

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

За последние десятилетия произошли значительные изменения в структуре лабораторных методов за счет внедрения новых технологий. В связи с этим, произошло определенное переосмысление сложившихся представлений о значении определения активности ферментов в постановке клинического диагноза. Традиционно, смысл определения активности ферментов сводился к выявлению заболеваний сердца, печени, поджелудочной железы, скелетных мышц, костной ткани и предстательной железы [1].

Сравнительно недавно в диагностике заболеваний сердечной мышцы широко использовали определение в крови активности креатинкиназы (КК), ее изоферментов КК-МВ, КК-ММ и КК-ВВ. В настоящее время эти ферментные маркеры оказались практически вытесненными маркерами с более высокой специфичностью — тропонином *T* или *I* [2].

Несмотря на увеличивающееся использование методов ДНК-диагностики, определение активности КК в сыворотке крови до настоящего времени остается наиболее доступным лабораторным методом для диагностики миопатий. Финансовая доступность и практически 100 % чувствительность делает определение КК надежным маркером для скрининга новорожденных, подтверждения или исключения доклинического диагноза миопатии Дюшенна или Беккера, выявления женщин-носителей соответствующих генов [3]. Определение активности КК используют для выявления повреждения мышц лекарственными препаратами, особенно гиполлипидемическими [4].

Таким образом, определение активности ферментов до сих пор остается значимым лабораторным маркером, однако акценты сместились к новым диагностическим аспектам. В этом смысле наибольший интерес представляет фермент КК.

Креатинкиназа в крови здорового человека

В крови здорового человека общая активность КК поддерживается на относительно постоянном уровне за счет выхода фермента из скелетных мышц, в основном изофермента КК-ММ. В раннем эмбриональном периоде активность КК обеспечивается, в основном, изоферментом ВВ, на более поздних стадиях преобладает изофермент КК-ММ [5].

У новорожденных активность КК в сыворотке выше, чем у взрослых, и достигает уровня активности в организме взрослого человека в течение первых 10 дней жизни [6]. У женщин активность КК в

крови на ранних сроках беременности снижается, на поздних сроках активность фермента может резко увеличиваться за счет изофермента КК-МВ [7]. У мужчин активность КК в сыворотке крови с возрастом снижается [8].

Иногда повышенный уровень активности фермента находили у людей, не предъявлявших каких-либо жалоб и чувствующих себя здоровыми [9].

Были установлены половые различия в активности КК в крови в покое: у женщин активность КК ниже по сравнению с мужчинами. После завершения мышечной нагрузки различия в активности КК, связанные с полом, сохраняются [10]. Полагают, что эстрогены могут служить определяющим фактором в поддержании стабильности клеточных мембран после нагрузки, ограничивая выход КК из поврежденных мышц в кровь [11].

У чернокожих мужчин активность КК в крови обычно выше, чем у белокожих. Несмотря на то, что у чернокожих мужчин масса тела и мышечная масса обычно больше, корреляции с активностью КК не выявляют. Не было установлено различий в активности КК у чернокожих и белокожих атлетов [12].

Так или иначе, но активность КК связана с массой тела и физической активностью [13]. У тренированных спортсменов активность выше, чем у людей, не подвергающихся физическим нагрузкам [14].

Продолжаются исследования, направленные на установление надежных референтных значений активности фермента, поскольку величины активности КК в сыворотке крови, приводимые производителями тест-систем в качестве «нормальных», часто устанавливаются по результатам исследований, проведенных на ограниченном количестве образцов крови, не всегда характеризующих исследуемую популяцию. При этом не учитывают ряд важных составляющих, которые могут сказываться на активности КК в сыворотке крови, среди них пол, возраст, этническая принадлежность, физическая нагрузка, прием лекарственных препаратов [15]. Как следствие, определенная часть здоровых людей может быть отнесена к группе пациентов с гиперкреатинкиназемией (гиперКК). Термин «идиопатическая гиперкреатинкиназемия» (*ИГ*) был предложен в 1980 г. L. P. Rowland и соавт. для тех случаев, когда у пациентов с повышенной активностью КК в крови не было обнаружено ни клинических, ни гистопатологических признаков нейромышечного заболевания [16].

Все это связано с тем, что колебания активности КК в общей популяции населения более выражены, чем диапазон референтных значений к тест-системе, представляемый производителями. Сравнительно недавно были пересмотрены подходы к определению 2,5 и 97,5 процентильных референтных значений [17]. В этой связи заслуживает внимания ряд недавно опубликованных работ.

При обследовании случайной выборки, включавшей 1 444 человека 34–60 лет, как белокожих европейцев, так и выходцев из Южной Азии, оказалось, что в крови женщин и мужчин разных рас активность КК превышала от 2 до 5 раз значения, приводимые изготовителями тест-систем. Активность КК была выше референтных значений у 13 % белокожих европейцев, у 23 % жителей Азии и у 49 % чернокожих [18].

В другой работе повышение активности КК было зафиксировано в 5,3 % из 12 828 образцов крови. После повторного определения количество образцов крови с постоянной гиперкреатинкиназемией составило 1,3 %, — оно было обусловлено приемом статинов и другими причинами. Таким образом, при обследовании здоровой популяции постоянно повышенная активность КК была выявлена у 1,3 %, на «идиопатическую» гиперкреатинкиназемию приходилось до 0,71 %. Авторы полагают, что трактовка результатов определения активности КК должна всегда проводиться с учетом влияния различных факторов [19].

Гиперкреатинкиназемия, не связанная с нейромышечными заболеваниями

Физическая нагрузка

При физической нагрузке небольшой или умеренной интенсивности в мышечной ткани не выявляют изменений в мембранной проницаемости. Тяжелая физическая нагрузка приводит к повреждению структуры клетки скелетной мышцы на уровне сарколеммы и Z-дисков, изменению мембранной проницаемости и высвобождению ферментов [20]. Множество факторов определяет степень повышения активности фермента в сыворотке крови в процессе нагрузки и после ее завершения. Ежедневные тренировки могут привести к постоянно высокой активности КК в крови [100], а наиболее высокая активность КК в сыворотке крови спортсменов была обнаружена после марафонского бега или триатлона [21]. Подъем тяжестей, сопровождающийся сокращением разных групп мышц, также вызывает значительное увеличение активности фермента в сыворотке крови [22]. Активность КК в крови у тренированных людей выше, чем у нетренированных, прирост активности КК в крови в ответ на нагрузку обычно ниже у тренированных, чем у нетренированных людей. Обнаружено, что если тренированные и нетренированные люди выполняют одинаковую физическую нагрузку, уровень активности КК в первой группе ниже по сравнению с контрольной группой [23].

Степень повышения активности КК в ответ на нагрузку связана с индивидуальными особенностями мышц. Различают две группы людей — с высоким и низким ответом на физическую нагрузку. У людей с высоким ответом площадь поперечного среза и объем четырехглавой мышцы бедра были значительно меньше, чем у людей с низким ответом [24].

Время высвобождения КК и скорость ее выведения из крови зависит от степени тренированности, типа, интенсивности и продолжительности нагрузки. Через 8 ч после окончания нагрузки обнаруживают, как правило, двукратное повышение активности КК в крови по сравнению с исходным уровнем. Мышечная нагрузка через 48 ч после начала тренировок не меняет время выведения КК из крови [25].

Отчетливое повышение активности КК в крови после физической нагрузки, затрагивающей разные группы мышц, наблюдают между 2-м и 7-м днем после ее окончания [26]. После продолжительной нагрузки общая активность КК в сыворотке остается заметно повышенной в течение 24 ч или сохраняется на более высоком уровне в течение 48 ч, если испытуемые продолжают тренировки в течение первой недели. Повышение активности КК после эксцентричной нагрузки достигает максимума через 96 ч, дополнительные тренировки приводят только к небольшому ее приросту, вероятно за счет ускорения выведения фермента из крови [27]. Более интенсивные нагрузки — тренировки футболистов два раза в день — приводят к существенному увеличению КК в крови в течение четырех дней. Снижение активности КК между 4-м и 10-м днем, скорее всего, указывает на адаптацию спортсменов к нагрузкам [28].

Как правило, в крови присутствует изофермент КК-ММ, однако длительная и интенсивная тренировка приводит к увеличению активности всех трех изоферментов КК [29]. Полагают, что изофермент КК-ВВ, обнаруживаемый в крови боксеров, указывает на повреждение ткани мозга [30]. Активность КК в крови достигает высоких значений через 5 мин после начала теста на велоэргометре, указывая на то, что длительность нагрузки, а не ее интенсивность, скорее всего, сказывается на активности ферментов в сыворотке крови: креатинкиназы, аспартатамино-трансферазы и аланинаминотрансферазы [31].

Скорость снижения активности КК в крови зависит от длительности отдыха после нагрузки, поскольку кратковременный отдых может замедлить скорость транспорта КК по лимфатической системе и высвобождение фермента из мышечных волокон во внеклеточную жидкость [32]. Массаж мышц способствует более быстрому снижению активности КК в крови после нагрузки, проведенной на беговой дорожке — тредмиле [33]. Снижению активности КК в крови после физической нагрузки способствует включение в рацион аминокислот с разветвленной цепью [34].

Прием лекарственных препаратов

Полагают, что повышение активности КК в крови после приема разных лекарственных препаратов (лекарственная гиперкреатинкиназемия) связано, во многом, с их способностью оказывать токсическое воздействие на мышечную ткань. Следует иметь в виду, что лекарственные препараты реализуют свои миотоксические эффекты с вовлечением разных механизмов. Основной механизм — прямая токсичность. Она часто, но не всегда, связана с дозировкой препарата. Другие значимые механизмы базируются на нарушениях электролитного баланса, резким повышением или избыточной потребностью в энергообеспечении или недостаточной доставкой субстратов. Повреждение мышц может носить генерализованный характер, особенно при приеме препаратов внутрь, возможно появление местных реакций для препаратов, вводимых внутримышечно [35]. При приеме глюкокортикоидных гормонов и гипохолестеринемических препаратов, чаще по сравнению с другими препаратами, наблюдают миалгии, возможно развитие миопатии. Среди других препаратов, обладающих миотоксическим потенциалом, следует упомянуть зидовудин, колхицин, циклоспорин, *D*-пеницилламин и вальпроевую кислоту [36].

На мышечную ткань приходится существенная часть массы тела. Она обильно кровоснабжается, метаболически активна, в связи с чем вступает в реакцию с циркулирующими в крови миотоксичными соединениями. Они способны нарушать обменные процессы и приводить к незначительно выраженной миалгии, бессимптомной креатинкиназемии, а в ряде случаев — к фатальному осложнению, как рабдомиолиз с миоглобинурией и почечной недостаточностью. В отдельных случаях миалгия может сопровождаться судорогами и слабостью мышц, при этом не приводить к повышению активности КК в крови. Клиническая картина лекарственной миопатии полиморфна и включает генерализованную болезненность мышц, мышечную слабость, судороги, резкое повышение активности КК в крови с 10-кратным превышением верхнего предела референтных значений [37].

A. Гиполипидемические препараты

Применение этой группы препаратов — фибратов, производных никотиновой кислоты и статинов — основывается на их воздействии на те или иные звенья липидного обмена. Особо важным результатом гиполипидемической терапии является снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности [38]. По мере использования препаратов данной группы стали появляться сообщения о развитии побочных реакций — миалгии или миопатии. По данным рандомизированных исследований, частота появления миалгии у людей, принимающих статины, колеблется от 1,5 до 3%, проспективных — от 10 до 13% [39, 40]. Для обозначения таких миопатий предлагали использовать сочетание начальных сим-

волов в англоязычном названии миопатии Cholesterol Lowering Agents Myopathy — миопатия вследствие холестеринпонижающих агентов — CLAM.

К 2007 г. было накоплено около шести тысяч сообщений о побочных реакциях в ответ на прием статинов, из них одна треть приходилась на пациентов с мышечными расстройствами [41]. В исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) и HPS (Heart Protection Study of cholesterol lowering with Simvastatin) сроки появления миотоксичности в группе, принимавшей симвастатин, не отличались от группы пациентов, принимавших плацебо. Следует иметь в виду, что в данные исследования не были включены пациенты с высокими факторами риска. В исследовании ExPRESS (The Examination of Probands and Relatives in Statin Studies With Familial Hypercholesterolemia) миалгии после приема препарата наблюдали у 8,9% пациентов, при этом не было выявлено ни одного случая миопатии [42]. Использование одновременно двух гиполипидемических препаратов повышало риск развития миопатии и могло приводить к более серьезным клиническим проявлениям, иногда к рабдомиолизу. Сообщали о развитии миопатии у 0,5% пациентов, получающих один препарат из группы гиполипидемических, и до 5% пациентов — при использовании двух препаратов. Был проведен анализ 91 сообщения о рабдомиолизе при приеме симвастатина и 26 — при использовании аторвастатина [43].

В другом сообщении развитие рабдомиолиза было зафиксировано в 2,1 случая на 1 млн выписанных рецептов для симвастатина и 1,3 — на 1 млн рецептов для аторвастатина [44]. Это указывает на то, что рабдомиолиз развивается достаточно редко. Риск его развития увеличивается с возрастом, при повышении дозы препарата ≥ 40 мг ежедневно, при сочетании с другими лекарственными препаратами — циклоспорином, гемфибросилом, дилтиаземом — и у больных сахарным диабетом [45]. Полагают, что в реализации механизма действия фибратов имеют значение ингибирование реакции глюкуронирования в процессе превращения статинов и прямое миотоксическое воздействие [46]. В тех случаях, когда стабильно высокий уровень холестерина диктует использование двух препаратов — статинов и фибратов, фенофибрат может оказаться альтернативой гемфибросилу из-за более низкой способности к фармакокинетическим взаимодействиям со статинами [47].

Механизмы развития миопатии под действием холестеринпонижающих препаратов окончательно не расшифрованы. Не исключают, что определенная роль принадлежит замедлению синтеза мевалоната, являющегося предшественником многих важных компонентов клеточных мембран, стероидных гормонов, витамина *D* и желчных кислот. Полагают, что поражение мышц при приеме холестеринпонижающих препаратов является результатом воздействия одного или сочетания следующих факторов [48]:

ОБЗОРЫ

увеличение текучести мембран миоцита вследствие изменения содержания в ней холестерина; нарушение синтеза промежуточных продуктов в пути синтеза холестерина, особенно *CoQ10*, что приводит к митохондриальной дисфункции и нарушению процессов образования энергии; повышение активности карнитинпальмитилтрансферазы, что приводит к дефициту карнитина, жирных кислот и повреждению мышечного волокна.

Факторы риска развития статиновой миопатии

В литературе продолжают обсуждать два основных фактора — дозировку препарата и его способность накапливаться в ткани. Полагают, что чем выше липофильность препарата, тем больше его накапливается в мышцах, вызывая миотоксические проявления. Полагают, что пациентам с мышечной дистрофией более показаны гидрофильные препараты [49]. В то же время, развитие миопатии наблюдали при приеме более гидрофильного препарата — парвастатина. Это может свидетельствовать о том, что липофильность не является единственным фактором в реализации миотоксичности [50]. Любой фактор, способствующий повышению концентрации препарата в крови, путем замедления его обмена, выведения или снижения концентрации транспортных белков потенциально увеличивает риск развития миопатии [51].

В ряде работ рекомендуют определять активность КК до начала гипохлипидемической терапии. При появлении мышечной слабости или болезненности мышц определяют активность КК и сравнивают с исходным уровнем. Другие авторы утверждают, что необходимости в проведении повторных исследований активности КК нет, за исключением случаев сочетания приема лекарственных препаратов, способных вызвать миалгию или ингибирующих активность СУР450 3А4, у пожилых пациентов или пациентов с почечной дисфункцией. Появление миалгии или повышение активности КК в крови у пациентов, получающих статины, требует исключения других причин креатинкиназемии — физической нагрузки, травмы мышц, судорог, потребления наркотических препаратов, приема алкоголя и заболеваний — гипотиреоза, полимиозита, дерматомиозита [52].

Б. Миопатия вследствие приема кортикостероидов (кортикостероидная миопатия)

При приеме кортикостероидных гормонов может произойти снижение силы мышц проксимальных отделов конечностей. Для развития миопатии, помимо типа лекарственного препарата, имеет значение его дозировка. Часто клиническая картина нарастает медленно, проявления носят умеренный характер, иногда их связывают с другими системными побочными эффектами терапии кортикостероидами. Ежедневное введение путем ингаляции кортикостероидов в дозе ≥ 10 мг преднизолона более 30 дней может

приводить к проявлению миотоксичности препарата [53]. Другая более тяжелая форма индуцированной кортикостероидами миопатии — остро развивающаяся мышечная слабость — характерна для больных, находящихся в критическом состоянии. Фторированные глюкокортикоиды — бетаметазон, триамцинолон — обладают более выраженной способностью вызывать миопатию по сравнению с нефторированными препаратами [54]. Характерно быстрое обратное развитие процесса после прекращения приема глюкокортикоидных препаратов.

Факторы риска развития стероидной миалгии

- Фторированные стероиды типа дексаметазона, бетаметазона, триамцинолона;
- накапливаемая доза;
- одновременное использование лекарственных препаратов с миотоксическим эффектом;
- электролитные расстройства, проявляющиеся в виде мышечной слабости;
- сепсис или полиорганная недостаточность.

Общепринятая точка зрения на причины развития кортикостероидной миотоксичности — нарушение синтеза РНК, приводящее к атрофии мышечных волокон II типа и некрозу мышц. Другой возможный механизм — ускорение расщепления мышечных белков, в частности кальпаина [55].

В. Миопатия вследствие приема препаратов для лечения СПИД

Прием больными СПИД зидовудина приводит к развитию митохондриальной миопатии. По клинической картине зидовудиновая миопатия близка к миопатии при ВИЧ-инфекции, для которой характерна миалгия, общая слабость, снижение мышечной силы на фоне нормальной или умеренно повышенной активности КК в крови. Она развивается у 2–17 % пациентов и зависит от продолжительности терапии [56]. В основе миопатии лежит митохондриальная дисфункция вследствие ингибирования митохондриальной ДНК-полимеразы. Полагают, что зидовудин выступает в роли конкурентного субстрата для вирусной обратной транскриптазы и митохондриальной ДНК-полимеразы. Выраженность проявлений миопатии зависит от дозировки препарата. Регрессия симптомов миопатии достигается прекращением приема зидовудина и назначением кортикостероидов, если присутствует миозит [57].

Г. Миопатия вследствие приема других препаратов

Полагают, что хлорохин и гидроксихлорохин (противопаразитарные иммунодепрессанты) вызывают миопатию за счет увеличения активности лизосом в миоцитах. Она характеризуется слабостью мышц нижних конечностей, позднее в процесс вовлекаются мышцы верхних конечностей и лица [58].

Колхицин (препарат, влияющий на обмен мочевой кислоты) может приводить к развитию миопатии

в результате нарушения процессов митоза в клетке при его длительном использовании в терапевтических дозах. Ее наблюдают чаще у пациентов 50–70 лет с умеренной хронической почечной недостаточностью, с мышечной слабостью и отсутствием болей. Активность КК в крови может иногда умеренно повышаться, в связи с чем при проведении длительной терапии должен проводиться мониторинг активности КК в крови [59].

Пеницилламин может вызвать воспаление в мышцах в результате иммунной реакции, которую обнаруживают у 1% пациентов. Миозит, вызванный пеницилламином, может развиваться на любом этапе лечения даже при использовании в низкой дозировке. Для избавления от этого побочного эффекта может

требоваться лечение кортикостероидами в течение нескольких месяцев [60].

Активность КК может повышаться у 10% пациентов, леченных антипсихотропными препаратами — клозапином, оланзапином, рисперидоном, галоперидолом [61].

Необходимо учитывать случаи воздействия препаратов у пациентов с мышечными расстройствами. Следует проводить учет клинической картины и особенностей лекарственных препаратов у всех пациентов с мышечными нарушениями. Это может помочь при выборе адекватной терапии. Своевременное обнаружение повреждения мышц, вызванное фармакологическими препаратами, позволит избежать развития потенциально опасных клинических ситуаций для данной группы пациентов [62].

Список литературы смотри на сайте www.terramedica.spb.ru

План конференций ООО «ДискавериМед» на 2012 г.

Руководителям учреждений здравоохранения, образования и научно-исследовательских институтов, врачам, директорам и главам представительств фирм и другим заинтересованным лицам

В 2012 г. при участии ООО «ДискавериМед» и Издательского дома «Терра Медика» в Санкт-Петербурге проводятся следующие конференции:

IV Научно-практическая конференция	11 апреля «Актуальные вопросы неврологии» с сателлитным симпозиумом «Нейропротекция при заболеваниях ЦНС»
V Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция	6–7 июня «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия»
II Российская школа по эндоскопической и оперативной урологии	Май–июнь «Актуальные вопросы урологии и андрологии»
VI Научно-практическая конференция	19 сентября «Грипп и другие воздушно-капельные инфекции: специфическая и неспецифическая профилактика и лечение»
IV Научно-практическая конференция	24 октября «Актуальные вопросы внутренних болезней (кардиология, пульмонология, гастроэнтерология, эндокринология и др.): по материалам международных конгрессов 2012 г.»
VII Научно-практическая конференция	30 ноября «Актуальные вопросы урологии и гинекологии»

Приглашаем Вас принять участие в конференциях!

Оргкомитет конференций: ООО «ДискавериМед», Издательский дом «Терра Медика»
Прижевойт Елена Викторовна тел./ф. (812) 274-08-62, 327-76-22
e-mail: expo@discoverymed.ru <http://www.terramedica.spb.ru>