

## МЫШЕЧНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ГИПЕРКОРТИЦИЗМЕ

Б. В. Агафонов, А. П. Калинин, В. П. Можеренков

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (директор — проф. А. М. Сазонов)

За последние годы в литературе появилось немало сообщений о мышечных поражениях, обусловленных гиперкортицизмом как эндогенного, так и экзогенного происхождения. Впервые мышечные расстройства у больных с базофильной аденомой гипофиза были описаны в 1932 г. [15]. Дальнейшие наблюдения [1а, б, 4, 6, 7, 19, 25] позволили охарактеризовать особенности мышечной патологии при болезни Иценко—Кушинга и синдроме Кушинга, выражающиеся мышечной слабостью преимущественно проксимальных отделов ног и тазового пояса и в меньшей степени проксимальных отделов рук и плечевого пояса. Реже поражаются мышцы голени, межкостные мышцы кистей и стоп. Атрофия мышц не всегда достигает значительной степени, к тому же она часто маскируется избыточным отложением жира. У таких больных возникает затруднения при подъеме по лестнице, вставании с кровати, подъеме рук выше горизонтального уровня. Мышечная слабость сочетается со снижением сухожильных рефлексов вплоть до их исчезновения при выраженной атрофии. Нередко поражаются мышцы передней брюшной стенки, чем можно частично объяснить отвислость живота у больных [5].

По данным Плотца и др. (1952), у больных с синдромом Кушинга в 8% случаев наблюдается экзофтальм, развитие которого при повышенной секреции гормонов коры надпочечников обусловлено миопатией глазных мышц.

Мышечные расстройства развиваются в течение нескольких месяцев, а иногда и лет. Мышечная слабость может предшествовать другим клиническим признакам болезни Иценко—Кушинга, являясь первым ее симптомом. При эндогенном гиперкортицизме отмечаются мышечные поражения в среднем у  $\frac{3}{4}$  больных. Клинические проявления мышечных расстройств при болезни Иценко—Кушинга и синдроме Кушинга, как правило, сочетаются с электрофизиологическими и морфологическими изменениями в нервно-мышечном аппарате.

При электромиографическом и электронейрографическом изучении у таких больных разные исследователи получали неоднозначную информацию, но большинство из них обнаруживали изменения, типичные для первичного поражения мышечной ткани — большой процент полифазных потенциалов, уменьшение амплитуды и длительности потенциалов действия двигательных единиц [3, 4, 7]. Исследованиями начала текущего десятилетия [1а, б] было показано, что у больных с эндогенным гиперкортицизмом выявляются поражения, характерные не только для типично миогенного типа, но и признаки нервно-мышечной патологии (увеличение средней длительности потенциалов действия двигательных единиц, а также синхронизация потенциалов действия в различных отведениях). При обследовании 15 больных с болезнью Иценко—Кушинга в возрасте от 19 до 53 лет, с длительностью заболевания от 1 года до 17 лет, наблюдалось увеличение средней продолжительности потенциалов действия двигательных единиц в мышцах ног у всех больных, а в мышцах рук — у части из них, синхронизация потенциалов действия в различных отведениях в мышцах ног — у 10, а в мышцах рук — у 2 человек. Полученные данные свидетельствуют о неврогенном характере поражения нервно-мышечной системы у больных с болезнью Иценко—Кушинга и показывают, что как денервационные, так и реиннервационные процессы выражены в большей степени в мышцах ног, чем рук [16]. Такое своеобразие электромиографических данных может быть обусловлено гормонально-метаболическими расстройствами, возникающими при гиперкортицизме, явлениями остеопороза, которые развиваются у этих больных, патологической импульсацией из очага поражения (в данном случае надпочечников), оказывающей наиболее сильное влияние на близко расположенные нервные центры спинного мозга — его мотонейроны, иннервирующие нижние конечности.

Параллелизма между выраженностью клинических проявлений мышечных расстройств и изменениями электромиограммы у больных с эндогенным гиперкортицизмом не отмечается. Морфологически мышечные изменения выражаются умеренной атрофией волокон, исчезновением их поперечной исчерченности, гиалинизацией и образованием вакуолей, увеличением в объеме и пикнотическом изменении ядер саркоплазмы. Находят нарушения в моторных бляшках терминальных разветвлений, которые характеризуются повышенной аргирофилией. Электронная микроскопия позволяет обнаружить явную аномалию митохондрий, которые образуют скопления, окруженные гликогеном. Отмечаются внутримитохондриальные вакуоли, частично замещающие митохондриальное содержимое и включающие плотные диспергированные гранулы [7, 11, 12, 17, 18].

Поражения мышц при устранении явлений эндогенного гиперкортицизма обратимы, но полное восстановление их функции при лечении основного заболевания проис-

ходит медленно — в течение 1—2 лет [7, 11]. Однако имеются и другие сообщения. Так, при обследовании 10 больных с болезнью Иценко—Кушинга было обнаружено, что у всех у них после адренэктомии длительно сохранялись мышечные нарушения, хотя интенсивность их значительно уменьшалась [27].

Большой интерес представляют мышечные поражения экзогенного происхождения, развивающиеся в результате терапии различных заболеваний гормонами коры надпочечников.

В первые годы широкого применения кортикостероидов с лечебной целью появилось большое количество работ с описанием тяжелой стероидной миопатии у больных, получавших гормональные препараты. В них сообщалось о побочном действии кортикостероидов на скелетные мышцы при лечении ревматизма, системной красной волчанки, узелкового периартериита, ревматического артрита, анкилозного спондилита, язвенного колита, болезней крови и др. [11].

При экзогенном гиперкортицизме, как и при гиперкортицизме, обусловленном болезнью Иценко—Кушинга и синдромом Кушинга, поражаются преимущественно мышцы проксимальных групп нижних конечностей и тазовой мускулатуры, реже мускулатуры плечевого пояса и периферической группы. В отличие от эндогенных, экзогенные стероидные мышечные расстройства выражены, как правило, слабее [20]. Кроме того, особенностью лекарственной стероидной миопатии является миалгия — манифестный симптом, нередко предшествующий развитию миопатии. Последняя проявляется двумя вариантами течения: острым — очень редко и подострым — в большинстве случаев [14]. Томпсон и др. (1981) сообщили о развитии острой миалгии, сопровождающейся креатинурией, у больного системной склеродермией на 4-й день приема преднизона и о регрессировании патологических проявлений после отмены этого препарата. При инъекциях кортикостероидных препаратов могут возникать строго ограниченные мышечные некрозы [20, 29]. Описан случай одновременного поражения мышц нижних конечностей и орбиты, развившегося в результате кортикостероидной терапии [24].

Наряду с мышечными поражениями могут проявляться и другие побочные действия кортикостероидов, в частности синдром Кушинга, остеопороз костей, желудочное кровотечение, тромбозы вен нижних конечностей и распространенные экхимозы [21, 28].

При электромиографическом исследовании у большинства больных лекарственной стероидной миопатией отмечается миогенное поражение мышц [20]. Мозер и др. (1974) регистрировали патологическую электромиограмму при клинически нормальном состоянии детей, принимавших кортикостероиды. Нередко при клинически выраженном синдроме мышечных поражений электромиографически изменений не выявляется или регистрируются другие типы электромиограммы — нейромиопатической и нейропатической. Изменчивость показателей электромиограммы при лекарственной стероидной миопатии объясняется различным механизмом действия разных стероидных препаратов или возможностью первичных нарушений в нерве или мышце, вызванных основным заболеванием [11].

Морфологические нарушения при лекарственной стероидной миопатии имеют сходство с таковыми при эндогенном гиперкортицизме. Отмечается вариабельность размеров волокон, увеличение и централизация ядра, исчезновение поперечной исчерченности, некроз отдельных мышечных волокон. При гистохимическом исследовании выявляется преимущественное поражение мышечных волокон II типа. При электронной микроскопии обнаруживается поражение в основном митохондрий, миофибрилл и саркоплазматического ретикулума [9, 11, 20, 31].

Частота возникновения мышечных поражений при кортикостероидной терапии, по литературным данным, составляет 7% [14]. Наиболее часто стероидная миопатия развивается при назначении фторсодержащих препаратов — триамсинолона и дексаметазона [6, 11, 13]. У мужчин лекарственные стероидные мышечные поражения наблюдаются реже, чем у женщин, что объясняется антиглюкокортикоидным действием мужского полового гормона тестостерона [32].

Стероидная миопатия после отмены кортикостероидного препарата, уменьшения его дозы или замены фторсодержащего стероида на стероид, не содержащий фтора, как правило, подвергается обратному развитию в течение нескольких месяцев [4, 6, 7, 20]. Дополнительные данные получены при изучении экспериментальных лекарственных миопатий. И. А. Скворцов и соавт. (1979) провели электронейромиографическое исследование у кроликов с тяжелым мышечным поражением, вызванным почти двухнедельным введением дексаметазона в дозе 0,8 мг/кг в сутки, и выявили снижение скорости афферентного проведения импульса по срединному и большеберцовому нервам с одновременным повышением амплитуды максимального М-ответа.

В острых опытах на кроликах и крысах было установлено, что гидрокортизон в большой дозе (50 мг/кг) снижает в скелетных мышцах содержание АТФ примерно на 14—22%. Эти изменения наблюдаются только в течение 1 ч после инъекции гидрокортизона, пока его концентрация в крови остается высокой. Более отчетливо эффект гидрокортизона проявляется при мышечной деятельности: стероидный гормон в дозе 10 мг/кг значительно уменьшает сократительную способность мышц и величину выполняемой работы. Распад гликогена и креатинфосфата при этом увеличивается, а содержание адениловых нуклеотидов существенно не меняется [8]. Вероятно, изме-

нение энергетического обеспечения мышц под влиянием гидрокортизона обусловлено торможением окислительного фосфорилирования, приводящим к снижению образования АТФ.

Л. О. Бадалян и соавт. (1980) впервые в эксперименте на кроликах исследовали концентрацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в мышцах в зависимости от воздействия дексаметазона в дозе 0,8 мг/кг в сутки. Авторы считают, что повышение уровня цАМФ в скелетной мышце при дексаметазоновой миопатии может быть связано с комплексным воздействием дексаметазона на ферментные системы, определяющие концентрацию цАМФ и делают вывод, что одним из возможных пусковых механизмов стероидной миопатии является увеличение концентрации цАМФ в мышце, которое обнаруживается задолго до клинического проявления заболевания.

Длительное время многие исследователи считали, что глюкокортикоиды не нарушают функции нервно-мышечных синапсов. За последние 4—5 лет появились сообщения, противоречащие этим взглядам. При исследовании крысят первой недели жизни установлено, что 3—10-дневное введение гидрокортизона в дозе 10 мг/кг ослабляет реакцию диафрагмы на экзогенный ацетилхолин [9].

Косвенным подтверждением синаптического эффекта кортикостероидов служат сведения о взаимодействии стероидов и других лекарственных средств, оказывающих действие на синаптические структуры. Введение глюкокортикоидов людям или подопытным животным ослабляет эффект миорелаксантов недеполяризирующего типа действия [22], что свидетельствует об облегчении нервно-мышечной передачи.

Представленные данные указывают на зависимость нервно-мышечного аппарата скелетных мышц от гормонов коры надпочечников. Глюкокортикоиды в концентрациях, близких к физиологическим, облегчают нервно-мышечную передачу за счет влияния на высвобождение ацетилхолина из пресинаптических окончаний. Большие дозы стероидов вызывают снижение надежности нервно-мышечной передачи вследствие влияния на постсинаптические структуры.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонов Б. В., Лагутина Т. С., Деянова А. Ф. а) В кн.: Вопр. эндокринолог., Труды МОНИКИ. М., 1980; б) Пробл. эндокринолог., 1982, 6.—2. Бадалян Л. О., Фаустов В. С. и др. Бюлл. exper. биол., 1980, 12.—3. Гехт Б. М. Синдром патологической мышечной утомляемости. М., Медицина, 1974.—4. Гехт Б. М., Ильина Н. А. Нервно-мышечные болезни. М., Медицина, 1982.—5. Зайратьянц В. Б. Патологическая анатомия болезни Иценко—Кушинга. Автореф. докт. дисс., М., 1968.—6. Ильина Н. А. Клин. мед., 1983, 9.—7. Калинин А. П., Агафонов Б. В., Одинокова В. А. Сов. мед. 1976, 6.—8. Коркач В. И. Роль АКТИГ и глюкокортикоидов в регуляции энергетического обмена. Киев, 1979.—9. Сергеев П. В., Неженцев М. В. Фармакол. и токсикол., 1981, 6.—10. Скворцов И. А., Сепп Е. К. и др. Журн. exper. и клин. мед., 1979, 3.—11. Темин П. А., Герасимова О. И. Журн. невропатол. и психиатр., 1980, 11.—12. Гаусманова-Петрусевич И. Мышечные заболевания. Варшава, 1977.—13. Разбойников С. Лекарственная болезнь. София, 1973.—14. Askari A., Vignos P. J., Moskowitz R. W. Amer. J. Med., 1976, 61, 4.—15. Cushing H. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1932, 50.—16. Dengler R., Rüdell R., Warelas I., Birnberger K. L. Pflügers Arch., 1979, 380, 2.—17. Djaldetti M., Gafter U., Fishman P. Amer. J. med. Sci., 1977, 273, 3.—18. Fischer E. R., Danowski T. E. Patol. annal., 1974, 9, 345.—19. Harvard C. W. H. Practitioner, 1977, 216, 1294.—20. Jerusalem F. Muskelerkrankungen. George Thieme Verlag, Stuttgart, 1979, 322.—21. Kaiser H., Hochheuser W. Münch. med. Wschr., 1972, 114, 7.—22. Lake C. L. Anesthesia a. Analgesia, 1978, 57, 1.—23. Moser H., Fiechter R. a. o. Z. Kinderheilk., 1974, 118, 177.—24. Plauchum T., Tommasi M. a. o. Lyon med., 1970, 223, 10.—25. Pleasure D. E., Walsh G. O., Engel W. K. Arch. Neurol. (Chic.), 1970, 22, 2.—26. Plotz C. M., Knowlton A. J., Ragan C. Amer. J. Med., 1952, 13, 597.—27. Przybyszowski A., Lejman W., Adamczyk B. Pol. Przegl. chir., 1979, 51, 2.—28. Raffi A., Noir A. a. o. Cah. Med. (Paris), 1970, 11, 2.—29. Seradge H., Anderson M. G. Clin. Orthop., 1980, 147, 207.—30. Thompson M. D., Jim L. K., a. o. Arthr. a. Rheum., 1981, 24, 41.—31. Vignos P. J., Greene R. J. Lab. clin. med., 1973, 81, 3.—32. Wicking E. J., Nieschlag E. Acta endocr. (Kbh.), 1978, 87, 650.

Поступила 20 декабря 1983 г.