

В.В. ОРЖЕШКОВСЬКИЙ, к. мед. н.

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

Міопатії, асоційовані з ендокринними захворюваннями

Резюме

Миопатии, ассоциированные с эндокринными заболеваниями

В.В. Оржешковский

Статья посвящена проблеме миопатий, ассоциированных с эндокринными заболеваниями, в первую очередь – щитовидной железы, гипофиза, надпочечников и паращитовидных желез. Освещены вопросы патогенеза, клинической и параклинической диагностики, а также лечения.

Ключевые слова: миопатии, эндокринопатии, лечение

Summary

Myopathies, Associated with Endocrine Diseases

V.V. Orzheshkovskiy

In article is dedicated to problem of the myopathies, associated with endocrine diseases, in the first place, thyroid gland, pituitary gland, adrenal gland and parathyroid gland. The questions of the pathogenesis, the clinical and paraclinical diagnostics, as well as treatments have been taken up.

Key words: myopathies, endocrinopathies, treatment of the myopathies

М'язова тканина є багатокомпонентною, складається з багатьох структурних протеїнів, має різноманітні шляхи енергозабезпечення і тому часто уражується при системних захворюваннях, зокрема при ендокринологічних. Ендокринологічні захворювання загалом асоціюються з гормонально опосередкованим системним порушенням метаболізму, внаслідок чого при багатьох ендокринопатіях так чи інакше в патологічний процес втягуються і м'язи. Діагностика таких міопатій може бути досить складною, особливо у тих випадках, коли ендокринопатії маніфестують саме розвитком міопатії.

До міопатій, асоційованих з ендокринними захворюваннями можна віднести такі [5, 7, 12]:

- гіпотиреоїдна міопатія;
- гіпертиреоїдна міопатія;
- міопатії при синдромі Кушинга;
- міопатії при наднирковій недостатності;
- міопатії при гіперальдостеронізмі;
- гіперпаратиреоїдна міопатія;
- діабетичний м'язовий інфаркт.

Гіпотиреоїдна міопатія

Гіпотиреоїдна міопатія є досить частим ускладненням вродженого та маніфестуючого у дорослих гіпотиреозу. Пацієнти з цією патологією часто скаржаться на слабкість з крампі та міалгіями або без них. Уражуються пацієнти усіх вікових груп та статі, але даний вид міопатії більш притаманний жінкам. Слабкість може бути ініціальним симптомом гіпотиреозу або виникати через декілька років перебігу ендокринопатії.

Ураження м'язів при вродженому гіпотиреозі представлено синдромом Кохера–Дебре–Семеленя, який описаний у дітей, частіше у хлопчиків з типовими ознаками кретинізму, асоційованими з дифузною м'язовою гіпертрофією та слабкістю переважно проксимальних відділів. Гіпертрофовані м'язи ущільнені, іноді болючі, на початку розвитку синдрому їх сила буває збільшена пропорційно ступеню гіпертрофії, надалі з'являється характерна втомлюваність та слабкість – міастенічний симптомокомплекс. Ці хворі також мають затримку рухового та інтелектуального розвитку, закрепи, мікседему, збільшення язика, зміни волосся та шкіри, що характерно для кретинізму. Незважаючи на зовні нібито розвинені м'язи, ці хворі мають виражену м'язову слабкість та проблеми з сидінням та утриманням голови. Досить часто спостерігається підвищення рівня креатинкінази та інших м'язових ензимів, при електроміографії реєструються розсіяні низькоамплітудні потенціали рухових одиниць в уражених м'язах, при біопсії м'язів виявляються різні за розміром волокна переважно з 1-м типом атрофії, збільшується інтерстиціальна сполучна тканина внаслідок гіпотиреозу та накопичення аномального глікогену. Лікування тиреоїдними гормонами зумовлює значне покращення стану та поступовий регрес патологічних змін. Синдром Кохера–Дебре–Семеленя може спостерігатися і у дорослих.

При гіпотиреозі дорослих залучення до патологічного процесу м'язів є типовим, за деякими даними близько 80% хворих з цією патологією мають скарги на порушення з боку м'язів (слабкість, крампі, міалгії). Проте клінічна маніфестація міопатії може бути різноманітною залежно від перебігу самого гіпотиреозу. Підвищення рівня креатинкінази спостерігається у 57–90% хворих на гіпотиреоз та не має кореляції з клінічними проявами, а зале-

жить від сироваткового рівня тиреотропного гормону, рівень ферменту може бути підвищеним протягом кількох років до клінічної маніфестації міопатії, тому при нез'ясованому підвищенні рівня креатинкінази необхідне обов'язкове виключення гіпотиреозу. Асоційована з рівнем креатинкінази, часто екзацербация міопатії можлива після фізичного навантаження з появою м'язової скутості, міалгії та помірної слабкості. М'язова гіпертрофія зустрічається у дорослих не часто і при її поєднанні зі скутістю, слабкістю та болісними м'язовими крампі визначається як симптомкомплекс синдрому Гофмана. При цьому шкіра потовжена та має тістоподібну консистенцію, рівень м'язових ензимів зазвичай підвищений, також наявні інші ознаки гіпотиреозу. У деяких пацієнтів розвивається повільно прогресуюча симетрична проксимальна слабкість (м'язів плечового та тазового поясу), ураження параспінальних м'язів призводить зміни постави. Іноді перебіг міопатії може мати фльмінантний характер та нагадувати поліміозит.

На електроміографії для гіпотиреоїдної міопатії характерна відсутність змін у майже половини пацієнтів, а у іншій – реєструється підвищення кількості низькоамплітудних, поліфазних потенціалів рухових одиниць, рідко – підвищення активності введення. При біопсії м'язів виявляються неспецифічні зміни: атрофія 2-го типу волокон, гіпертрофія 1-го типу волокон, мітохондріальні вклучення, накопичення глікогену, дезорганізація міофібрил, незначні фокальні некрози та дегенерація м'язових волокон, поодинокі запальні інфільтрати.

Патогенез гіпотиреоїдної міопатії до кінця не з'ясований. Тироксин впливає на енергетичний метаболізм, його дефіцит призводить до аномального глікогенолізу, мітохондріального окислювального метаболізму з послабленням м'язової функції. Основним принципом лікування є гормонозамісна терапія, на фоні якої знижується рівень креатинкінази протягом кількох тижнів, клінічні прояви регресують значно повільніше [4, 5, 7, 12].

Гіпертиреоїдна міопатія

Гіпертиреоїдна міопатія у вигляді м'язової слабкості з атрофією та міалгією або без них виявляється у 60–80% хворих з нелікованим гіпертиреозом, частіше у віці старше 40 років. Крампі менш характерні для цього виду міопатії. Патогенез невідомий, можливо – пов'язаний з підвищенням клітинного метаболізму, катаболізму та білкової дегенерації, неефективної утилізації енергії, редукцією м'язового карнітину. Близько 2/3 хворих з цим видом міопатії мають проксимальну слабкість, яка зазвичай з'являється у термін від кількох тижнів до кількох місяців після початку гіпертиреоїдного стану. Частіше уражуються згиначі стегна та чотириголовий м'яз стегна, можливе також залучення дистальних відділів; бульбарні та дихальні м'язи уражуються дуже рідко. Як правило, слабкість поєднується з міалгією. Сироватковий рівень креатинкінази – в межах норми, при електроміографії іноді виявляють міопатичні потенціали рухових одиниць, відсутня спонтанна активність, при біопсії зміни неспецифічні. Лікування спрямоване на нормалізацію рівня гормонів щитовидної залози [4, 5, 7, 11, 12].

Міопатії при синдромі Кушинга

М'язова слабкість типово супроводжує всі типи гіперкортизолізму – як ендогенного (синдром та хвороба Кушинга), так і екзо-

генного. При синдромі Кушинга ця слабкість зумовлена глюкокортикоїдно-індукованим пригніченням синтезу білка за рахунок порушення рибосомальної функції, прискорений протеїновий катаболізм змінює експорт амінокислот до м'язів та порушує вуглеводний метаболізм. Клінічно слабкість з атрофією розвивається у 50–90% пацієнтів з синдромом Кушинга. Серед інших ознак гіперкортизолізму у таких хворих спостерігається місяцеподібне обличчя. Слабкість може супроводжуватися або не супроводжуватися міалгіями, виражена переважно у проксимальних відділах (в зв'язку з чим з'являються труднощі при вставанні з положення сидячи, підйому сходами, роботі з піднятими вгору руками); нижні кінцівки уражуються більше, ніж верхні; як правило, бульбарні м'язи та м'язи обличчя не залучаються, а ураження діафрагми відбувається дуже рідко, що може призводити до порушення дихання. Рівень сироваткової креатинкінази, як правило, в нормі. Електроміографія іноді без змін, проте іноді реєструються короткотривалі, низькоамплітудні потенціали рухових одиниць, характерні для міопатії. Гістологічно виявляється атрофія 2-го типу м'язових волокон, особливо типу 2В з високим гліколітичним та низьким окислювальним потенціалом. Стан хворих покращується на фоні лікування ендокринопатії протягом кількох місяців, але можливе зменшення сили та м'язової маси ще протягом року; покращення стану хворих може бути неповним. Лікування синдрому Кушинга залежить від етіології процесу – видалення пухлини гіпофізу або наднирника, медикаментозна терапія для зниження рівня АКТГ та хімічна адреналектомія [1, 3, 5, 6, 9, 10].

Міопатії при наднирковій недостатності

Виражена суб'єктивна генералізована м'язова слабкість описана практично у 100% хворих з наднирковою недостатністю, зумовленою хворобою Аддісона. Крім цього, відмічаються крампі та підвищена м'язова втомлюваність, у деяких хворих розвиваються згинальні контрактури в нижніх кінцівках та міалгії. Рівень сироваткової креатинкінази нормальний, зазвичай за даними м'язової біопсії та електроміографії відхилення не виявляються. Слабкість зумовлена змінами вуглеводного метаболізму та електrolітичним дисбалансом (гіпонатріємія, гіперкаліємія), зниженим глікогенолізом та циркуляторною недостатністю. Симптоми міопатії покращуються при застосуванні глюкокортикоїдів [5, 13].

Міопатія при гіперальдостеронізмі

Досить типовою скаргою у хворих з гіперальдостеронізмом є слабкість, яка пов'язується з дефіцитом калію. Хоча м'язова слабкість об'єктивно виявляється рідко, рівень креатинкінази часто підвищений, при електроміографії реєструються міопатичні зміни. При електронній мікроскопії виявляється дилатація Т-тубулярної системи та саркоплазматичного ретикулу. Сила м'язів залежить від корекції електrolітичних порушень та можливості вплинути на причини гіперальдостеронізму [5, 8].

Гіперпаратиреоїдна міопатія

Гіперпаратиреоїдна міопатія – це ускладнення основного захворювання у вигляді поступового розвитку проксимальної

слабкості (нижні кінцівки залучаються частіше, ніж верхні), втомлюваності, м'язово-скелетного болю та гіперрефлексії. При первинному гіперпаратиреозі даний вид міопатії відмічається у чверті хворих. При вторинному гіперпаратиреозі міопатія поєднується з нейропатією, що модифікує клінічні прояви, та у деяких хворих можлива наявність остеомалачії, яка асоціюється з міопатією. Рідко можливі злоякісні некротизуючі міопатії з васкулярними кальцифікатами у хворих з поєднанням гіперпаратиреозу та уремії. Спостерігається підвищення рівнів сироваткового кальцію, лужної фосфатази, паратиреоїдного гормону при нормальному рівні креатинінази. При електроміографії реєструються короткотривалі та довготривалі високоамплітудні потенціали рухових одиниць, при біопсії виявляється атрофія волокон 2-го типу. Патогенез цієї міопатії не з'ясований, на перебіг впливає рівень кальцію, паратиреоїдного гормону та вітаміну D. В терапії має значення лікування основного захворювання [4, 5, 7].

Діабетичний м'язовий інфаркт

Діабетичний м'язовий інфаркт – спонтанний ішемічний некроз скелетного м'яза, не пов'язаний з атероемболією та оклюзією великих судин. Характеризується гострим чи підгострим болем, набряком, слабкістю типової локалізації у м'язах стегна та гомілки. Найбільш характерне ураження хворих на цукровий діабет 1-го типу з іншими мікрovasкулярними ускладненнями – ретинопатією, нефропатією та нейропатією. Патогенетично пов'язаний з оклюзією артеріол та капілярів внаслідок порушення співвідношення коагуляційних та тромболітичних факторів, а також дисфункцією тромбоцитів. Клінічно окрім зазначених болю, набряку та слабкості можливе підвищення температури тіла, у третині випадків можливе білатеральне ураження, рецидив – у половині випадків. Значно рідше залучаються м'язи верхніх кінцівок, зокрема м'яз, що піднімає лопатку. Іноді можливе ускладнення цього стану стафілококовим сепсисом у ослаблених хворих зі зниженим імунітетом. У діагностиці використовуються лабораторні методи (підвищення рівня креатинінази, зміни показників коагулограми, лейкоцитоз, прискорення швидкості осідання еритроцитів), ультразвукове дослідження та магнітно-резонансна томографія уражених м'язів, артеріографія та м'язова біопсія. В лікуванні використовуються спокій, нестероїдні протизапальні препарати, ацетилсаліцилова кислота та клопідогрель, за необхідності – хірургічне втручання [2, 5, 14, 15].

Щодо патогенетичного лікування ендокринних міопатій можливе застосування міотропних препаратів, які впливають на внутрішньом'язовий метаболізм та кровопостачання. До таких препаратів, в першу чергу, відноситься мельдоній (3-(2,2,2-триметилгідрозиній) пропіонат дигідрат) – вітчизняний препарат Метамакс виробництва Фармацевтичної фірми «Дарниця», який є синтетичним аналогом γ -бутиробетаїну та який інгібує γ -бутиробетаїнгідроксилазу, знижує синтез карнітину та транспорт довголанцюгових жирних кислот через мембрани клітин, перешкоджає накопиченню в клітинах активованих форм недоокислених жирних кислот – похідних ацилкарнітину та ацилкоензиму А. В умовах ішемії тканин відновлює баланс між доставкою кисню та його споживанням клітинами, попереджує порушення

транспорту АТФ, одночасно з цим – активує гліколіз, що не потребує додаткового кисню. Внаслідок зниження концентрації карнітину відбувається підвищення синтезу вазодилатора γ -бутиробетаїну. Все це зумовлює інтенсифікацію та оптимізацію метаболічних процесів, активацію тканинного та гуморального імунітету, протекцію м'язової тканини в умовах ішемії. Можливе використання препарату в капсулах по 500–1000 мг на добу у 2 прийоми або у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій 5–10 мл 10% розчину, з яких розпочинають лікування та після 5–10 ін'єкцій переходять на пероральний прийом препарату. Курс лікування становить 6 тижнів, можливі повторні 2–3 курси на рік.

Серед інших препаратів можливе використання комбінованого препарату кардонат, до складу якого входить L-карнітин (основний ко-фактор та регулятор метаболізму жирних кислот, зокрема у м'язах), лізин (незамінна амінокислота), кобамамід (коензим вітаміну B₁₂ – активує обмін вуглеводів, білків та ліпідів), кокарбоксилаза (коензим вітаміну B₁ – знижує рівні молочної та пірвіноградної кислот, покращує засвоєння глюкози), піридоксаль-5-фосфат (коензим вітаміну B₆ – сприяє нормалізації ліпідного обміну, збільшує кількість глікогену). Призначається по 1–2 капсули перорально 3 рази на добу після їди, курс – від 3 тижнів до 3 місяців. Можливе застосування препаратів оротової кислоти, особливо у випадках дисбалансу електролітів крові, антиоксидантів, за необхідності – судинних та симптоматичних засобів.

Таким чином, проблеми діагностики та лікування міопатій, асоційованих з ендокринними захворюваннями, є актуальними для лікарів різних спеціальностей, насамперед – для неврологів та ендокринологів, які першими стикаються з такими хворими.

Список використаної літератури

1. Falduto M.T., Czerwinski S.M., Hickson R.C. Glucocorticoid-induced muscle atrophy prevention by exercise in fast-twitch fibers // *J. Appl. Physiol.* – 1990. – Vol. 69. – P. 1058.
2. Grigoriadis E., Fam A.G., Starok M., Ang L.C. Skeletal muscle infarction in diabetes mellitus // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 1063.
3. Harbuz V., Bihan H., Salama J. et al. Flexion contractures possibly reflect the existence of hypocortisolism: two case reports // *J. Neurol.* – 2010. – Vol. 257. – P. 1129.
4. Horak H.A., Pourmand R. Endocrine myopathies // *Neurol. Clin.* – 2000. – Vol. 18. – P. 203.
5. Kaminski H.J., Ruff R.L. Endocrine myopathies (hyper- and hypofunction of adrenal, thyroid, pituitary, and parathyroid glands and iatrogenic corticosteroid myopathy). In: *Myology*, 2nd ed. / Enngel A.G., Franzini-Armstrong C. (eds.). – NY: McGraw-Hill, 1994. – 1726 p.
6. Khaleeli A.A., Betteridge D.J., Edwards R.H. et al. Effect of treatment of Cushing's syndrome on skeletal muscle structure and function // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1983. – Vol. 19. – P. 547.
7. Kissel J.T., Mendell J.R. The endocrine myopathies. In: *Handbook of clinical neurology myopathies* / Rowland L.P., Dimairo S. (eds.). – NY: Elsevier Science, 1992. – 527 p.
8. Krishnan A.V., Colebatch J.G., Kiernan M.C. Hypokalemic weakness in hyperaldosteronism: activity-dependent conduction block // *Neurology*. – 2005. – Vol. 65. – P. 1309.
9. Lacomis D., Chad D.A., Aronin N., Smith T.W. The myopathy of Cushing's syndrome // *Muscle Nerve*. – 1993. – Vol. 16. – P. 880.
10. Olafsson E., Jones H.R. Jr, Guay A.T., Thomas C.B. Myopathy of endogenous Cushing's syndrome: a review of the clinical and electromyographic features in 8 patients // *Muscle Nerve*. – 1994. – Vol. 17. – P. 692.
11. Olson B.R., Klein I., Benner R. et al. Hyperthyroid myopathy and the response to treatment // *Thyroid*. – 1991. – Vol. 1. – P. 137.
12. Ruff R.L. Endocrine myopathies. In: *Myology* / Engel A.G., Banker B.Q. (eds.). – NY: McGraw Hill, 1986. – 1871 p.
13. Shapiro M.S., Trebich C., Shilo L., Shenkman L. Myalgias and muscle contractures as the presenting signs of Addison's disease // *Postgrad. Med. J.* – 1988. – Vol. 64. – P. 222.
14. Trujillo-Santos A.J. Diabetic muscle infarction: an underdiagnosed complication of long-standing diabetes // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 211.
15. Umpierrez G.E., Stiles R.G., Kleinbart J. et al. Diabetic muscle infarction // *Am. J. Med.* – 1996. – Vol. 101. – P. 245.