

А. В. Козлов,
докт. мед. наук

В. С. Берестовская,
канд. мед. наук

Е. Н. Ребякова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

ГИПЕРКРЕАТИНКИНАЗЕМИЯ КАК ЛАБОРАТОРНЫЙ МАРКЕР (продолжение, начало см. в № 1, 2012 г.)

Гиперкреатинкиназемия при разных заболеваниях

Причины, приводящие к повышению активности креатинкиназы (КК) в крови при ряде заболеваний, можно условно разделить на две неравнозначные группы. В первую группу входят заболевания, для которых очевидна связь между гиперкреатинкиназемией и вовлечением в патологический процесс тканей, содержащих большие количества КК. В другую группу включены редко встречающиеся заболевания или синдромы, для которых до сих пор не установлены механизмы развития гиперкреатинкиназемии (нейроакантоцитоз, синдром обструктивного апноэ сна).

Заболевания сердечной мышцы

Мониторинг активности КК и ее изоферментов в течение длительного времени использовали при диагностике острых и хронических заболеваний сердечной мышцы. КК и, особенно, изофермент КК-МВ до сих пор остаются надежными лабораторными маркерами миокардиального некроза, обеспечивая достаточную чувствительность и специфичность при выявлении инфаркта и оценке прогноза заболевания [1].

Заболевания центральной нервной системы

Активность КК в сыворотке крови, в основном за счет изофермента КК-ВВ, может повышаться у больных с острыми сосудистыми заболеваниями мозга и при разных нейрохирургических вмешательствах. После травмы головы активность КК в крови обнаруживают у многих больных данной группы, длительность повышения может, в ряде случаев, коррелировать с тяжестью травмы и прогнозом [2]. Небольшие количества КК — ее изофермента КК-ВВ выявляют у больных после проведения аортокоронарного шунтирования или кардиореанимационных мер, а также у больных при гипотермии [3].

Повреждение мышц

При повреждении мышечной ткани, в частности размождении мышц, злокачественной гипертермии, тяжелой мышечной нагрузке, пароксизмальной миоглобинурии, вирусных заболеваниях активность сывороточной КК может значительно повышаться. Она также может возрасти после внутримышечных

инъекций, хирургических вмешательств, при сепсисе, травме мышц, судорогах, ожогах, укусах пчел, ос [4].

Лекарственные препараты и токсические соединения

Ряд лекарственных препаратов у людей с повышенной чувствительностью к ним может приводить к возрастанию активности КК в крови, иногда значительному, особенно при передозировке аминтриптилина, амфетамина, этилового спирта, героина, кокаина, барбитуратов, имипрамина. Развитие гиперкреатинкиназемии многие авторы связывают с развитием лекарственной миопатии [5].

Злокачественные опухоли

При опухолях желудочно-кишечного тракта, легкого в сыворотке крови может происходить повышение активности изофермента КК-ВВ. Опухоли предстательной железы, мочевого пузыря, яичка, почек, молочной железы, яичников, матки, центральной нервной системы могут сопровождаться увеличением активности КК за счет изофермента КК-ВВ [6].

Заболевания щитовидной железы

Нарушение функции щитовидной железы сказывается на активности сывороточной КК. У 60 % больных гипотиреозом активность КК может повышаться более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей референтного интервала, у некоторых больных может обнаруживаться и более значительное повышение. Активность КК в сыворотке крови связана с изоферментом КК-ММ, повышение активности изофермента КК-МВ указывает, скорее, на повреждение сердечной мышцы. При гипертиреозе активность КК в сыворотке крови чаще находится на нижней границе референтных значений [2].

Синдром обструктивного апноэ сна

Гиперкреатинкиназемию наблюдают при состоянии, получившем название апноэ, связанное с нарушением проходимости дыхательных путей во время сна — сонное апноэ, обструктивное ночное (obstructive sleep apnea), синдром обструктивного апноэ сна. При данном состоянии вследствие нарушения проходимости дыхательных путей резко затрудняется поступление воздуха в легкие. Внеш-

ним проявлением такого нарушения является громкий храп. Падение концентрации кислорода в крови может оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему и приводить к развитию артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и, в ряде случаев, сопровождается повышением активности КК в крови [7, 8].

Нейроакантоцитоз

Нейроакантоцитоз представляет собой гетерогенную группу наследственных заболеваний, для которых характерно сочетание экстрапирамидного синдрома, полиневропатии и изменений формы эритроцитов в виде акантоцитоза. Патогномичными для данной группы заболеваний считают изменения формы и размеров эритроцитов, зазубренность их краев, повышение активности КК в крови. Полагают, что в ряде случаев в основе нарушений лежат изменения интегральных белков мембраны эритроцита 3 и 4.1 R. Не исключено, что белок 4.1R в мозге принимает участие в формировании нейродегенеративных расстройств [9, 10].

Гиперкреатинкиназемия при нейромышечных заболеваниях

Повышение активности КК в крови было также описано при разных нейромышечных заболеваниях из-за повреждения мышц и некроза. Активность КК повышается в крови больных с некоторыми нейрогенными дистрофиями: боковым амиотрофическом склерозе, спинальной мышечной дистрофии III и IV типа, во время последствий после перенесенного полиомиелита, спинальной мышечной атрофии. В этих случаях наличие клинической картины позволяет установить причину гиперкреатинкиназемии [11].

Гиперкреатинкиназемия при прогрессирующих мышечных дистрофиях

Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) — группа наследственных заболеваний, характеризующаяся нарастающей мышечной слабостью, атрофией скелетных мышц и, по данным электромиографии, первично-мышечным типом поражения [12]. Первичные мышечные дистрофии манифестируют мышечными болями, снижением силы мышц и гиперкреатинкиназемией. При дистрофии Дюшенна, Беккера гиперкреатинкиназемия может превышать нормальный уровень активности фермента в 25–200 раз. С низким уровнем активности КК встречаются на поздних стадиях заболевания, когда мышечная ткань практически полностью подверглась фиброзным изменениям [13].

В зависимости от характера мышечных атрофий и локализации генетического дефекта, выделяют несколько групп миодистрофий, среди них прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, Беккера и Ландузи–Дежерина. Для этих форм выявлены нару-

шения синтеза ряда мышечных белков: дистрофина, эмерина, ламнина, во многом определяющие картину заболевания [14].

В англоязычной литературе для обозначения конечностно-поясных форм ПМД используют аббревиатуру LGMD (limb-girdle muscular dystrophy). Данные формы ПМД являются группой генетически гетерогенных заболеваний с характерной картиной заболевания: прогрессирующей мышечной слабостью и гипотрофиями, «крыловидными» лопатками, «утиной походкой», поясничным гиперлордозом. К мышечным белкам, нарушение синтеза которых во многом определяет картину заболевания, относят: миотилин, кавеолин-3 [15], кальпаин-3 [16], дисферлин [17], саркогликан [18]. При этих формах ПМД активность КК в крови может превышать референтные значения в 10–100 раз [13]. Гиперкреатинкиназемия может быть единственным признаком миотонической дистрофии [19]. Ее могут обнаруживать при позднем начале гликогеноза II типа [20]. При мышечной дистрофии Беккера [21], мышечной дистрофии Ландузи–Дежерина [22] выявляют постоянную гиперкреатинкиназемию и мышечную боль при нагрузке. Гиперкреатинкиназемию в качестве диагностического маркера используют для выявления носителей миопатии Дюшенна. У многих пациентов из данной группы при последующем обследовании были выявлены или признаки, или семейный анамнез миопатии Дюшенна [23]. Другие авторы гиперкреатинкиназемию применяли в качестве маркера для выявления носительства миопатии Дюшенна, часто ассоциируемой с развитием злокачественной гипертермии при проведении общей анестезии [24].

Идиопатическая гиперкреатинкиназемия

Гиперкреатинкиназемия, иногда выявляемая у людей, не предъявляющих жалоб и чувствующих себя здоровыми, получила название бессимптомная, или идиопатическая (idiopathic hyperCKemia). При обследовании этих людей часто не удается выявить каких-либо клинических проявлений нейромышечных заболеваний и других причин, приводящих к увеличению активности КК в крови. Несмотря на то, что данной проблеме был посвящен ряд обзоров, статей, описаний отдельных случаев гиперкреатинкиназемии, ретроспективных исследований, диагностическая значимость обнаружения идиопатической гиперкреатинкиназемии остается под вопросом [25].

При длительном наблюдении за пациентами с гиперкреатинкиназемией в покое было установлено, что спустя годы у многих развивается мышечная слабость. Авторы полагают, что миопатия на ранних стадиях может протекать бессимптомно [26]. При этом следует иметь в виду, что активность КК в крови может заметно повышаться в доклинической стадии ряда заболеваний мышц [27].

ОБЗОРЫ

Другие исследователи считают, что у большинства подобного рода больных гиперкреатинкиназемия, скорее всего, не связана с заболеванием мышц [28]. Было высказано предположение, такие пациенты с гиперкреатинкиназемией не нуждаются в специальном наблюдении [29]. Полагают, что «семейные» идиопатические гиперкреатинкиназемии представляют собой группу легко протекающих генетически гетерогенных заболеваний, часто связанных с генными мутациями кавеолина-3 [30]. В то же время, в недавно проведенном исследовании пациентов с постоянной гиперкреатинкиназемией была проведена электромиография и биопсия мышц. Гистологические изменения в мышечном биоптате были обнаружены у 55% пациентов этой группы, диагноз мышечная дистрофия был установлен у трех пациентов [31]. Поскольку диагноз мышечная дистрофия не может основываться только на обнаружении высокой активности КК в крови, пациентам с необъяснимо высокой гиперкреатинкиназемией может потребоваться углубленное обследование [32].

В группе митохондриальных миопатий, обусловленных дефицитом карнитинпальмитилтрансферазы, повышение активности КК наблюдали после физической нагрузки [33].

При миопатиях, связанных с дефектом транспортной системы митохондрий [34], β -окисления [35], цикла Кребса [36], дыхательной цепи [37], повышение активности КК может обнаруживаться после физической нагрузки. Даже умеренная или перемежающаяся гиперкреатинкиназемия может указывать на нарушение обмена веществ в мышечной ткани, имеющее место у пациентов с митохондриальными миопатиями и дефицитом аденилатдезаминазы [38, 39]. Гликогенозы, сопровождающиеся нарушением гликолиза или гликогенолиза, приводят к развитию миопатии с гиперкреатинкиназемией [40].

Некоторые исследователи пытались оценить качество жизни больных с идиопатической гиперкреатинкиназемией или умеренными признаками миопатии с точки зрения допустимости выполнения ими физической нагрузки. При изучении ответа на субмаксимальную и максимальную физическую нагрузку на велоэргометре у 11 пациентов с гиперкреатинкиназемией было установлено, что нагрузка не привела к повышению активности КК в крови и появлению каких-либо жалоб при сравнении с контрольной группой [41]. Другие авторы считают, что физическая нагрузка может быть безопасна только для отдельных форм миодистрофий [42, 43].

Рекомендации, касающиеся выбора необходимых лабораторных тестов, и перечень дополнительных исследований для выявления бессимптомной гиперкреатинкиназемии приведен ниже [13].

1. Под гиперкреатинкиназемией понимают активность креатинкиназы в сыворотке крови, превышающую в 1,5 раза верхний предел референтного интервала.

2. Для доказательства стойкой бессимптомной гиперкреатинкиназемии необходимо исключить причины повышения ее активности, связанные и не связанные с нейромышечными заболеваниями, — так называемые «немышечные» причины.

3. Уточнить в семейном анамнезе указания на нейромышечные заболевания, гиперкреатинкиназемию, злокачественную гипертермию.

4. Перед проведением сложных и дорогостоящих исследований необходимо удостовериться в стойком характере гиперкреатинкиназемии повторным определением активности креатинкиназы для исключения повышения активности ее фермента, вызванное физическими нагрузками. В связи с этим, пациенту рекомендуют избегать физических нагрузок в течение семи дней до взятия крови и определять активность креатинкиназы не менее двух раз на протяжении месяца.

5. При обнаружении стойкой гиперкреатинкиназемии следует провести электромиографическое исследование.

6. Биопсию мышцы рекомендуют проводить пациентам с гиперкреатинкиназемией, если выявляют дополнительно один или более из приведенных ниже признаков:

- характерные изменения на электромиограмме;
- активность креатинкиназы в сыворотке крови в 3 раза превышает референтные значения;
- возраст пациента менее 25 лет;
- появление мышечных болей при физической нагрузке или ее непереносимость;
- у женщин обнаружение гиперкреатинкиназемии, не достигающей трехкратного верхнего значения референтного интервала, требует исключения носительства миопатии Дюшенна/Беккера. Перед проведением биопсии необходимо провести ДНК-анализ. Это позволяет выявить до 70 % женщин-носителей. Подобные случаи должны обсуждаться со специалистами генетиками.

7. У мужчин при обнаружении гиперкреатинкиназемии ниже трехкратного верхнего референтного значения биопсию мышц рекомендуют проводить в том случае, если пациент заинтересован в установлении или уточнении диагноза нейромышечного заболевания или в обследовании в неврологической клинике.

8. Перечень диагностических исследований с использованием мышечной ткани должен включать гистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследования образца ткани. Для уточнения диагноза могут потребоваться дополнительные методы: вестерн блот, ферментные методы, анализ митохондриальной ДНК.

Литература

1. Wu A. H., Apple F. S., Gibler W. B. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases // Clin. Chem. 1999. Vol. 45. P. 1104–1121.
2. Долгов В. В., Козлов А. В., Раков С. С. Лабораторная энзимология. СПб.: Витал Диагностикс, 2002.
3. Kloss R., Keller H. E., Stober T. et al. Creatine kinase BB activity in the serum of patients with cerebrovascular diseases // Nervenarzt. 1985. Vol. 56. P. 417–422.
4. Козлов А. В., Берестовская В. С. Методы определения креатинкиназы и ее изоферментов // Лаб. диагностика. 2007. № 1. С. 3–10.
5. Головки А. И. Наркология. Общие вопросы и патогенез химических зависимостей / Под ред. А. Г. Сафронова. СПб.: Артиком, 2008.
6. Вилкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии. М.: Медицина, 1981.
7. Калинин А. Л. Синдром обструктивного апноэ сна – фактор риска артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. 2003. Т. 9. № 2.
8. Lentini S., Manka R., Scholtyssek S. et al. Creatine phosphokinase elevation in obstructive sleep apnea syndrome. An unknown association? // Chest. 2006. Vol. 129. P. 88–94.
9. Гусев Е. И., Бурд Г. С., Никифоров А. С. Неврологические синдромы, симптомокомплексы и болезни. М.: Медицина. 1999.
10. Turgeon M. Clinical hematology: theory and procedures (4th ed.). Lippincott Williams&Wilkins, 2005.
11. Braccaccio P., Maffulli N., Limongelli F. M. Creatine kinase monitoring in sport medicine // Brit. Med. Bull. 2007. Vol. 81. P. 209–230.
12. El-Bohy A. A., Wong B. L. The diagnosis of muscular dystrophy // Pediat. Ann. 2005. Vol. 34. P. 525–553.
13. Kyriakides T., Angelini C., Schaefer J. et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia // Europ. J. Neurol. 2010. Vol. 17. P. 767–773.
14. Engel A. G., Orawa E. Chapter 34: Dystrophinopathies (3rd ed.) // In: Engel A. G., Franzini C., Armstrong H. (eds). Myology, McGraw-Hill, 2004.
15. Woodman S. E., Sotgia F., Galbiati F. et al. Caveolinopathies: mutations in caveolin-3 cause four distinct autosomal dominant muscle diseases // Neurology. 2004. Vol. 62. P. 538–543.
16. Hanisch F., Muller C. R., Grimm D. et al. Frequency of calpain-3 c.550delA mutation in limb girdle muscular dystrophy type 2 and isolated hyperCKemia in German patients // Clin. Neuropathol. 2007. Vol. 26. P. 157–163.
17. Morandi L., Angelini C., Prella A. et al. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm // Neurol. Sci. 2006. Vol. 27. P. 303–311.
18. Angelini C., Fanin M., Menegazzo E. et al. Homozygous alpha-sarcoglycan mutation in two siblings: one asymptomatic and one steroidresponsive mild limb-girdle muscular dystrophy patient // Muscle Nerve. 1998. Vol. 21. P. 769–775.
19. Merlini L., Sabatelli P., Columbaro M. et al. Hyper-CK-emia as the sole manifestation of myotonic dystrophy type 2 // Muscle Nerve. 2005. Vol. 31. P. 764–767.
20. Fernandez C., De Paula A. M., Figarella-Branger D. et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia // Neurology. 2006. Vol. 66. P. 1585–1587.
21. Drouet A., Leturcq F., Guilloton L. et al. Muscular exercise intolerance syndrome in Becker muscular dystrophy // Presse méd. 2002. Vol. 31. P. 197–201.
22. Bushby K. M., Pollitt C., Johnson M. A. et al. Muscle pain as a prominent feature of a facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): four illustrative case reports // Neuromuscul. Disord. 1998. Vol. 8. P. 574–579.
23. Tachi N., Wakai S., Yutoh Y. et al. Asymptomatic hyper-CKemia: detection of an isolated carrier of Duchenne muscular dystrophy // J. Child. Neurol. 1990. Vol. 5. P. 351–353.
24. Weglinski M. R., Wedel D. J., Engel A. G. Malignant hyperthermia testing in patients with persistently increased serum creatine kinase levels // Anesth. et Analg. 1997. Vol. 84. P. 1038–1041.
25. Galassi G., Rowland L. P., Hays A. P. et al. High serum levels of creatine kinase: asymptomatic prelude to distal myopathy // Muscle Nerve. 1987. Vol. 10. P. 346–350.
26. Wokke J. H. Raised creatinekinase serum activity: not necessarily a sign of disease // Ned. T. Geneesk. 2003. Vol. 47. P. 1998–2000.
27. Joy J. L., Oh S. J. Asymptomatic hyper-CK-emia: an electrophysiologic and histopathologic study // Muscle Nerve. 1989. Vol. 12. P. 206–209.
28. Prella A., Tancredi L., Sciacco M. et al. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels // J. Neurol. 2002. Vol. 249. P. 305–311.
29. Reijndel J. C., Notermans N. C., Linssen W. H., Wokke J. H. Benign prognosis in idiopathic hyperCK-emia // Muscle Nerve. 2000. Vol. 23. P. 575–579.
30. Capasso M., De Angelis M. V., Di Muzio A. et al. Familial idiopathic hyper-CK-emia: an underrecognized condition // Muscle Nerve. 2006. Vol. 33. P. 760–765.
31. Dabby R., Sadeh M., Herman O. et al. Asymptomatic or minimally symptomatic hyperCKemia: histopathologic correlates // Isr. Med. Assoc. J. 2006. Vol. 8. P. 110–113.
32. Kleppe B., Reimers C. D., Altmann C., Pongratz D. E. Findings in 100 patients with idiopathic increase in serum creatine kinase activity // Med. Klin. 1995. Vol. 90. P. 623–627.
33. Faigel H. C. Carnitine palmitoyltransferase deficiency in a college athlete: a case report and literature review // J. Amer. Coll. Hlth. 1995. Vol. 44. P. 51–54.
34. Vielhaber S., Feistner H., Wels J. et al. Primary carnitine deficiency: adult onset lipid storage myopathy with a mild clinical course // J. clin. Neurosci. 2004. Vol. 11. P. 919–924.
35. Woldseth B., Rootwelt T. Mitochondrial beta-oxidation defects // Tidsskr. Nor. Laegeforen. 2006. Vol. 126. P. 756–759.

ОБЗОРЫ

36. *Deschauer M., Gizatullina Z., Schuize A. et al.* Molecular and biochemical investigations in fumarase deficiency / / *Molec. Genet. Metab.* 2006. Vol. 88. P. 146–152.
37. *Di Mauro S.* Mitochondrial myopathies / / *Curr. Opin Rheumatol.* 2006. Vol. 18. P. 636–641.
38. *Sciacco M., Prella A., Comi G. P. et al.* Retrospective study of a large population of patients affected with mitochondrial disorders: clinical, morphological and molecular genetic evaluation / / *J. Neurol.* 2001. Vol. 248. P. 778–788.
39. *Abe M., Higuchi I., Morisaki H. et al.* Myoadenilate deaminase deficiency with progressive muscle weakness and atrophy caused by new missense mutations in AMPD1 gene: case report in a Japanese patient / / *Neuromuscul. Dis.* 2000. Vol. 10. P. 472–477.
40. *Tsujino S., Nonaka I., Di Mauro S.* Glycogen storage myopathies / / *Neurol. Clin.* 2000. Vol. 18. P. 125–150.
41. *Reijnveld J. C., TeBoekhorst B. C., Zonderland M. L. et al.* Response to exercise of patients with idiopathic hyperCKemia / / *Muscle Nerve.* 2002. Vol. 26. P. 832–837.
42. *Lue Y. J., Chen S. S.* The strength and functional performance in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy / / *Kaohsiung. J. Med. Sci.* 2000. Vol. 16. P. 248–254.
43. *Van der Kool E. L., Lindeman E., Riphagen I.* Strength training and aerobic exercise training for muscle disease / / *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 25. CD003907.