

Значение повышения МВ-креатинкиназы при различной экстракардиальной патологии

Т. А. Руженцова, Е. И. Милейкова, А. В. Моженкова, Ю. В. Новоженова, О. М. Кобызева, В. А. Дубравицкий, Н. А. Мешкова, Л. Л. Гребец

Креатинкиназа (креатинфосфокиназа, КК) — фермент, который содержится преимущественно в клетках миокарда, скелетной мускулатуры, головного мозга, а в минимальном количестве — в щитовидной железе, легких. Повреждение клеток сопровождается выходом различных внутриклеточных компонентов в кровотоки, что лежит в основе лабораторной диагностики большого ряда патологических процессов. КК обратимо катализирует фосфорилирование креатинина при помощи аденозинтрифосфата (АТФ), в результате образуется высокоэнергетическое соединение — креатинфосфат. КК представляет собой гетерогенный фермент, молекула которого состоит из двух субъединиц — В и М. Комбинации этих субъединиц образуют три различных изофермента: ММ — содержащийся в скелетных мышцах, ВВ — в головном мозге и МВ — гибридный — в сердечной мышце. В норме содержание изоферментов КК в сыворотке крови составляет: КК-ММ — 94–96%, КК-МВ — 4–6%, КК-ВВ отсутствует или обнаруживается в следовом количестве [1–3].

Повышение активности КК-МВ традиционно является диагностическим маркером острого инфаркта миокарда, что широко используется для ранней дифференциальной диагностики. Повышение более 6% от общей КК отмечается уже через 2–4 часа после начала острого болевого приступа, максимум достигается через 12–24 часа, возврат показателя к норме происходит достаточно быстро — на 3-и сутки. При расширении зоны инфаркта нормализация происходит позднее, на 4–6 сутки, в редких случаях позднее, что позволяет диагностировать пролонгированное или рецидивирующее течение. Величина повышения активности КК и КК-МВ коррелирует с размером пораженной зоны миокарда. Повышение активности КК нередко наблюдается и при острых миокардитах, но рост показателя при этом не столь велик, а продолжительность сохранения повышенных цифр значительно дольше, чем при инфаркте [2].

Высокая активность общей КК нередко встречается при травматических повреждениях и заболеваниях скелетных мышц (например, при прогрессирующей мышечной дистрофии, миопатии, дерматомиозите, столбняке), а также при заболеваниях головного мозга (шизофрении, маниакально-депрессивном психозе, эпилепсии, травмах головы), после хирургических операций, при любых видах шока, гипотиреозе. КК может повышаться в результате приема больших доз кортикостероидов, психотропных или наркотических препаратов, алкоголя, после судорог, инъекций, тяжелой физической нагрузки и при беременности. Увеличение показателя возможно за счет хилеза пробы или гемолиза. Для тиреотоксикоза, напротив, характерно снижение уровня КК [1].

Повышение этого фермента отмечается при различной патологии: острых инфекционных заболеваниях, онкологических процессах, травмах, как у взрослых, так и у детей разных возрастных групп [4]. Наибольшее число вопросов вызывают ситуации, когда по результатам лабораторного обследования у пациента обнаруживаются значения КК-МВ, превышающие показатели общей КК. Этот феномен исследователи связывают с возможностью изоферментов находиться в разных формах с образованием различных макрокомплексов. К макрокомплексам 1-го типа относят молекулы КК-МВ или КК-ВВ, связанные с иммуноглобулином IgG или (реже) IgA. Макрокомплексы 2-го типа — это олигомерные формы митохондриальной КК-МВ [3, 5, 6]. Эти необычные соединения становятся причиной повышения значений КК-МВ, определяемого с помощью метода иммуноингибирования, который используется в большинстве клинических лабораторий. Электрофоретически можно четко увидеть различные варианты КК в виде отдельных зон. Заподозрить образование макрокомплексов следует в случаях, когда показатель КК-МВ становится более 0,5 от КК общей или превышает ее.

Такие ситуации требуют анализа причин, поскольку обнаружение олигомеров КК регистрируется, как правило, у пациентов с тяжелой патологией. В отличие от инфаркта миокарда динамическое наблюдение за уровнями КК и МВ-фракцией показывает их незначительные изменения во времени, что абсолютно не свойственно инфаркту [7].

Увеличение показателя КК-МВ может быть вследствие присутствия в крови ВВ-фракции, вплоть до превышения уровня МВ-фракции над общей КК. Подтвердить предположение можно после исследования сыворотки крови методом электрофореза. Причиной этого является особенность методики определения методом иммуноингибирования. Он основан на иммунном ингибировании с последующим ферментативным определением КК. Реагент содержит антитела, которые специфически связываются с М-субъединицей, ингибируя ее ферментативную активность. Определяется активность В-субъединицы. Предполагается, что количество КК-ВВ в циркулирующей крови пренебрежимо мало. Определяемая данным методом активность, умноженная на два, представляет собой показатель КК-МВ.

По литературным данным, наличие макрокомплексов 1-го типа в сыворотке крови у взрослых связывают в первую очередь с сердечно-сосудистой патологией и миозитами, ассоциированными с аутоиммунными и онкологическими процессами, а также с нежелательными явлениями при приеме ряда лекарственных средств [5, 6].

Макрокомплексы 1-го типа были обнаружены в сыворотке крови больных сахарным диабетом, сепсисом, у детей с язвенным колитом и тяжелой респираторной инфекцией [6, 8].

Макрокомплексы 2-го типа выявляют при циррозах печени (у 14% больных), мелкоклеточном раке легкого, гастроинтестинальных опухолях, гепатокарциноме (у 16% больных), раке молочной железы (в 5%), опухолях предстательной железы с метастазами в печень и кости [6, 9, 10]. Их присутствие ассоциировано с высокой смертностью больных [6].

В то же время у детей были отмечены благоприятные исходы заболеваний, сопровождавшихся появлением макрокомплексов 2-го типа. Они были выявлены у новорожденных с диагнозами «кардиомиопатия», «дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок», «перинатальная асфиксия» [8, 11].

Повышение КК-ВВ, сопровождающееся высокими значениями КК-МВ, отмечается не только при патологических процессах в головном мозге, но и у пациентов с солидными опухолями, мелкоклеточным раком легкого, аденокарциномами легких и толстой кишки [12].

Таким образом, повышение КК общей и КК-МВ требует оценки в соответствии с клинической картиной и особенностями пациента.

Целью данной работы было оценить частоту, диагностическое и прогностическое значение повышения КК-МВ с вероятным образованием макрокомплексов у пациентов с экстракардиальной патологией.

Материалы и методы исследования

В исследование включили 6299 пациентов с различной некоронарогенной патологией. 4099 взрослых находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии ГКБ им. С. С. Юдина ДЗ г. Москвы с января 2016 по июль 2017 г. Средний возраст их составил $59,8 \pm 13,1$ года. 2200 детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет (в среднем $2,9 \pm 1,9$) были госпитализированы в базовые инфекционные отделения ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора с апреля 2010 по июль 2017 г. Определение активности КК-МВ осуществляли методом иммуноингибирования КК-МВ овечьими поликлональными антителами. Значения КК общей получали иммуноферментным способом с помощью оптимизированного ультрафиолетового теста. Диагноз устанавливали на основании клинической картины, результатов дополнительных обследований, проведенных в соответствии с имеющимися стандартами ведения больных. Этиологическую диагностику осуществляли методом полимеразной цепной реакции. Во всех случаях была исключена острая коронарная патология.

После получения результатов лабораторного обследования оценивали соотношение КК-МВ/КК общая.

Статистическая обработка всех полученных данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием программы Statistica, версия 6.1 (StatSoft Inc., США). Рассчитывали среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (σ), стандартную ошибку средних величин (m). Различия между рассчитанными показателями в группах оценивали по Z-критерию и критерию χ -квадрат, статистически значимыми считали при вероятности $> 95\%$ ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Увеличение КК-МВ выше нормального значения (от 25 U/L) и соотношения КК-МВ/КК общая более 0,5 отмечали у 47 (1,1%) взрослых пациентов и 51 (2,3%) ребенка. Среди них мужчин было 23, женщин — 24, мальчиков — 29, девочек — 22.

Из взрослых пациентов имели онкологические заболевания — 36 (76,6%, которые составили группу 1), другую патологию — 11 (23,4%, которые вошли в группу 2). Среди детей больных острой кишечной инфекцией было 32 (62,7% — группа 3), острой респираторной инфекцией — 19 (37,2% — группа 4).

В группе 1 наиболее частыми диагнозами были: колоректальный рак — 12 (33,3%), рак желудка — 8 (22,2%) и рак молочной железы — 4 (11,1%). Метастатическое поражение отмечалось у 33 (91,7%) пациентов. Чаще всего метастазы в печень — у 25 (69,4%), в легкие — у 9 (25%), в кости — у 5 (13,9%). У 18 (50,1%) пациентов были признаки диссеминированного процесса. Летальный исход в течение месяца с момента госпитализации в стационар отмечен у 18 (50%) больных. Как представлено в табл. 1, наибольшие значения МВ-КК были отмечены у пациентов с колоректальным раком, однако достоверных различий по сравнению с показателями больных онкологическими заболеваниями другой локализации мы не получили, вероятно, за счет небольшого числа пациентов в группах. В то же время превышения значений КК общей были не настолько выражены, а у некоторых пациентов оставались в пределах нормы, что свидетельствовало об образовании макрокомплексов. Соотношение КК-МВ/КК общая при колоректальном раке было достоверно выше, чем при другой онкопатологии.

Таблица 1

Показатели КК общей, КК-МВ и соотношение КК-МВ/КК общая у пациентов с наличием онкологических заболеваний, $M \pm \sigma$ (минимум–максимум)			
Показатели	Пациенты с колоректальным раком (12 пациентов)	Пациенты с раком желудка (8 пациентов)	Пациенты с раком молочной железы (4 пациентки)
КК общая, ЕД/л	313 ± 94,3 (57–1020)	447 ± 227 (55–1958)	377 ± 183 (81–846)
КК-МВ, ЕД/л	520 ± 183 (39–2059)	429 ± 199 (52–1640)	353 ± 198 (48–883)
КК-МВ/КК общая	1,41 ± 0,12 (0,62–2,02)	1,00 ± 0,10* (0,60–1,43)	0,77 ± 0,11* (0,51–1,04)

Примечание. * Разница достоверна, $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов, больных колоректальным раком.

Таблица 2

Показатели КК общей, КК-МВ и соотношение КК-МВ/КК общая у пациентов без онкологических заболеваний, $M \pm \sigma$ (минимум–максимум)*			
Показатели	Пациенты с циррозом печени (5 пациентов)	Пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (3 пациента)	Пациенты с черепно-мозговыми травмами (3 пациента)
КК общая, ЕД/л	40 ± 24 (22–74)	122 ± 61 (59–180)	552 ± 475 (123–1063)
КК-МВ, ЕД/л	45 ± 23 (29–82)	154 ± 101 (39–225)	397 ± 300 (103–702)
КК-МВ/КК общая	1,19 ± 0,27 (0,72–1,41)	1,18 ± 0,56 (0,66–1,77)	0,77 ± 0,10 (0,66–0,84)

Примечание. * Достоверных различий между показателями нет, $p > 0,05$.

В группе 2 распределение по нозологиям получилось следующее: больных циррозом печени было 5 (45,4%), с черепно-мозговыми травмами и последствиями черепно-мозговых травм — 3 (27,3%), с тяжелыми поражениями желудочно-кишечного тракта (дивертикулез сигмовидной кишки — 2, язва желудка — 1) — 3 (27,3%). Значения исследуемых показателей были ниже у пациентов с циррозом печени и заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В то же время у этих больных соотношение КК-МВ/КК общая нередко превышало 1. Высокие цифры КК-МВ при черепно-мозговых травмах понятны, обусловлены высокими значениями КК-ВВ, учитывая методику определения, что следует помнить при обследовании таких пациентов. Летальный исход в течение месяца с момента госпитализации в стационар отмечен у 8 (72,7%) больных.

Среди детей, у которых отмечали значения КК-МВ выше верхнего предела нормальных значений (от 25 ЕД/л) и соотношение КК-МВ/КК общая более 0,5, сочетанная рота- и норовирусная этиология острой кишечной инфекции была зарегистрирована у 7 (21,9%) пациентов, энтеро- и норовирусная — у 6 (18,8%), астро- и норовирусная — у 4 (12,5%), сальмонеллез — у 5 (15,6%), ротавирусная — у 3 (9,4%), неуточненная — у 7 (21,9%).

Этиологическими факторами у пациентов с острой респираторной инфекцией были парагрипп в сочетании с респираторно-синцитиальным вирусом — у 2 (10,5%) детей, респираторно-синцитиальный вирус с аденовирусом — у 1 (5,3%), парагрипп — у 4 (21,1%), респираторно-синцитиальный вирус — у 3 (15,8%), грипп — у 3 (15,8%, H1N1 — у 2, В — у 1), неуточненная этиология — у 6 (31,6%). Пневмония была подтверждена у 8 детей (42,1%), необструктивный ларингит — у 3 (15,8%).

Таблица 3

Показатели КК общей, КК-МВ и соотношение КК-МВ/КК общая у детей с острыми кишечными и респираторными инфекциями, $M \pm \sigma$ (минимум–максимум)*		
Показатели	Пациенты с острыми кишечными инфекциями (32 ребенка)	Пациенты с острыми респираторными инфекциями (19 детей)
КК общая, ЕД/л	191 ± 179,7 (29–814)	242 ± 194,2 (31–901)
КК-МВ, ЕД/л	107 ± 89,5 (25–418)	133 ± 123,9 (26–459)
КК-МВ/КК общая	0,72 ± 0,21 (0,51–1,31)	0,69 ± 0,17 (0,51–1,26)

Примечание. * Достоверных различий между сравниваемыми группами нет, $p > 0,05$.

У большинства из этих пациентов (у 45–88%) отмечали среднетяжелое течение, у 6 (12%) — тяжелое. Как видно из табл. 3, у этих детей повышенные значения КК-МВ и КК общей были в целом ниже, чем у пациентов группы 1. Высокие значения соотношения КК-МВ/КК общая, в некоторых случаях превышающие 1, также указывали на вероятное образование макрокомплексов. На электрокардиограммах у этих детей были выявлены нарушения реполяризации в 2–3 или более отведениях со сглаженностью (у 39 пациентов — 76,5%) или инверсией зубцов Т (у 12–23,5%), снижение зубца R в стандартных отведениях — у 16 (31%), вентрикулярная экстрасистолия — у 4 (8%). В большинстве случаев были отмечены изменения по результатам ЭХО-КГ: диастолическая дисфункция одного (у 31–61%) или обоих (у 19–37%) желудочков, снижение фракции выброса левого желудочка — у 6 (12%). Изменения купировались на фоне терапии у 46 детей (90%) в течение 1–6 месяцев, а у 5 (10%) изменения на электрокардиограммах и ЭХО-КГ сохранялись длительно, в течение 1–5 лет наблюдения. У 4 детей, со слов родителей, отмечали повышенную утомляемость, плохую переносимость повседневных нагрузок. Летальных случаев среди них не было.

Сопоставляя полученные результаты в разных группах пациентов, можно сделать заключение о необходимости различной трактовки повышения КК-МВ и соотношения КК-МВ/КК общая при разной патологии. В рассмотренных случаях очевиден факт, что рост КК-МВ указывал на поражение миокарда некоронарогенного генеза при нарастании интоксикации у пациентов с онкологическими заболеваниями как за счет основного процесса, так, возможно, и вследствие нежелательных явлений от проводимой терапии. Инфекционная патология у детей была причиной изменений показателей работы сердечной мышцы как из-за непосредственного влияния возбудителей на сердечную мышцу, так и в результате интоксикации и/или водно-электролитных нарушений, что описано в литературе [4]. При дивертикулезе сигмовидной кишки и язве желудка рост КК-МВ отмечался, возможно, из-за

метаболических нарушений и/или воздействия патогенной микрофлоры.

Выводы

Повышение активности изофермента КК-МВ регистрируется как у взрослых, так и у детей при различной, в том числе и некоронарогенной патологии, возможны значения, превышающие уровень активности КК общей. Соотношение КК-МВ/КК общая более 0,5 было зарегистрировано у 1,1% пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, указывало на образование макрокомплексов, при отсутствии возможностей эффективной терапии являлось маркером неблагоприятного исхода. В то же время при заболеваниях с благоприятным прогнозом повышение КК-МВ и образование макрокомплексов у 2,3% детей свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс миокарда, не было ассоциировано с тяжелым течением и ростом летальности.

Литература

1. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 896 с.
2. Тиц Н. У. Клиническое руководство по лабораторным тестам. М.: Юнимед-пресс, 2003. 960 с.
3. Stein W., Bohner J., Kraus J., Steinhart R., Eggstein M. Macro creatine kinase: Determination and differentiation of two types by their activation energies // Clin. Chem. 1982. Vol. 28. P. 19–24.
4. Руженцова Т. А. Диагностика и терапия поражений миокарда у детей, больных острыми кишечными инфекциями (клинико-экспериментальное исследование): автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М., 2016. 47 с.
5. Axinte C. I., Alexa T., Cracana I., Alexa I. D. Macro-creatine kinase syndrome as an underdiagnosed cause of ck-mb increase in the absence of myocardial infarction: two case reports // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2012. Vol. 116 (4). P. 1033–1038.
6. Ruiz Ginés M. A., Calafell Mas M. F., Ruiz Ginés J. A. et al. Macro creatine kinase: illness marker. Practical guide for the management // An Med Intern. 2006. Vol. 23 (6). P. 272–275.
7. Ткачук В. А. Клиническая биохимия. М.: Медицина, 2004. 515 с.
8. Wu A. H., Herson V. C., Bowers G. N. Jr. Macro Creatine Kinase type 1 and type 2: Clinical Significance in Neonates and Children as Compared with Adults // Clin. Chem. 1983. Vol. 29 (1). P. 201–204.
9. Enooku K., Nakagawa H., Soroida Y. et al. Increased serum mitochondrial creatine kinase activity as a risk for hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients // Int J Cancer. 2014. Vol. 135. P. 871–879.
10. Chang C. C., Liou C. B., Su M. J. et al. Creatine Kinase (CK)-MB-to-Total-CK Ratio: a Laboratory Indicator for Primary Cancer Screening // Asian Pac J Cancer Prev. 2015. Vol. 16 (15). P. 6599–6603.
11. Kuint J., Pipano S., Linder N. et al. Serum macro-creatine kinase type 2 in asphyxiated newborn infants // Clin Biochem. 1993. Vol. 26 (2). P. 117–120.
12. Zeng G. Q., Zhang P. F., Deng X. et al. Identification of candidate biomarkers for early detection of human lung squamous cell cancer by quantitative proteomics // Mol Cell Proteomics. 2012. Vol. 11 [Электронный ресурс] // URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3433890/pdf/M111.013946.pdf> (дата обращения: 10.07.2018).

Т. А. Руженцова*, доктор медицинских наук

Е. И. Милейкова**

А. В. Моженкова***

Ю. В. Новоженова***

О. М. Кобызева***

В. А. Дубравицкий#

Л. Л. Гребец##

Н. А. Мешкова###

* ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

** Московский филиал «Медицинского университета «РЕАВИЗ», Москва

*** ГБУЗ ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ, Москва

ГБУЗ МГНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, Москва

ГБУЗ ГП № 52 ДЗМ, Москва

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: ruzencova@gmail.com

Значение повышения МВ-креатинкиназы при различной экстракардиальной патологии/ Т. А. Руженцова, Е. И. Милейкова, А. В. Моженкова, Ю. В. Новоженова, О. М. Кобызева, В. А. Дубравицкий, Л. Л. Гребец, Н. А. Мешкова
Для цитирования: Лечащий врач № 10/2018; Номера страниц в выпуске: 80-83

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права
защищены.