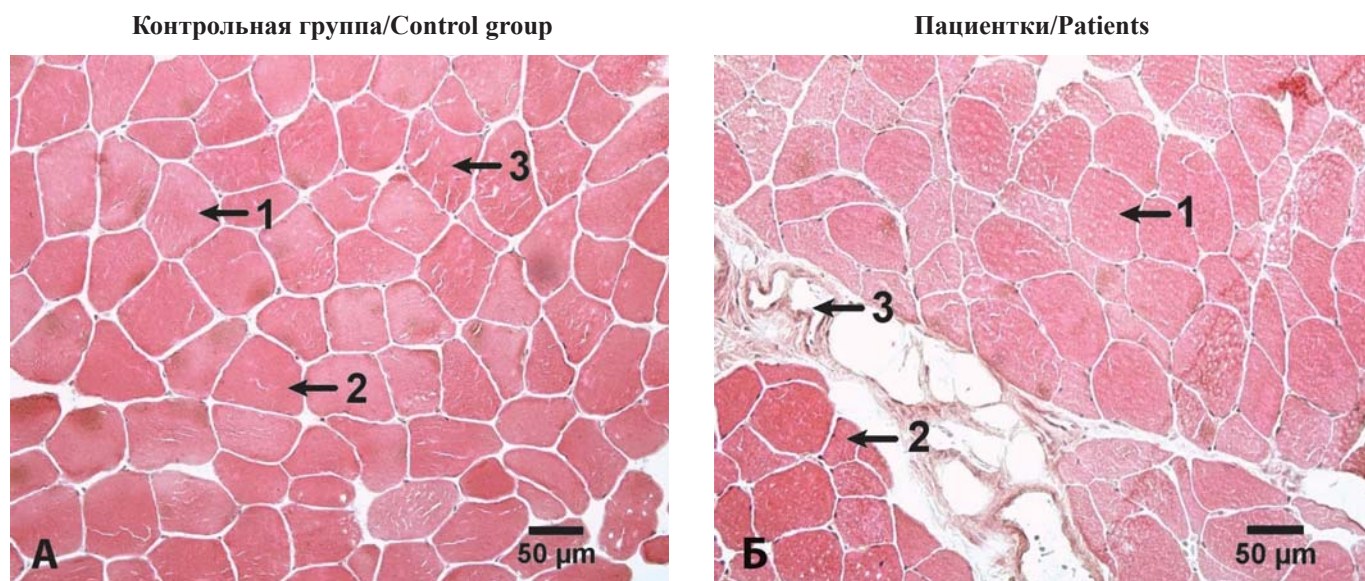


Рис. 1. Биоптат латеральной головки четырехглавой мышцы бедра. Окраска гематоксилином и эозином (20-кратное увеличение объектива)

Примечание: А: 1–3 — мышечные волокна полигональной формы нормального размера; Б: 1 — мышечное волокно полигональной формы нормального размера; 2 — мышечное волокно полигональной формы уменьшенного размера; 3 — участок разрастания соединительной ткани

Fig. 1. Biopsy material of the caput laterale of the quadriceps muscle of thigh. Hematoxylin and eosin stain (20x magnification of the objective)

Note: А: 1–3 — polygonal muscle fibers of normal size; Б: 1 — polygonal muscle fiber of normal size; 2 — polygonal muscle fiber of reduced size; 3 — area of connective tissue growth

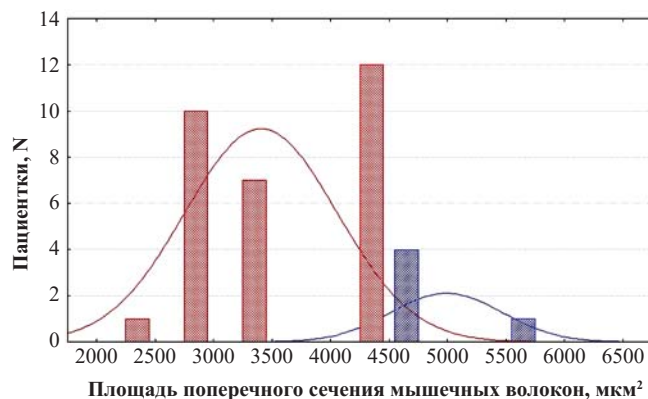
При индивидуальном анализе было установлено, что у пациенток с клиническими проявлениями проксимального пареза отмечалось более значительное уменьшение ППС МВ I типа (средняя ППС $3193,8 \pm 128,8$ мкм²) в сравнении с группой пациенток без пареза (средняя ППС $3873,1 \pm 179,8$ мкм²) ($p < 0,01$), в то время как ППС МВ II типа достоверно между группами не различались (в группе с проксимальным парезом средняя ППС $1909,7 \pm 80,8$ мкм², в группе без пареза $2153,5 \pm 133,3$ мкм²).

Анализ данных о количестве мио ядер, приходящихся на один поперечный срез МВ (рис. 3), показал, что в группе женщин, злоупотребляющих алкоголем, данный показатель был достоверно ниже, чем в контрольной. Средний показатель числа мио ядер в группе пациенток составил $2,01 \pm 0,07$, в контрольной группе — $2,86 \pm 0,03$ ($p < 0,01$).

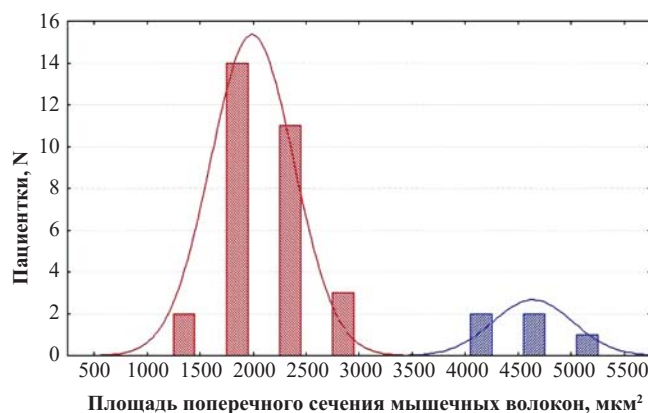
Обсуждение. ХАИ лежит в основе алкогольной болезни, к частым проявлениям которой относится алкоголь-индуцированное поражение скелетных мышц. Согласно более ранним исследованиям, проведенным на смешанных гендерных группах, алкогольная миопатия встречается у 30–60% пациентов [7, 8]. Настоящее исследование показало, что признаки алкогольной миопатии отмечались у 70%

обследованных, что согласуется с результатами других авторов [9–11]. Установлено, что употребление одинаковых доз алкоголя приводит к более высокой его концентрации в крови у женщин с учетом массы тела [12]. Известно, что у мужчин и женщин в желудке всасывается до $\frac{1}{4}$ от общего количества выпитого алкоголя. Однако в слизистой желудка у женщин уровень алкогольдегидрогеназы более низкий, что приводит к более высокой концентрации алкоголя в крови. Также известно, что у женщин содержание воды в организме ниже по сравнению с мужчинами. В результате поглощенный алкоголь у женщин растворяется в меньшем объеме воды, что становится причиной более значительного повышения его концентрации в крови. Получены данные о повышении уровня ацетальдегида (метаболита этанола) в фазе менструального цикла, сопровождающейся повышением уровня эстрогена, что также приводит к увеличению содержания алкоголя в крови и, как следствие, к развитию более выраженной алкогольной интоксикации у женщин [12].

Признаки хронической алкогольной миопатии у женщин, употреблявших высокие дозы алкоголя, в среднем развивались через $6,6 \pm 0,6$ года. В исследованиях, проведенных на мужском контингенте



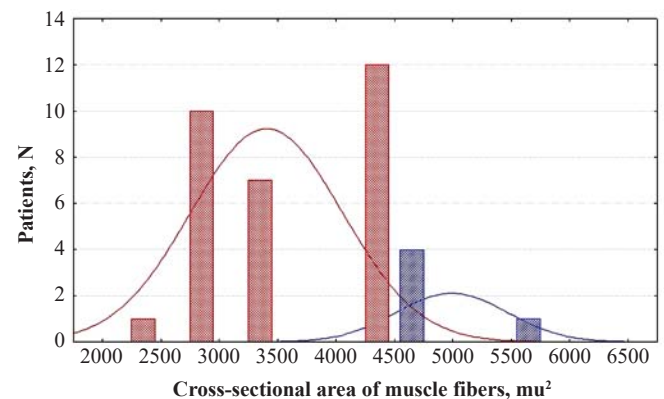
А ■ Контрольная группа ■ Пациентки



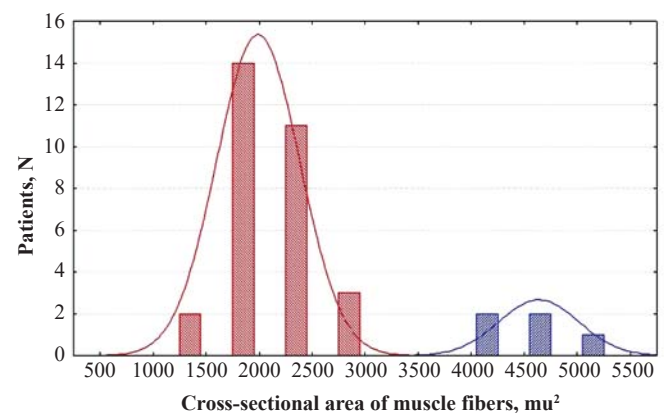
Б ■ Контрольная группа ■ Пациентки

Рис. 2. Средняя площадь поперечного сечения мышечных волокон I и II типов пациенток в сравнении с контрольной группой

Примечание: А — МВ I типа; Б — МВ II типа



А ■ Control group ■ Patients



Б ■ Control group ■ Patients

Fig. 2. Average cross-sectional area of muscle fibers of types I and II of patients in comparison to the control group

Note: A — MF of type I; B — MF of type II

пациентов, было показано, что признаки алкогольной миопатии развивались при более длительном приеме алкогольных напитков, в среднем через 15–25 лет [13]. Данные отличия, вероятно, обусловлены различным гендерным составом обследованных групп и позволяют предположить, что алкогольная миопатия у женщин развивается в более ранние сроки в связи с физиологическими особенностями метаболизма этанола.

Лабораторные исследования показали информативность показателя уровня IGF-I в плазме крови у пациенток с алкогольной болезнью. В настоящее время установлено, что IGF-I относится

к внеклеточным регуляторам белкового синтеза, в том числе синтеза белков скелетной мышцы [14–16]. Важнейшая роль в образовании IGF-I принадлежит гепатоцитам. Алкоголь-индуцированное поражение печени (цирроз, гепатит), наблюдавшееся у пациенток, приводит к снижению синтеза IGF-I и, как следствие, к уменьшению его концентрации в плазме крови.

Уровень КФК в группе женщин, злоупотреблявших алкоголем, соответствовал нормальным значениям, что указывало на отсутствие деструктивных изменений скелетной мускулатуры, и, следовательно, данный показатель не информативен для оценки хронического алкоголь-индуцированного поражения мышц. Ранее проведенные на смешанной группе пациентов исследования также показали, что атрофические изменения в скелетной мышце при хронической алкогольной миопатии не сопровождаются некрозом и воспалительной инфильтрацией, о чем свидетельствуют нормальные показатели КФК [17–20]. Повышение КФК в сочетании с миалгией, слабостью проксимальных групп мышц и миоглобинурией характерны для острой некротизирующей алкогольной миопатии [21]. Подобные клинико-лабораторные изменения отсутствовали у обследованных пациенток.

Анализ результатов игольчатой ЭМГ не выявил классического миопатического паттерна, характеризующегося снижением амплитуды и длительности ПДЕ в сочетании с увеличением числа полифазных ПДЕ. В исследованных мышцах регистрировались ПДЕ уменьшенной длительности и увеличенной амплитуды, что могло быть проявлением как нервного (аксонального), так и мышечного уровня поражения при наличии значительной вариабельности размеров мышечных волокон. Результаты стимуляционной ЭМГ бедренного нерва, а также отсутствие денервационной спонтанной активности в иннервируемой им мышце не подтверждают аксональный характер поражения. Таким образом, ЭМГ не позволяет достоверно определить уровень поражения периферического нейромоторного аппарата у пациенток с хронической алкогольной интоксикацией, что делает обоснованным исследование биоптатов скелетной мышцы.

В качестве морфологической основы начальных проявлений хронической алкогольной миопатии рассматривается изолированная атрофия мышечных волокон II типа [9, 22, 23]. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс могут вовлекаться и мышечные волокна I типа [24].

Полученные результаты свидетельствуют, что у женщин, злоупотребляющих алкоголем в дозах, представляющих высокий риск для здоровья, в патологический процесс вовлекаются оба типа мышечных волокон. При проведении иммуногистохимического исследования обращала на себя внимание трансформация миозинового фенотипа в сторону увеличения процента МВ II типа. У женщин с алкоголь-индуцированным поражением мышц отмечалась значительная вариабельность размеров мышечных волокон

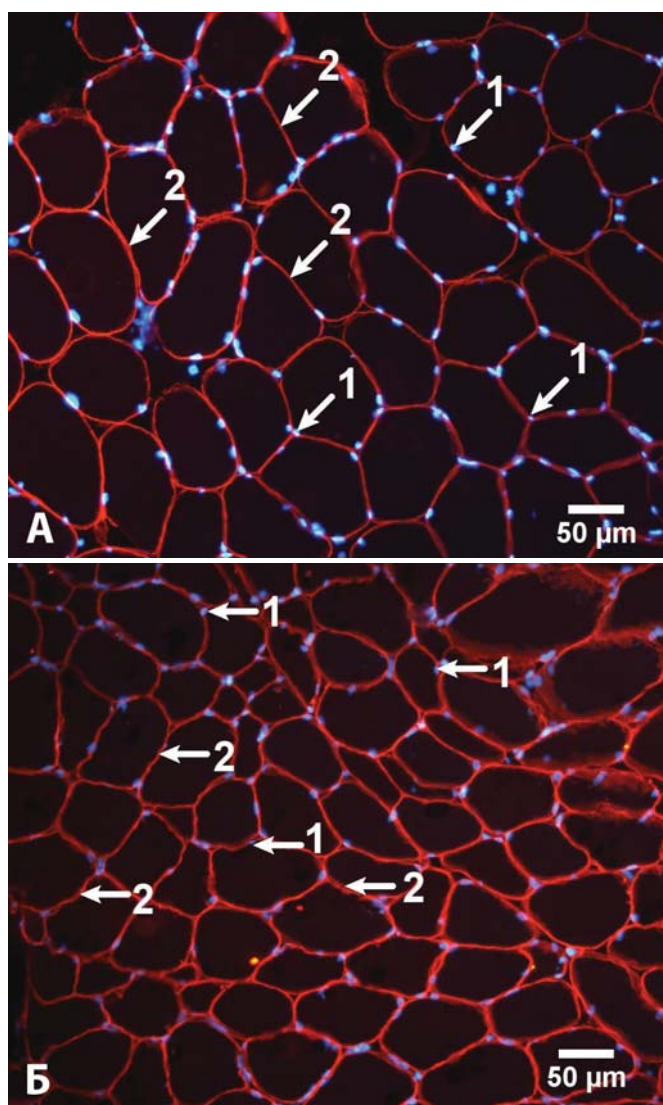


Рис. 3. Миоядра, приходящиеся на один поперечный срез МВ, в биоптате четырехглавой мышцы бедра

Примечание: А — контроль; Б — пациентки; 1 — миоядра; 2 — мышечное волокно, контурированное антителами к субсарколемному белку дистрофину. МВ — красный цвет, миоядра — синий цвет (20-кратное увеличение объектива)

Fig. 3. Myonuclei per cross-section of MF in biopsy material of the quadriceps muscle of thigh

Note: А — control; Б — patients; 1 — myonuclei; 2 — muscle fiber contoured with antibodies to dystrophin, located between the sarcolemma and the outermost layer of myofilaments. MF — red, myonuclei — blue (20x lens magnification)

обоих типов, о чем свидетельствовало увеличение коэффициента вариации. Увеличение вариабельности ППС, вероятно, связано с атрофическим процессом в скелетной мышце.

Клинико-морфологический анализ показал, что выраженность атрофического процесса в скелетной мышце у женщин с алкоголь-индуцированным поражением мышц была сопоставима со степенью проксимального пареза. Достоверное, в сравнении с контрольной группой, снижение уровня IGF-I в плазме крови свидетельствовало о нарушении внеклеточной регуляции белкового синтеза, в том числе белков скелетной мышцы. Также было выявлено уменьшение количества мио ядер, приходящихся на один поперечный срез мышечного волокна, что является признаком ускорения процессов апоптоза в скелетной мышце [25].

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что основными патогенетическими механизмами атрофического процесса в скелетной мышце при хронической алкогольной миопатии у женщин являются нарушения белкового синтеза и ускорение процессов апоптоза в скелетной мышце.

Заключение. Алкоголь-индуцированное поражение скелетных мышц у женщин развивается при длительном употреблении алкоголя в дозах, представляющих высокий риск для здоровья.

Наиболее информативным методом диагностики алкоголь-индуцированной миопатии является морфометрическое и иммуногистохимическое исследование биоптата клинически пораженной скелетной мышцы. В качестве морфологической основы хронической алкогольной миопатии рассматривается атрофия мышечных волокон I и II типов с преобладанием поражения мышечных волокон II типа. В основе атрофического процесса в скелетной мышце лежит нарушение системного белкового синтеза, о чем свидетельствует снижение уровня IGF-I в сыворотке крови пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, а также ускорение процессов апоптоза, на что указывает уменьшение числа мио ядер.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. (2018). Global status report on alcohol and health 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf>
2. Пауков В.С., Беляева Н.Ю., Воронина Т.М. Алкоголизм и алкогольная болезнь. *Терапевтический архив*. 2001;73(2):65–67. [Paukov V.S., Belyayeva N.Yu., Voronina T.M. Alcoholism and alcoholic illness. *Therapeutic archive*. 2001;73(2):65–67. (Russian)]. PMID: 11338862
3. World Health Organization. (2000). International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66529>
4. Preedy V.R., Ohlendieck K., Adachi J., Koll M., Sneddon A., Hunter R. et al. The importance of alcohol-induced muscle disease. *J. Muscle Res. Cell. Motil.* 2003;24(1):55–63. PMID: 12953836. <https://doi.org/10.1023/a:1024842817060>

5. Fernández-Solà J., Junyent J.M., Urbano-Márquez A. Alcoholic myopathies. *Curr. Opin. Neurol.* 1996;9(5):400–405. PMID: 8894418. <https://doi.org/10.1016/B978-012564370-2/50055-6>
6. Ronis M.J., Wands J.R., Badger T.M., Monte S.M., Lang C.H., Calissendorff J. Alcohol-induced disruption of endocrine signaling. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2007;31(8):1269–1285. PMID: 17559547. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00436.x>
7. Зиновьева О.Е., Шенкман Б.С. Алкогольная миопатия. *Неврологический журнал*. 2007;5:4–8. [Zinovyeva O.E., Shenkman B.S. Alcoholic myopathy. *Neurological journal. (Nevrologicheskii zhurnal)*. 2007;(5):4–8. (Russian)].
8. Fernández-Solà J., Junyent J.M., Urbano-Márquez A. Alcoholic myopathies. *Curr. Opin. Neurol.* 1996;9(5):400–405. PMID: 8894418. <https://doi.org/10.1097/00019052-199610000-00015>
9. Mills K.R., Ward K., Martin F., Peters T.J. Peripheral neuropathy and myopathy in chronic alcoholism. *Alcohol Alcohol.* 1986;21(4):357–62. PMID: 3028439
10. Preedy V.R., Ohlendieck K., Adachi J., Koll M., Sneddon A., Hunter R. et al. The importance of alcohol-induced muscle disease. *J. Muscle Res. Cell. Motil.* 2003;24(1):55–63. PMID: 12953836. <https://doi.org/10.1023/a:1024842817060>
11. Sacanella E., Fernández-Solà J., Cofan M., Nicolás J.M., Estruch R., Antúnez E. et al. Chronic alcoholic myopathy: diagnostic clues and relationship with other ethanol-related diseases. *QJM*. 1995;88(11):811–817. PMID: 8542266.
12. Щеглова Н.С., Алтаева Э.Г., Зиновьева О.Е., Шенкман Б.С., Казанцева Ю.В. Особенности поражения периферических нервов и скелетных мышц у женщин на фоне хронической алкогольной интоксикации. *Медицинский совет*. 2013;(4):64–68. [Scheglova N.S., Altaeva E.G., Zinovyeva O.E., Shenkman B.S., Kazantseva Y.V. Features of lesions of peripheral nerves and skeletal muscles in women against the background of chronic alcohol intoxication. *Medical Council*. 2013;(4):64–68. (Russian)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-4-64-68>
13. Kiessling K.H., Pilström L., Bylund A.C., Piehl K., Saltin B. Effects of chronic ethanol abuse on structure and enzyme activities of skeletal muscle in man. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1975;35(6):601–7. PMID: 173013. <https://doi.org/10.1080/00365517509095786>
14. Frost R.A., Lang C.H. Regulation of insulin-like growth factor-I in skeletal muscle and muscle cells. *Minerva Endocrinol.* 2003;28(1):53–73. PMID: 12621363
15. 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. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2002;5(3):271–279. PMID: 11953652. <https://doi.org/10.1097/00075197-200205000-00006>
16. 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(6):E916–926. PMID: 14749210. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00554.2003>. Epub 2004 Jan 28.
17. Nguyen V.A., Le T., Tong M., Silberman E., Gundogan F., de la Monte S.M. Impaired insulin/IGF signaling in experimental alcohol-related myopathy. *Nutrients*. 2012;4(8):1058–1075. PMID: 23016132; <https://doi.org/10.3390/nu4081058>. Epub 2012 Aug 20.
18. Rajaram S., Baylink D.J., Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocr. Rev.* 1997;18(6):801–831. PMID: 9408744. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0321>
19. Fernández-Solà J., Junyent J.M., Urbano-Márquez A. Alcoholic myopathies. *Curr. Opin. Neurol.* 1996;9(5):400–405. PMID: 8894418. <https://doi.org/10.1097/00019052-199610000-00015>
20. Preedy V.R., Adachi J., Ueno Y., Ahmed S., Mantle D., Mulletti N., Rajendram R., Peters T.J. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur. J. Neurol.* 2001;8(6):677–687. PMID: 11784353. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2001.00303.x>
21. Singh S., Sharma A., Sharma S., Sud A., Wanchu A., Bamberg P. Acute alcoholic myopathy, rhabdomyolysis and

- acute renal failure: a case report. *Neurol. India*. 2000;48(1):84–5. PMID: 10751822
22. Preedy V.R., Peters T.J., Patel V.B., Miell J.P. Chronic alcoholic myopathy: transcription and translational alterations. *FASEB J.* 1994;8(14):1146–1151. PMID: 7958620. <https://doi.org/10.1096/fasebj.8.14.7958620>
23. 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(3):244–249. PMID: 2092001
24. Nicolás J.M., García G., Fatjó F., Sacanella E., Tobías E., Badía E. et al. Influence of nutritional status on alcoholic myopathy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;78:326–333. PMID: 12885717. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.2.326>
25. Fernández-Solà J., Nicolás J.M., Fatjó F., García G., Sacanella E., Estruch R. et al. Evidence of apoptosis in chronic alcoholic skeletal myopathy. *Hum. Pathol.* 2003;34(12):1247–52. PMID: 14691909. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2003.07.017>

Поступила 11.02.2021
Принята к печати 14.04.2021