

Острый рабдомиолиз*

Pascale de Lonlay¹, Asmaa Mamoune¹, Yamina Hamel¹, Michel Bahuau², Sabrina Vergnaud³, Monique Piraud⁴,
Lætitia Lallemand⁴, Marie-Ange Nguyen Morel⁵, Marie-Ange Nguyen Morel⁵, Mai Thao Viou⁵,
Norma Beatriz Romero⁶

¹ Inserm U781, Institut Imagine des Maladies Génétiques, Université Paris Descartes, Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme, Hôpital Necker, AP-HP, Paris

² Département de Génétique, CHU Henri-Mondor, AP-HP, Créteil;

³ Département de Biochimie, Toxicologie et Pharmacologie, CHU de Grenoble, Centre de Référence Rhône-Alpes des Maladies Neuromusculaires, Grenoble;

⁴ Laboratoire Maladies Héréditaires du Métabolisme, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon;

⁵ Clinique Universitaire de Pédiatrie, Hôpital couple enfant, CHU de Grenoble;

⁶ Université Pierre et Marie Curie, UM 76, Inserm U974, CNRS UMR 7215, Institut de Myologie, GHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires, Paris

Контакты: Pascale de Lonlay pascale.delonlay@nck.aphp.fr

Перевод: Мария Олеговна Ковальчук

Острый рабдомиолиз — драматичное внезапное разрушение мышечных волокон скелетных мышц. К генетическим этиологическим факторам относят: метаболические расстройства, сопровождаемые дефицитом окисления жирных кислот, дефицитом липина-1, аномалии гликогенолиза и гликолиза, реже — дефицит митохондриальной дыхательной цепи, дефицит пурина и пероксизмальный дефицит α -метил-ацил-КоА-рацемазы (α -methyl-acyl-CoA-racemase, AMACR); структурные патологии в рамках дистрофинопатий и миопатий; аномалии кальциевого обмена с мутациями в гене RYR1; воспалительные реакции, ассоциированные с миозитом. Независимо от причины, дефицит аденозинтрифосфата в миоците приводит к повышению содержания внутриклеточного кальция и некрозу мышечных волокон. Провоцирующим фактором рабдомиолиза могут быть экзогенные факторы, среди которых травматизация мышц является самой частой причиной рабдомиолиза метаболического генеза. В случае лихорадки следует учитывать 2 фактора: повышение температуры тела и существование провоспалительных цитокинов. В статье описан случай рабдомиолиза у 3 детей от близкородственного брака, спровоцированный гипертермией и вызванный дефицитом альдолазы А, не сопровождаемой гемолитической анемией. В рассматриваемом случае миоглобинурия была всегда вызвана фебрильной температурой. В свою очередь, фермент альдолаза-А обладает тканеспецифичной термоллабильностью: при тестируемых температурах он обнаружен в миобластах, но не в эритроцитах, что объясняет специфическую симптоматику у описываемых пациентов. Существуют предположения, что в клеточной липотоксичности участвуют так называемые жировые капли. В ходе исследований *in vitro* дефицит альдолазы А был возмещен добавлением аргинина. Другие типы рабдомиолиза метаболического генеза, вероятно, являются провоспалительными заболеваниями.

Ключевые слова: рабдомиолиз, лихорадка, термочувствительный рабдомиолиз, наследственный рабдомиолиз, окружающая среда, термоллабильность, альдолаза А, миопатия, миоглобинурия, провоспалительные медиаторы, гемолитическая анемия, миозит, аденозинтрифосфат, статины, липидные капли, дефект β окисления жирных кислот, врожденный дефект гликогенолиза/гликолиза, мутации LPIN1, дефект AMACR

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-1-10-18

Acute rhabdomyolysis

Pascale de Lonlay¹, Asmaa Mamoune¹, Yamina Hamel¹, Michel Bahuau², Sabrina Vergnaud³, Monique Piraud⁴,
Lætitia Lallemand⁴, Marie-Ange Nguyen Morel⁵, Marie-Ange Nguyen Morel⁵, Mai Thao Viou⁵,
Norma Beatriz Romero⁶

¹ Inserm U781, Institut Imagine des Maladies Génétiques, Université Paris Descartes, Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme, Hôpital Necker, AP-HP, Paris

² Département de Génétique, CHU Henri-Mondor, AP-HP, Créteil;

³ Département de Biochimie, Toxicologie et Pharmacologie, CHU de Grenoble, Centre de Référence Rhône-Alpes des Maladies Neuromusculaires, Grenoble;

⁴ Laboratoire Maladies Héréditaires du Métabolisme, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon;

⁵ Clinique Universitaire de Pédiatrie, Hôpital couple enfant, CHU de Grenoble;

⁶ Université Pierre et Marie Curie, UM 76, Inserm U974, CNRS UMR 7215, Institut de Myologie, GHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires, Paris

* Mise au point Cahiers 2014;11:27–34.

Rhabdomyolysis results from the rapid breakdown of skeletal muscle fibers, which leads to leakage of potentially toxic cellular contents into the systemic circulation. Acquired causes by direct injury to the sarcolemma are the most frequent. The inherited causes are: metabolic with failure of energy production, including mitochondrial fatty acid β -oxidation defects, LPIN1 mutations, inborn errors of glycogenolysis and glycolysis, more rarely mitochondrial respiratory chain deficiency, purine defects and peroxysomal α -Methylacyl-CoA-racemase defect (AMACR); dystrophinopathies and myopathies; calcic causes with RYR1 mutations; inflammatory with myositis. Irrespective of the cause of rhabdomyolysis, the pathophysiological events follow a common pathway, the ATP depletion leading to an increased intracellular calcium concentration and necrosis. Most episodes of rhabdomyolysis are triggered by an environmental stress, mostly fever. This condition is associated with two events, elevated temperature and high circulating levels of pro-inflammatory mediators such as cytokines and chemokines. We describe here an example of rhabdomyolysis related to high temperature, aldolase deficiency, in 3 siblings with episodic rhabdomyolysis without hemolytic anemia. Myoglobinuria was always triggered by febrile illnesses. We show that the underlying mechanism involves an exacerbation of aldolase A deficiency at high temperatures that affected myoblasts but not erythrocytes. Thermolability was enhanced in patient myoblasts compared to control. The aldolase A deficiency was rescued by arginine supplementation in vitro. Lipid droplets accumulated in patient myoblasts relative to control and this was increased by cytokines. Lipotoxicity may participate to myolysis. Our results expand the clinical spectrum of aldolase A deficiency to isolated temperature-dependent rhabdomyolysis, and suggest that thermolability may be tissue specific. We also propose a treatment for this severe disease. Some other diseases involved in rhabdomyolysis may implicate pro-inflammatory cytokines and may be proinflammatory diseases.

Key words: rhabdomyolysis, fever, temperature-dependent rhabdomyolysis, inherited rhabdomyolysis, environment, thermolability, aldolase A, myopathy, myoglobinuria, pro-inflammatory mediators, hemolytic anemia, myositis, ATP, statins, lipid droplets, fatty acid β -oxidation defects, LPIN1 mutations, glycogenolysis/glycolysis inborn errors; AMACR defect

Термолабильность рассматривается как один из факторов, провоцирующих рабдомиолиз во время лихорадки. Одним из примеров является дефицит альдолазы А. Описываемая термолабильность переменна в зависимости от ткани, и может объяснять отсутствие гемолитической анемии, наблюдаемой в некоторых случаях. Назначение аргинина способно помочь этим пациентам. Липидные скопления и провоспалительные цитокины, также обнаруживаемые при вирусных инфекциях, потенциально токсичны для мышечных волокон. Для других заболеваний, участвующих в рабдомиолизе, провоспалительные цитокины могут быть основным фактором декомпенсации.

Генетически обусловленный рабдомиолиз

Рабдомиолиз – грубое нарушение целостности мышечных волокон скелетных мышц [1], сопровождающееся значительным повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) крови в дебюте заболевания. В США регистрируется 26 тыс. случаев рабдомиолиза в год [1, 2]. По данным проспективных исследований распространенности рабдомиолиза, значительное число случаев остаются недиагностированными. То же самое можно сказать относительно частоты встречаемости рабдомиолиза: согласно отдельным исследованиям она составляет от 5 до 11 % [3–6].

Среди причин рабдомиолиза в первую очередь следует отметить вирусную инфекцию, это обсуждается в более чем 230 статьях, представленных в базе данных в Pubmed. В половине описываемых случаев рабдомиолиза причиной является вирус гриппа. Вирусная инфекция или лихорадка в качестве триггеров развития рабдомиолиза не вызывает сомнения, но при этом всегда необходимо помнить о возможных генетических первопричинах патологического состояния в случаях рекуррентного течения.

К основным генетическим причинам рабдомиолиза относятся:

1. Метаболические нарушения [6–11]:
 - дефицит окисления жирных кислот [7, 10, 11];
 - дефицит липина-1 [12–14];
 - нарушение метаболизма гликогена и гликолиза [7, 8];
 - дефицит в дыхательной цепи митохондрий;
 - дефицит дегидрогеназы дигидролипоамидов [9];
 - пероксизмальный дефицит альфа-метил-ацил-КоА-рацемазы (AMACR) [15];
 - дефицит пуринов [16].
2. Структурные нарушения мышечных волокон, включая дистрофинопатии и миопатии [17].
3. Нарушения ионно-кальциевого обмена вследствие мутации гена RYR1 [18].
4. Воспалительные процессы в скелетных мышцах, включая воспалительные аутоиммунные миопатии (полимиозит).

Независимо от причины, приведшей к рабдомиолизу – приобретенных или генетических факторов, дефицит аденозинтрифосфата (АТФ) в миоците влечет за собой внутриклеточное повышение концентрации кальция из-за дисфункции помпы Na/K-АТФазы, Ca²⁺-АТФазы и некроз мышечных волокон [1, 19] (рис. 1).

Рабдомиолиз проявляется миалгиями, мышечной утомляемостью и миоглобулинурией. Постановке диагноза способствует типичная клиничко-лабораторная картина (рис. 2):

- возможен как острый, так и хронический миозит с персистирующим повышением уровня КФК, что требует исключения миопатии/дистрофинопатии, нарушения гликогенолиза/гликолиза или миозита;
- тяжесть острого эпизода, объективизированная повышением КФК крови: крайне высокий уровень КФК, больше 10 000 Ед/л, а в ряде случаев даже выше

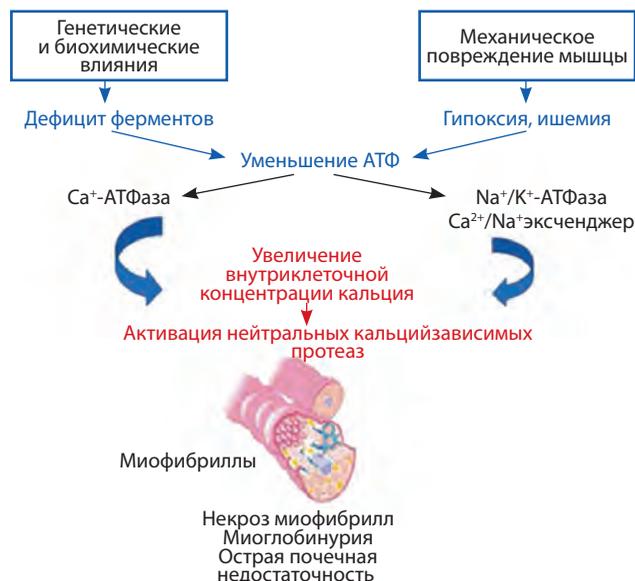


Рис. 1. Механизм развития рабдомиолиза (схема)

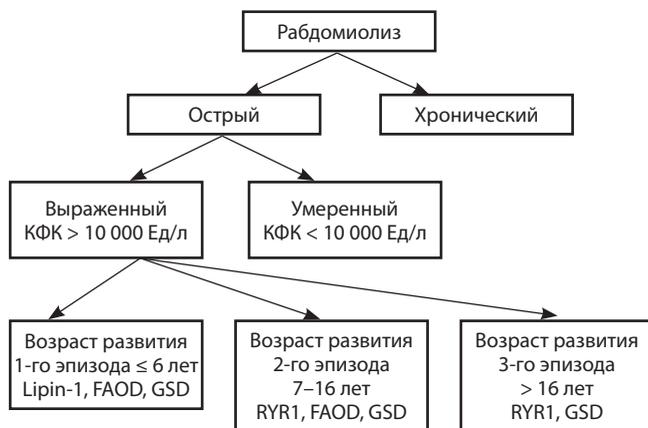


Рис. 2. Алгоритм действий при генетическом варианте рабдомиолиза, с учетом особенностей клинической картины. Данный алгоритм не является исчерпывающим, в частности, не указаны редкие причины рабдомиолиза: дефицит пуринов, дефицит дыхательной цепи, дефицит рацемазы. FAOD — дефицит окисления жирных кислот (fatty acids oxidation deficit); GSD — болезнь накопления гликогена (glycogen storage disease)

50 000 Ед/л требует исключения дефицита липина-1, особенно в случаях возникновения первого эпизода в детском возрасте;

— возраст первого приступа рабдомиолиза: в случаях тяжелого (КФК 10 000 Ед/л) и раннего рабдомиолиза (первый эпизод до 6 лет) необходимо исключить дефицит липина-1. Если же первый эпизод возникает в подростковом или юношеском возрасте, следует подозревать аномалию кальциевых каналов с 2 возможными вариантами наследования: аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным;

— сопутствующие симптомы помогают ориентироваться относительно этиологии: полиорганная патология чаще всего сопряжена с дефицитом дыхательной цепи; гипогликемия, гипераммониемия и/или

поражение миокарда — с дефицитом окисления жирных кислот; мышечная атрофия или гипертрофия икроножных мышц — с миопатией или мышечной дистрофией; гиперурикемия и гемолитическая анемия — с дефицитом гликогенолиза/гликолиза; задержка умственного развития и нейропатия — с пероксизмальным дефицитом в альфа-метил-ацил-КоА-рацемазе (AMACR). В последнем случае должно быть осуществлено определение содержания жирных кислот с очень длинными цепями.

Уровень смертности при рабдомиолизе достигает 10 %, и угроза летального исхода существенно повышается при присоединении почечной недостаточности [20]. Наиболее частая причина смерти — нарушение сердечного ритма вследствие гиперкалиемии [21].

Рабдомиолиз и провоцирующие факторы

Рабдомиолиз часто ассоциирован со специфическим провоцирующим фактором. К основным провоцирующим факторам при генетически детерминированном рабдомиолизе относятся:

- Лихорадка (метаболические причины, RYR1).
- Вирусная инфекция (обсуждается роль непосредственно вируса в миолизе).
- Физическая нагрузка (миопатии, RYR1, метаболические причины).
- Молодой возраст (метаболические причины — дефект окисления жирных кислот, дефицит липина-1).
- Использование анестетиков, сукцинилхолина (дистрофии, RYR1).
- Прием статинов, иных препаратов (см. с. 18).

Предшествующая мышечная нагрузка обнаруживается во всех случаях рабдомиолиза. В случае метаболически-ассоциированного рабдомиолиза триггером, как правило, является лихорадка или банальная вирусная инфекция [22–24]. Лихорадка также может спровоцировать рабдомиолиз, ассоциированный с мутациями гена *RYR1* [25]. В случае дефицита окисления жирных кислот или липина-1, молодой возраст является фактором риска развития рабдомиолиза. Некоторые лекарственные препараты также могут провоцировать рабдомиолиз. В первую очередь это статины [26, 27], анестетики [18, 28] и сукцинилхолин [18]. Список фармакологических причин приобретенного рабдомиолиза не исчерпывается перечисленными выше препаратами.

В случае развития лихорадки при развитии рабдомиолиза следует учитывать 2 основных фактора: повышение температуры и продукцию провоспалительных цитокинов. Названные феномены могут также играть патогенную роль и на фоне физических упражнений. Мышца секретирует цитокины и хемокины [29, 30], участвующие в мобилизации энергетических ресурсов из глюкозы и липидов [31–34].

Мы приводим случай рабдомиолиза, связанный с гипертермией в семье, где 3 детей являются носите-

лями дефицита альдолазы А, фермента, известного своей термолабильностью.

Дефицит альдолазы А, описанный сегодня лишь у 5 пациентов, приводит к гемолитической анемии, ассоциированной в 2 случаях с рабдомиолизом. Термолабильность, возникающая при 25 °С у пациента и при 40 °С в контроле, обнаружена только в миоцитах и отсутствует в эритроцитах. Подобная термолабильность, вероятно, является тканеспецифичной и объясняет фенотип заболевания в данной семье. *In vitro* аргинин восстанавливает ферментативную активность альдолазы А в миоцитах пациента. При других видах рабдомиолиза, например обусловленном дефицитом липина-1, в патологический процесс могут вовлекаться провоспалительные цитокины, что требует отнесения состояния к воспалительным заболеваниям.

Рабдомиолиз, частично обусловленный термолабильностью: пример дефицита альдолазы А

Клиническая картина. Два брата и сестра марокканского происхождения, рожденные в близкородственном браке, страдают рекуррентными эпизодами рабдомиолиза с 2 мес жизни. В острый период КФК возрастает до 180 000–450 000 Ед/л (норма < 150 Ед/л). Другие лабораторные показатели, такие как гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, ретикулоциты, билирубин, гаптоглобин, ферритин, тест Кумбса, общий анализ мочи, креатинин, лактат, карнитин, профиль ацилкарнитина крови и профиль биологических аминов мочи – не отличаются от нормы. Результаты электромиографии и электрокардиографии: без патологии. В межприступный период у всех 3 пациентов уровень КФК был в пределах нормы или слегка повышен (150–1800 Ед/л). Вне приступов рабдомиолиза неврологический осмотр и нагрузочные пробы у всех 3 пациентов, осмотренных в возрасте 9, 10 и 11 лет, не выявили каких-либо отклонений. В семейном анамнезе нет указания на гемолитическую анемию, эпизоды холестаза и переливаний крови. У 2 пациентов наблюдаются трудности в школьном обучении.

Молекулярное исследование. В описанной семье проведено экзомное исследование, так как ни одна из основных и частых причин рабдомиолиза не была подтверждена стандартными методами (анализ крови, мочи и биопсия мышцы). Один ген был исследован прицельно – *ALDO A* и у пациентов была выявлена гомозиготная мутация с. 839 С–Т (р. Ala279Val, NM_000034), носителем которой в гетерозиготном состоянии были родители и здоровый брат. Также обнаружено, что данный ген находится в гомозиготном состоянии у всех пациентов. На основании статистических данных предполагается, что данная мутация приводит к нестабильности фермента [35, 36].

Морфологическое исследование. Биопсия мышцы была проведена 1 пациенту (№ 3), 10 лет, с помещени-

ем биоптата в культуру миобластов. Световая микроскопия обнаружила в биоптате скопления липидных вкраплений (GL), окрашенных в красный цвет, не выявляемых в контроле (рис. 3). Архитектоника мышцы без отклонений и представлена волокнами 1-го и 2-го типа нормального диаметра. Иммуногистохимические исследования активности цитохром с-оксидазы и фосфоорилазы не выявили патологии.

Миобласты пациента и контрольного биоптата были культивированы в стандартных условиях (рис. 4а) и в присутствии провоспалительных факторов – с введением в культуру провоспалительных цитокинов (рис. 4б) [37]. В миоцитах пациента были выявлены значительные скопления липидов GL при окрашивании суданом красным спустя 1 сут после стимуляции TNFα+IL-1β, при этом изменения числа и размера GL при 40 °С не отмечено. В контрольных миоцитах GL в стандартной культуре не определяются, но при добавлении TNFα+IL-1β заметно их небольшое присутствие. Введение противовоспалительных агентов, таких как дексаметазон в комбинации с цитокинами (рис. 4в) или только дексаметазона (4г) значительно уменьшает количество присутствия GL в миоцитах пациента.

Ингибирование гена *ALDO A* в миоцитах (рис. 5) воспроизводит фенотип чрезмерного накопления липидов с повышением числа GL в миоцитах контроля (рис. 5а, б) и пациента (рис. 5в, г). Таким образом, дефицит альдолазы А вызывает липидную миопатию.

Биохимическое обследование. Снижение ферментативной активности альдолазы обнаружено в эритроцитах пациентов (0,4–0,6 Ед/г гемоглобина (Ед/г Hb), контроль – 4,6 Ед/г Hb, мышечном гомогенате одного из пациентов (55 нмоль/ч/мг; норма

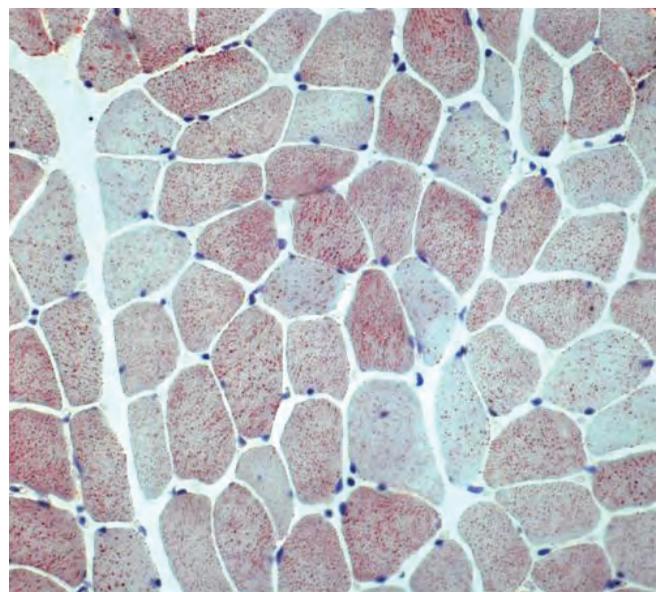


Рис. 3. Биоптат дельтовидной мышц пациента, страдающего дефицитом альдолазы А. Окраска красным маслом выявила скопление жировых капель преимущественно в волокнах 1-го типа

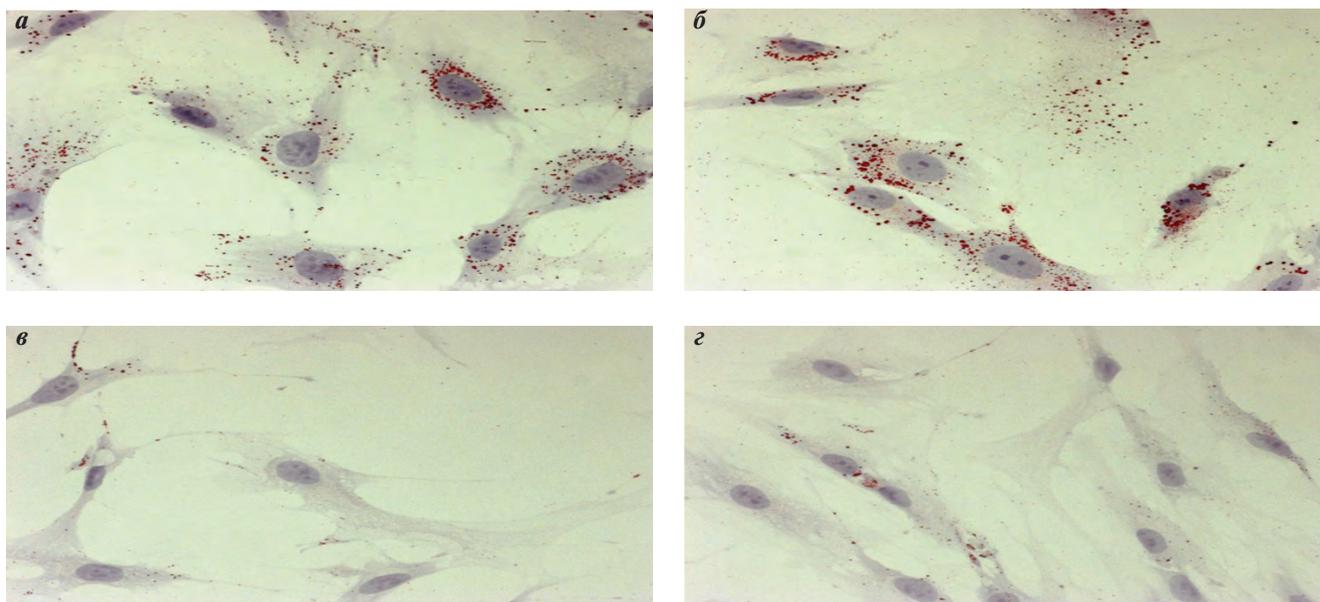


Рис. 4. Окраска суданом красным миобластов пациента и контрольного препарата. Миобласты пациента, культивированные в базовых условиях (а) и в условиях провоспаления ($TNF\alpha+IL-1\beta$) (б). Видны многочисленные включения – жировые капли. Добавление в гистологический препарат дексаметазона (в) и дексаметазона в комбинации с провоспалительными цитокинами $TNF\alpha+IL-1\beta$ (г) не влияют на количество жировых капель

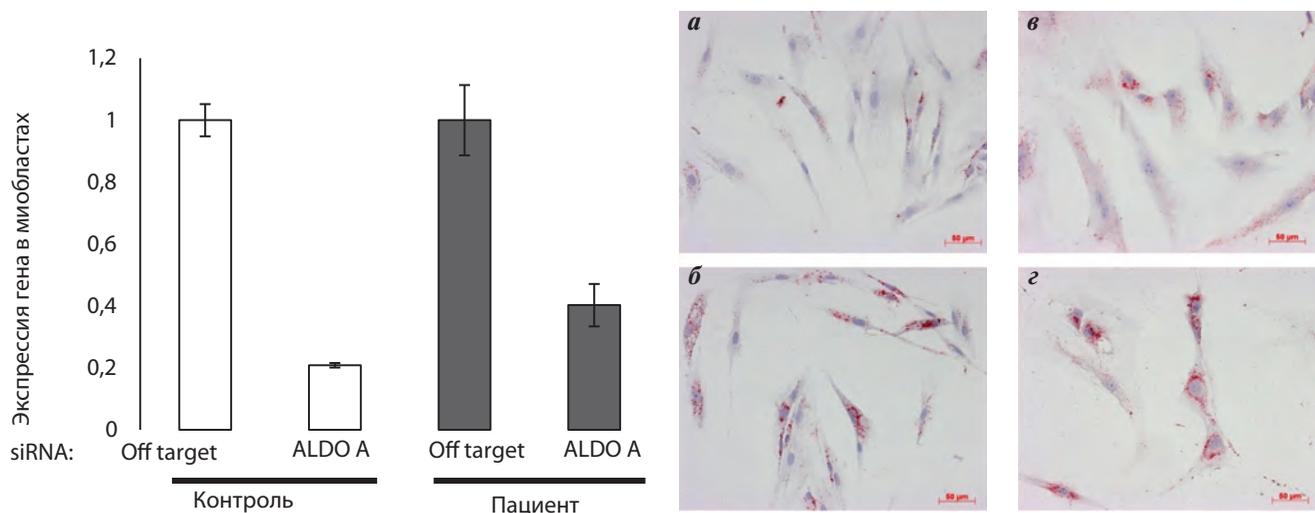


Рис. 5. Ингибирование экспрессии гена *ALDO A* в контрольных миобластах и миобластах пациента. Вверху: контрольные миобласты (а) и миобласты пациента (в) в базовом состоянии. Окраска суданом красным; внизу: контрольные миобласты (б) и миобласты пациента (г) после ингибирования гена *ALDO A*. Окраска суданом красным

581–5188 нмоль/ч/мг) и его миобластах ($1,08 \pm 0,4$ Ед/мкг белка; норма $2,4 \pm 0,025$ Ед/мкг). Ферментативная активность у гетерозигот составляет 50 % нормы. Исследование анаэробного гликогенолиза замороженного фрагмента мышцы выявляет снижение продукции лактата (мкмоль/г мышцы за 30 мин) после добавления нескольких субстратов, подтверждая тем самым дефект процесса гликолиза (табл. 1). Активность глюкозо-6-фосфата дегидрогеназы и гексокиназы в эритроцитах пациента повышена или в норме.

Были исследованы влияние температуры и провоспалительных цитокинов на активность альдолазы А.

Миобласты пациента и контрольного субъекта были культивированы при температуре от 37 до 40 °С в стандартных условиях и при добавлении провоспалительных цитокинов (сочетание $TNF\alpha$ и $IL-1\beta$). Экспрессия гена *ALDO A* не подвергалась модификации (рис. 6а). При этом уровень белка альдолазы А, снизившийся в стандартных условиях и оставшийся без изменений под действием $TNF\alpha+IL-1\beta$ в миобластах пациента, уменьшился при 40 °С (рис. 6а). Таким же образом ферментативная активность альдолазы А значительно снижается при температуре 25 °С в миобластах пациента и в меньшей степени в контрольных миобластах, начиная с 40 °С (рис. 6б). Добавление $TNF\alpha+IL-1\beta$

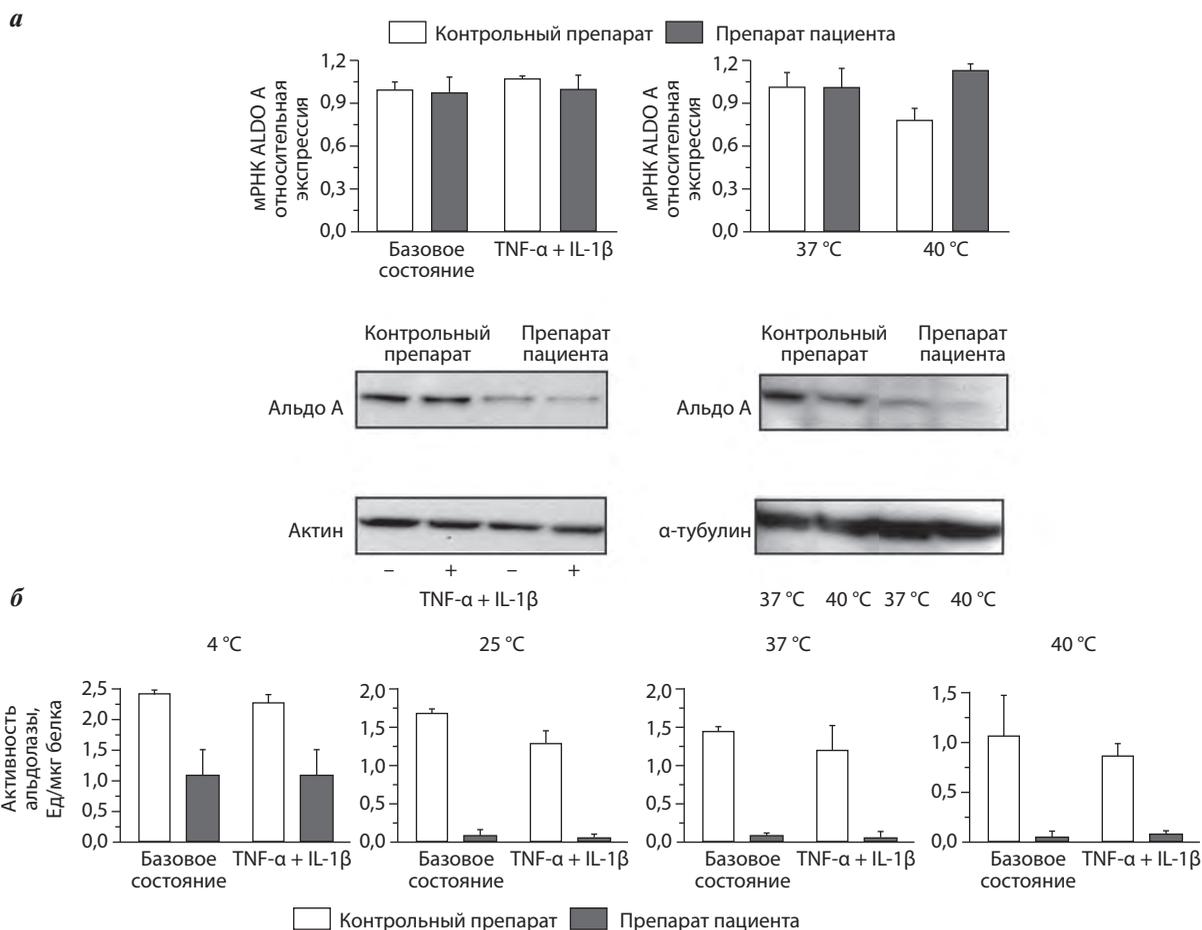


Рис. 6. а – немодифицированная экспрессия гена *ALDO A* в контрольных миобластах (С, незакрашенные квадраты) и в миобластах пациента (Р, темные квадраты) в базовых условиях, в провоспалительной среде и при высоких температурах (справа, 40 °С).

Белок альдолаза А в базовом состоянии, при добавлении *TNFα+IL-1β* и при высоких температурах: количество белка снижено у пациента в сравнении с контролем и при высоких температурах.

б – активность альдолазы А в контрольных миобластах и миобластах пациента при одинаковых условиях: в базовом состоянии; при добавлении *TNFα+IL-1β* и при разных температурах. Активность фермента снижается начиная с 25 °С в миобластах пациента и с 40 °С в контрольных миобластах. Провоспалительные цитокины не влияют на активность фермента

Таблица 1. Исследование *in vitro* анаэробного гликогенолиза и гликолиза мышцы

Субстрат	Пациент	Контроль 1	Контроль 2	Контроль 3	Границы нормы
Гликоген	32	196	194	98	120–170
Глюкоза-1-фосфат	49	513	418	122	278–384
Глюкоза-6-фосфат	74	513	486	338	406–582
Фруктоза-6-фосфат	77	500	464	498	448–690
Фруктоза-1,6-бифосфат	58	319	329	293	150–264

Примечание. Анализ *in vitro* анаэробного гликолиза и гликолиза в мышце пациента 3: образовавшийся через 30 мин после инкубации с разными субстратами лактат выражен в мкмоль/г мышцы.

не влияет на ферментативную активность альдолазы А (рис. 6б). Активность альдолазы А в эритроцитах 3 пациентов не изменяется при увеличении температуры (рис. 7). Полученные результаты позволяют предположить, что термолабильность альдолазы А варьирует в зависимости от ткани и обнаруживается в миобластах, но не в эритроцитах.

Добавление аргинина к культуре миобластов пациента (2 ммоль, L-аргинина гидрохлорид, Sigma, в течение 10 дней) существенно повышает ферментативную активность альдолазы А, так же как и ее белковый уровень (рис. 8).

Специфический дефицит альдолазы А. Глюкоза является важным энергетическим ресурсом для эритро-

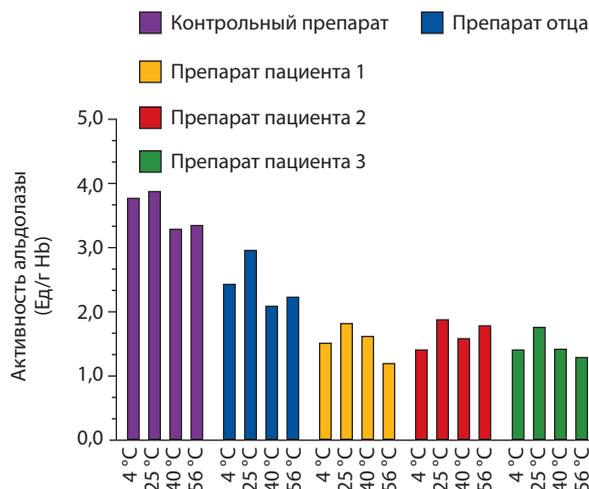


Рис. 7. Активность альдолазы А в контрольных эритроцитах, в эритроцитах гетерозиготы и 3 пациентов при разных условиях и температурах: термоллабильность, наблюдаемая в миоблестах, не обнаружена в эритроцитах

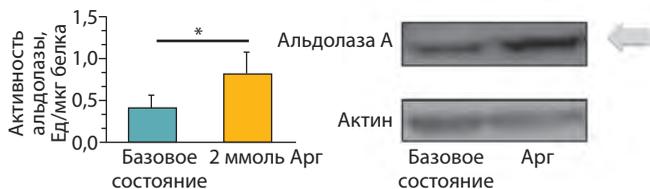


Рис. 8. Активность альдолазы А (верхняя планка) и белка актина (нижняя планка) в миоблестах пациента в базовых условиях и после лечения аргинином (Арг). Аргинин повышает активность альдолазы А; * $p < 0,05$

цитов и скелетной мышцы, и нарушение нормального гликолиза служит метаболической причиной гемолитической анемии и рабдомиолиза [38]. Недавно описан новый фенотип дефицита альдолазы А, вовлекающий исключительно мышцы, без участия эритроцитов. Сегодня описано всего 5 пациентов с изолированным

дефицитом альдолазы А [36, 39–42] (табл. 2). Во всех выявленных случаях наблюдалась гемолитическая анемия (ОМIM: 103 850), в некоторых из них — задержка интеллектуального развития [39, 41], а в 2 случаях в дебюте криза развивался рабдомиолиз, сопровождавшийся прогрессированием симптоматики [36, 39]. Данный вид патологии мышц проявляется жировой миопатией с повышением внутриклеточного содержания жировых скоплений в миоблестах пациента, связанной с удлинением гена *ALDO A*. Обнаруживаемые жировые включения присутствуют при воспалении, а также при воспалительной стрессовой реакции [43, 44]. Возможно, они участвуют в липотоксичности клеток и, соответственно, в патогенезе рабдомиолиза.

Отсутствие гемолитической анемии в описываемой семье с высокой вероятностью может быть обусловлено тем, что термоллабильность фермента альдолазы А, представленная в мутантных клетках, при температурах исследования обнаружена исключительно в миоблестах, но не в эритроцитах. Четвертичная структура фермента, также как и мутации, способствует термоллабильности [45]. Сходная термоллабильность обнаружена при более высоких температурах и в эритроцитах [39, 40, 46] и проанализирована методом расчета стабильности белка [35]. Возможно, в связи с тем, что эритроциты широко представлены в ткани крови, они более устойчивы к внешним факторам, чем миоблесты [47]. В частности, из-за отсутствия ядра они обладают белками, повышающими устойчивость к окислительному стрессу [48–50].

Наконец, было показано, что аргинин может приводить к обратному развитию симптоматики при дефиците альдолазы А, однако механизм его действия пока неизвестен. Ранее аргинин был описан как защитный белок-шаперон, защищающий разные метаболические ферменты от термоллабильности [51–53].

Таблица 2. Опубликованные случаи дефицита альдолазы А

Этнос	Близкородственный брак	Мутация	Клиническое описание			Активность альдолазы А (Ед/г Hb)		Источник
			Гемолитическая анемия	Миопатия	Задержка умственного развития	Пациент	Контроль	
Япония	+/-, т. е. вероятный (близкородственный брак)	p.Asp128Gly	+	-	-	0,12	2,99	Miwa et al., 1981 Kishi et al., 1987
Германия	-	p.Gly206Lys	+	+	-	0,3	7,9	Kreuder et al., 1996
Сицилия	-	p.Arg303X p.Cys338Tyr	+	+	-	0,3	1,3–2,8	Yao et al., 2004
Марокко	+	p.Ala279Val	-	+	+	0,4	4,6	Данное описание

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Sauret J.M., Marinides G., Wang G.K. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002;65(5):907–12.
2. Brown C.V., Rhee P., Chan L. et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma* 2004;56(6):1191–6.
3. Alpers J.P., Jones L.K. Jr. Natural history of exertional rhabdomyolysis: a population-based analysis. *Muscle Nerve* 2010;42(4):487–91.
4. Perreault S., Birca A., Piper D., et al. Transient creatine phosphokinase elevations in children: a single-center experience. *J Pediatr*. 2011 Oct;159(4):682–5.
5. Mackay M.T., Kornberg A.J., Shield L.K. et al. Benign acute childhood myositis: laboratory and clinical features. *Neurology* 1999;53(9):2127–31.
6. Zutt R., van der Kooi A.J., Linthorst G.E. et al. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord* 2014;24(8):651–9.
7. Tein I., DiMauro S., DeVivo D.C. Recurrent childhood myoglobinuria. *Adv Pediatr* 1990;37:77–117.
8. Tonin P., Lewis P., Servidei S. et al. Metabolic causes of myoglobinuria. *Ann Neurol* 1990;27(2):181–5.
9. Berardo A., DiMauro S., Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10(2):118–26.
10. DiMauro S., Garone C., Naini A. Metabolic myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(5):386–93.
11. Laforêt P., Vianey-Saban C. Disorders of muscle lipid metabolism: diagnostic and therapeutic challenges. *Neuromuscul Disord* 2010;20(11):693–700.
12. Zeharia A., Shaag A., Houtkooper R.H. et al. Mutations in LPIN1 cause recurrent acute myoglobinuria in childhood. *Am J Hum Genet* 2008;83(4):489–94.
13. Michot C., Hubert L., Brivet M. et al. LPIN1 gene mutations: a major cause of severe rhabdomyolysis in early childhood. *Hum Mutat* 2010;31(7):E1564–73.
14. Michot C., Hubert L., Romero N.B. et al. Study of LPIN1, LPIN2 and LPIN3 in rhabdomyolysis and exercise-induced myalgia. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(6):1119–28.
15. Kapina V., Sedel F., Truffert A. et al. Relapsing rhabdomyolysis due to peroxisomal alpha-methylacyl-coa racemase deficiency. *Neurology* 2010;75(14):1300–2.
16. Darras B.T., Friedman N.R. Metabolic myopathies: a clinical approach; part I. *Pediatr Neurol* 2000;22(2):87–97.
17. Quinlivan R., Jungbluth H. Myopathic causes of exercise intolerance with rhabdomyolysis. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(10):886–91.
18. Rosenberg H., Davis M., James D. et al. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:21.
19. Shapiro M.L., Baldea A., Luchette F.A. Rhabdomyolysis in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2012;27(6):335–42.
20. Cervellin G., Comelli I., Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(6):749–56.
21. Luck R.P., Verbin S. Rhabdomyolysis: a review of clinical presentation, etiology, diagnosis, and management. *Pediatr Emerg Care* 2008;24(4):262–8.
22. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87–91.
23. Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112(12):1821–30.
24. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1796–808.
25. Molenaar J.P., Voermans N.C., van Hoeve B.J. et al. Fever-induced recurrent rhabdomyolysis due to a novel mutation in the ryanodine receptor type 1 gene. *Intern Med J* 2014;44(8):819–20.
26. East C., Alivizatos P.A., Grundy S.M. et al. Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1988;318(1):47–8.
27. Santos J. Jr. Exertional rhabdomyolysis. Potentially life-threatening consequence of intense exercise. *JAAPA* 1999;12(7):46–9, 53–5.
28. Hopkins P.M. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 2000;85(1):118–28.
29. Späte U., Schulze P.C. Proinflammatory cytokines and skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(3):265–9.
30. Ostrowski K., Rohde T., Asp S. et al. Chemokines are elevated in plasma after strenuous exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2001;84(3):244–5.
31. Chen X., Xun K., Chen L. et al. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator. *Cell Biochem Funct* 2009;27(7):407–16.
32. Feingold K.R., Grunfeld C. Tumor necrosis factor-alpha stimulates hepatic lipogenesis in the rat in vivo. *J Clin Invest* 1987;80(1):184–90.
33. Grunfeld C., Adi S., Soued M. et al. Search for mediators of the lipogenic effects of tumor necrosis factor: potential role for interleukin 6. *Cancer Res* 1990;50(14):4233–8.
34. Vallerie S.N., Hotamisligil G.S. The role of JNK proteins in metabolism. *Sci Transl Med* 2010;2(60):60rv5.
35. Chen C.W., Lin J., Chu Y.W. iStable: off-the-shelf predictor integration for predicting protein stability changes. *BMC Bioinformatics* 2013;14 Suppl 2:S5.
36. Yao D.C., Tolan D.R., Murray M.F. et al. Hemolytic anemia and severe rhabdomyolysis caused by compound heterozygous mutations of the gene for erythrocyte/muscle isozyme of aldolase, ALDO A(Arg303X/Cys338Tyr). *Blood* 2004;103(6):2401–3.
37. Michot C., Mamoune A., Vamecq J. et al. Combination of lipid metabolism alterations and their sensitivity to inflammatory cytokines in human lipin-1-deficient myoblasts. *Biochim Biophys Acta* 2013;1832(12):2103–14.
38. van Adel B.A., Tarnopolsky M.A. Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;10(3):97–121.
39. Kreuder J., Borkhardt A., Repp R. et al. Brief report: inherited metabolic myopathy and hemolysis due to a mutation in aldolase A. *N Engl J Med* 1996;334(17):1100–4.
40. Miwa S., Fujii H., Tani K. et al. Two cases of red cell aldolase deficiency associated with hereditary hemolytic anemia in a Japanese family. *Am J Hematol* 1981;11(4):425–37.
41. Beutler E., Scott S., Bishop A. et al. Red cell aldolase deficiency and hemolytic anemia: a new syndrome. *Trans Assoc Am Physicians* 1973;86:154–66.
42. Kishi H., Mukai T., Hirono A. et al. Human aldolase A deficiency associated with a hemolytic anemia: thermolabile aldolase due to a single base mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84(23):8623–7.
43. Pacheco P., Vieira-de-Abreu A., Gomes R.N. et al. Monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine ligand 2 controls microtubule-driven biogenesis and leukotriene B4-synthesizing function of macrophage lipid bodies elicited by innate immune response. *J Immunol* 2007;179(12):8500–8.
44. Gomes R.N., Figueiredo R.T., Bozza F.A. et al. Increased susceptibility to septic and endotoxic shock in monocyte chemoattractant protein 1/cc chemokine ligand 2-deficient mice correlates with reduced interleukin 10 and enhanced macrophage migration inhibitory factor production. *Shock* 2006;26(5):457–63.
45. Beermink P.T., Tolan D.R. Subunit interface mutants of rabbit muscle aldolase form active dimers. *Protein Sci* 1994;3(9):1383–91.
46. Takahashi I., Takasaki Y., Hori K. Site-directed mutagenesis of human aldolase isozymes: the role of Cys-72 and Cys-338 residues of aldolase A and of the carboxy-terminal Tyr residues of aldolases A and B. *J Biochem* 1989;105(2):281–6.

47. Tsantes A.E., Bonovas S., Travlou A. et al. Redox imbalance, macrocytosis, and RBC homeostasis. *Antioxid Redox Signal* 2006;8(7–8):1205–16.

48. Marinkovic D., Zhang X., Yalcin S. et al. Foxo3 is required for the regulation of oxidative stress in erythropoiesis. *J Clin Invest* 2007;117(8):2133–44.

49. Matés J.M., Pérez-Gómez C., Olalla L. et al. Allergy to drugs: antioxidant enzymic activities, lipid peroxidation and protein

oxidative damage in human blood. *Cell Biochem Funct* 2000;18(2):77–84.

50. Crawford J.H., Isbell T.S., Huang Z. et al. Hypoxia, red blood cells, and nitrite regulate NO-dependent hypoxic vasodilation. *Blood* 2006;107(2):566–74.

51. Berendse K., Ebberink M.S., Ijlst L. et al. Arginine improves peroxisome functioning in cells from patients with a mild peroxisome biogenesis disorder. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:138.

52. Roth S.D., Schüttrumpf J., Milanov P. et al. Chemical chaperones improve protein secretion and rescue mutant factor VIII in mice with hemophilia A. *PLoS One* 2012;7(9):e44505.

53. Senesi P., Luzi L., Montesano A. et al. Betaine supplement enhances skeletal muscle differentiation in murine myoblasts via IGF-1 signaling activation. *J Transl Med* 2013;11:174.

Основные препараты и токсические вещества, которые могут приводить к рабдомиолизу

Наркотические препараты и токсические вещества

Алкоголь, опиаты (героин, метадон), кокаин, амфетамины, ЛСД, экстази, изопропиловый спирт, монооксид карбона, этилен гликоль, толуол, органофосфаты (инсектициды, гербициды – трибуфос), мышьяк, ртуть, железо, вдыхание паров и дыма от сгорающих металлов.

Биологические токсины

Столбняк, стафилококк, змеиный яд (змей-виперид – африканских гадюк, гремучих змей, гадюки Рассела), яды гименоптер (пчел и ос), диптер (мух и комаров), паукообразных (пауков и скорпионов), рифовых рыб (каменной рыбы, рыбы-скорпиона и др.): цикута (семена цикуты), экстракт кава-кава (опьяняющий перец – *Piper methysticum*), загрязненное растительное масло.

Анальгетики и противовоспалительные лекарства

Салицилаты, ацетаминофен, пропоксифен, опиаты, петидин, нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, диклофенак, нифлумовая кислота, фенилбутазон), глюкокортикоиды.

Антибиотики и противомикробные препараты

Флюороквинолоны, пиперазидин, триметоприм + сульфаниламиды, амфотерицин В, итраконазол, левовфлоксацин.

Препараты, снижающие уровень холестерина

Фибраты (безафибрат, ципрофибраты, фенофибраты, гемифиброзил), статины (флувастатин, аторвастатин, правастатин, симвастатин).

Цитотоксические вещества

Винкристин, цитарабин, митоксантрон.

Иммуносупрессоры

Циклоспорин А, интерферон альфа, интерлейкин 2, азатиоприн, такролимус.

Антитиреоидные препараты

Карбимазол.

Анестетики и блокаторы нервно-мышечной передачи

Пропофол, галогенсодержащие соединения, суксаметония хлорид, глутетимид, кетамин, сукцинилхолин.

Противовирусные препараты

Зидовудин, ритонавир, диданозин.

Бензодиазепины

Диазепам, темазепам.

Нейролептики и психотропные препараты

Галоперидол, рисперидон, тиоридазин, локсапин, налтрексон.

Антидепрессанты

Все классы

Антинуклеарные препараты

Фамотидин, циметидин

Бета-блокаторы

Оксспренолол, лабетолол.

Прочие вещества

Хлорохин, гидрохлорохин, амиодарон, колхицин, D-пеницилламин, сульфазалин, витамины А (этретинат), В₃, В₆ (пиридоксин), инсулин, нифедипин, тиоридазин, вакцина БЦЖ, вальпроевая кислота, антигистаминные препараты, эметин, триптофан, стрептокиназа, слабительные, диуретики, метилксантинаты (кофеин, теофиллин, тиазиды), леводопа, литий, тербуталин, феновирин, липрессин, вазопрессин, налтрексон, подофиллин, аминокaproновая кислота, радиотерапия органов грудной клетки (включая сердце).