

Ю. Н. Рушкевич, И. Д. Пашковская, С. А. Лихачев

ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ КРЕАТИНКИНАЗЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕЙРОНА

Ю. М. Рушкевич, І. Д. Пашковська, С. О. Лихачов

Зміни активності креатинкінази при хвороби рухового нейрона

Y. N. Rushkevich, I. D. Pashkouskaya, S. A. Likhachev

Disturbance of creatine kinase in motor neuron disease

Разнообразие клинических симптомов болезни двигательного нейрона (БДН) нередко способствует позднему выявлению болезни. Поиск биологических маркеров, позволяющих выявить заболевание на ранних стадиях, является важной составляющей медицинской помощи пациентам с БДН.

Цель исследования: установить особенности изменения активности креатинфосфокиназы (КФК) и ряда биохимических показателей в крови у пациентов с БДН в зависимости от пола, возраста, дебюта и длительности заболевания.

Биохимические показатели крови — общая КФК, КФК-МВ, общий холестерин и креатинин — были проанализированы у 249 пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС), из них 128 (51 %) — мужчин и 121 (49 %) — женщин; средний возраст — 59 лет [52,5; 66] на момент включения в исследование и 49 человек группы контроля: 24 (49 %) мужчины и 25 (51 %) женщины; средний возраст — 62 года [56; 67] лет. Изучение биохимических показателей проводили на биохимическом анализаторе AU 400 фирмы Olympus с использованием реагентов производства Olympus.

Выявлено статистически значимое повышение активности КФК в группе пациентов с БДН (190,0 [107,0; 350,0] Ед/л) по сравнению с группой контроля (73,0 [53,0; 96,0] Ед/л ($U, p = 0,000$)), как у мужчин, так и у женщин, наиболее значимое при пояснично-крестцовом дебюте заболевания. Установлено, что для пациентов с повышенным уровнем КФК характерен более молодой возраст начала болезни и возраст установления диагноза, более длительное течение заболевания и повышение сердечной фракции КФК-МВ. Выявлено, что пациенты с бульбарным дебютом заболевания были значимо старше, и длительность БДН у них была меньше, чем при других формах. Показана высокая диагностическая чувствительность и специфичность КФК у мужчин с БАС, которая составила 72 % и 100 % соответственно, при пояснично-крестцовой форме заболевания существенно повышается чувствительность — до 80 % при специфичности 100 %. Активность КФК в крови у мужчин с БАС и пациентов с пояснично-крестцовой формой БАС можно использовать в качестве дополнительного критерия диагностики патологических изменений в скелетной мускулатуре конечностей и оценки степени тяжести БАС.

Ключевые слова: болезнь двигательного нейрона, боковой амиотрофический склероз, креатинфосфокиназа, холестерин, креатинин, сыворотка

Різноманітність клінічних симптомів хвороби рухового нейрона (ХРН) нерідко сприяє пізньому виявленню хвороби. Пошук біологічних маркерів, що дозволяють виявити захворювання на ранніх стадіях, є важливим складником медичної допомоги пацієнтам з ХРН.

Мета дослідження: встановити особливості зміни активності креатинфосфокинази (КФК) і низки біохімічних показників в крові у пацієнтів з ХРН залежно від статі, віку, дебюту і тривалості захворювання.

Біохімічні показники крові — загальна КФК, КФК-МВ, загальний холестерин і креатинін — були проаналізовані у 249 пацієнтів з бічним амиотрофічним склерозом (БАС) (128 (51 %) чоловіків і 121 (49 %) жінка; середній вік 59 [52,5; 66] років) на момент включення в дослідження і 49 осіб групи контролю: 24 (49 %) чоловіки і 25 (51 %) жінок; середній вік 62 [56; 67] років. Вивчення біохімічних показників проводили на біохімічному аналізаторі AU 400 фірми Olympus з використанням реагентів виробництва Olympus.

Виявлено статистично значуще підвищення активності КФК в групі пацієнтів з ХРН (190,0 [107,0; 350,0] Од/л) порівняно з групою контролю (73,0 [53,0; 96,0] Од/л ($U, p = 0,000$)), як у чоловіків, так і у жінок, найбільш значуще при попереково-крижовому дебюті захворювання. Встановлено, що для пацієнтів з підвищеним рівнем КФК характерний більш молодий вік початку хвороби і вік встановлення діагнозу, більш тривалий перебіг захворювання та підвищення серцевої фракції КФК-МВ. Виявлено, що пацієнти з бульбарним дебютом захворювання були значимо старшими, і тривалість ХРН у них була меншою, ніж при інших формах. Показано високу діагностичну чутливість і специфічність КФК у чоловіків з БАС, які склали 72 % і 100 % відповідно, при попереково-крижовій формі захворювання істотно підвищується чутливість — до 80 % при специфічності 100 %. Активність КФК в крові у чоловіків з БАС і пацієнтів з попереково-крижовою формою БАС можна використовувати як додатковий критерій діагностики патологічних змін в скелетних м'язах кінцівок і оцінки ступеня тяжкості БАС.

Ключові слова: хвороба рухового нейрона, бічний амиотрофічний склероз, креатинфосфокиназа, холестерин, креатинін, сироватка

Variety of clinical symptoms of the motor neuron disease (MND) quite often promote late detection of a disease. The search of biological markers can reveal the MND at early stages.

Objective: to establish the creatine kinase (CK) activity and a number of biochemical indexes in blood in MND patients depending on a sex, age, onset and MND duration.

CK, CK-MB, cholesterol, creatinine were analyzed in 249 MND (amyotrophic lateral sclerosis — ALS) patients (128 (51 %) men and 121 (49 %) woman; mean age 59 [52,5; 66] years) and 49 people of control group (24 (49 %) men and 25 (51 %) women; mean age 62 [56; 67] years) at the time of inclusion in the research. Studying of biochemical indexes was carried out on the biochemical AU 400 analyzer of Olympus with use of reagents of production Olympus.

Significant increase of CK activity in ALS patients is revealed (190,0 [107,0; 350,0] U/l) in comparison with control group (73,0 [53,0; 96,0] U/l ($U, p = 0,000$)), both men and women, the most significant at a lumbosacral onset of MND. It is established that younger age of an onset of MND and an age in which MND diagnosis was made, more long-lived course of a disease and increase in CK-MB is characteristic of ALS patients with the increased CK level. It is revealed that ALS patients with a bulbar onset were significantly more senior and they had less ALS duration, than in other ALS forms. The high diagnostic sensitivity and specificity of CK were shown: in ALS men — 72 % and 100 % respectively, and a lumbosacral form of a disease the sensitivity up to 80 % significantly increases at specificity of 100 %. The CK activity in blood in ALS men and patients with lumbosacral form ALS can be used as biomarker of diagnostics of pathological process in a skeletal musculature of extremities and assessment of ALS degree.

Key words: motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis, creatine kinase, cholesterol, creatinine, serum

Болезнь двигательного нейрона (БДН) — группа нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся вовлечением в патологический процесс центрального и периферического мотонейронов, двигательных ядер черепных нервов и развитием сходных клинических проявлений в виде прогрессирующих мышечной слабости скелетной и/или бульбарной мускулатуры, мышечных атрофий. БДН по распространенности среди нейродегенеративных заболеваний занимают третье место после болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность БДН составляет от 0,8 до 7,3 на 100 тыс. случаев в год. Возрастные границы дебюта БДН варьируют в широких пределах — от 18 до 85 лет. Средний возраст начала болезни приходится на 57—58 лет, то есть на лиц зрелого и трудоспособного возраста, с высоким интеллектуальным и профессиональным потенциалом. Самой распространенной формой БДН является боковой амиотрофический склероз (БАС), удельный вес которого достигает 80 %, поэтому часто термин БДН используют как синоним БАС [3, 8, 10]. Изучение патогенеза нейродегенерации на примере БДН и поиск причин избирательной гибели мотонейронов при этой патологии остаются достаточно актуальными проблемами современной неврологии. В патогенезе нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни моторного нейрона, ведущая роль отводится процессам избыточной активации глутаматергической системы, эксайтотоксичности, окислительному стрессу, дисфункции митохондрий, усилению апоптоза клеток нервной ткани [1, 13].

Креатинфосфокиназа (КФК) — это фермент, который является катализатором, превращая аденозинтрифосфат (АТФ) и креатин в креатинфосфат — высокоэнергетическое соединение, которое расходуется организмом при увеличенных физических нагрузках. КФК содержится в мышцах (в том числе и в сердечной мускулатуре) и ряде других важных органов: головном мозге, легких, щитовидной железе. Наибольшее клиническое значение имеют следующие изоферменты креатинкиназы: КК-МВ (сердечный изофермент, изменяющийся при повреждении клеток миокарда), КК-ВВ (мозговой изофермент, его изменение отражает патологию клеток головного мозга), КК-ММ (мышечный изофермент, находящийся в скелетных мышцах).

Повышение активности общей КФК наблюдается при повреждении клеток скелетной мускулатуры, миокарда, нервной ткани и поэтому не является специфичным. Высокая активность КФК нередко встречается при травматических повреждениях и заболеваниях скелетных мышц: миопатиях разного генеза, миодистрофиях, а также при некоторых заболеваниях головного мозга, после хирургических операций, приема больших доз психотропных препаратов и алкоголя, при любых видах шока, гипотиреозе.

КФК при повреждении мышечной ткани проникает в кровь и, таким образом, может служить индикатором мышечного повреждения, а также отражать процесс некроза в скелетной мышце или миокарде. В то время как при периферических невропатиях и поражениях нервно-мышечного соединения активность КФК остается нормальной, при заболеваниях мотонейронов спинного мозга уровень КФК может незначительно повышаться. Увеличение в крови активности КФК, превышающее норму более чем в 10 раз, указывает на деструкцию мышц [2]. При прогрессирующей мышечной

дистрофии увеличение активности КФК обнаруживается уже на ранних стадиях болезни, еще до появления четких клинических признаков патологического состояния. С развитием заболевания мышечная ткань у больных атрофируется, замещается жировой и соединительной, вследствие чего в конечной стадии патологического процесса активность КФК может приходиться к норме.

Цель исследования — установить особенности изменения активности КФК и ряда биохимических показателей в крови у пациентов с БДН в зависимости от пола, возраста, дебюта и длительности заболевания.

Ряд биохимических показателей крови: общая КФК, КФК-МВ, общий холестерин и креатинин — были проанализированы у пациентов основной группы (249 пациентов с БАС: 128 (51 %) мужчин и 121 (49 %) женщина; средний возраст 59 [52,5; 66] лет) и группой контроля, которую составили 49 человек: 24 (49 %) мужчины и 25 (51 %) женщин на момент включения в исследование при установлении диагноза БДН (БАС). Средний возраст группы контроля составил 62 [56; 67] лет и значимо не отличался от группы БАС ($U, p = 0,06$). Различия по полу между группами отсутствовали. Диагноз БАС основывался на анализе клинико-электромиографических данных по уточненным Эль-Эскориальским критериям [6] с алгоритмом Awaji-Shima: наличие у пациента признаков сочетанного поражения центральных и периферических мотонейронов на трех уровнях из четырех возможных (ствол мозга, шейный, грудной и поясничный отделы спинного мозга) [11].

Изучение биохимических показателей: общей КФК, КФК-МВ, общего холестерина и креатинина проводили на биохимическом анализаторе AU 400 фирмы Olympus (Япония — США) с использованием реагентов производства Olympus.

При статистической обработке полученных данных применяли программу Statistica 10.0. Вычисляли медиану и интервал между 25 и 75 перцентилями (*Median* [Q1; Q3]). Статистическую значимость между группами оценивали с помощью критериев Манна — Уитни и Крускала — Уоллиса. Качественные признаки оценивали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) и критерия Фишера (Fisher's exact test). Корреляционный анализ выполняли с помощью критерия Спирмена. Статистически значимыми являлись результаты при $p > 0,05$.

Общая активность КФК в крови пациентов с БАС основной группы на момент включения в исследование составила 190,0 [107,0; 350,0] Ед/л при контрольных уровнях 73,0 [53,0; 96,0] и статистически значимо ($U, p = 0,000$), более чем в 2,5 раза превышала нормальное значение у здоровых лиц.

При уточнении распределения лиц с повышенным значением КФК было установлено, что увеличение активности данного фермента было выявлено только среди пациентов с БАС (62,65 %), что обусловлено вовлечением мышечной ткани в патологический процесс вследствие заболевания ($\chi^2, p = 0,00000$) (рис. 1).

Выявленные различия между группами по уровню КФК обусловлены наличием быстро прогрессирующего нейродегенеративного процесса с вовлечением нижнего мотонейрона и субклинически текущим реиннервационно-иннервационным процессом со вторичным вовлечением мышечной ткани у пациентов основной группы на момент установления диагноза БАС.

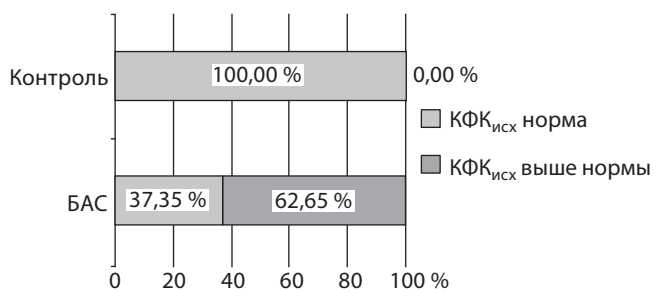


Рис. 1. Распределение пациентов основной и контрольной групп по уровню КФК

Мы проанализировали подгруппы пациентов с БАС с повышенным и нормальным уровнем активности КФК (табл. 1). Установлено, что для пациентов с повышенным уровнем КФК характерен более молодой воз-

раст — 56,00 [49,00; 62,00] лет, по сравнению с подгруппой с нормальным уровнем КФК — 61,00 [54,00; 67,00] ($U, p = 0,0005$) и более ранний возраст установления диагноза — 58,00 [50,50; 63,00] лет и 62,00 [55,00; 68,00], соответственно ($U, p = 0,0009$).

Длительность течения заболевания была значительно больше в подгруппе с повышенным уровнем КФК — 12,40 [7,63; 21,10] мес., чем в другой подгруппе 9,50 [5,47; 16,50] мес. ($U, p = 0,0127$). Определен более высокий уровень глюкозы — до 5,30 [4,91; 5,80] ммоль/л и повышение активности сердечной фракции КФК-МВ до 20,30 [15,70; 25,00] Ед/л, ($U, p = 0,0014$) в подгруппе с повышенным уровнем КФК, последнее обусловлено повышением общего уровня фермента. Данный результат показан и при проведении корреляционного анализа — выявлена прямая средняя взаимосвязь между уровнем общей КФК и КФК-МВ ($r = 0,5, p = 0,0001$).

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели пациентов основной группы (Median [Q1; Q3])

Параметры	Нормальный уровень КФК, $n = 93$	Повышенный уровень КФК, $n = 156$	$U, p\text{-value}$
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	25,89 [23,88; 28,44]	25,35 [23,59; 28,15]	0,2720
ALSFRS, баллы	41,00 [37,00; 43,00]	42,00 [38,00; 44,00]	0,2150
Возраст начала заболевания, годы	61,00 [54,00; 67,00]	56,00 [49,00; 62,00]	0,0005
Возраст на момент включения в исследование, годы	62,00 [55,00; 68,00]	58,00 [50,50; 63,00]	0,0009
Длительность, мес.	9,50 [5,47; 16,50]	12,40 [7,63; 21,10]	0,0127
КФК, Ед/л	95,00 [71,30; 118,00]	302,10 [199,6; 5; 425,65]	0,0000
КФК-МВ, Ед/л	12,60 [11,30; 16,10]	20,30 [15,70; 25,00]	0,0014
Холестерин, ммоль/л	6,08 [5,10; 6,67]	6,00 [5,06; 6,80]	0,7095
Креатинин, мкмоль/л	79,00 [64,00; 87,00]	76,85 [66,00; 92,00]	0,6847

При проведении анализа групп с повышенным уровнем КФК в зависимости от пола были установлены следующие особенности (табл. 2). Среди 128 мужчин с БАС — 92 (71,86 %) пациента имели активность КФК выше нормы.

Было установлено, что мужчины с повышенным уровнем КФК (более 170 Ед/л) заболевали в более молодом возрасте ($U, p = 0,0094$) и на момент включения в исследование, соответственно, были моложе — 24,91 [23,36; 27,47] лет по сравнению с подгруппой

пациентов с нормальным уровнем КФК — 25,87 [23,99; 28,34] лет ($U, p = 0,0138$). Также при повышении активности КФК отмечено значимо более высокое содержание сердечной фракции КФК-МВ ($U, p = 0,0028$), что может быть обусловлено подъемом общей КФК в целом.

Корреляционный анализ среди мужчин с БАС выявил значительную прямую взаимосвязь между КФК и КФК-МВ, аналогичную по всей группе пациентов с БАС ($r = 0,62, p = 0,0001$).

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели мужчин с БАС (Median [Q1; Q3])

Параметры	Нормальный уровень КФК, $n = 36$	Повышенный уровень КФК, $n = 92$	$U, p\text{-value}$
ИМТ, кг/м ²	25,87 [23,99; 28,34]	24,91 [23,36; 27,47]	0,0867
ALSFRS, баллы	41,00 [38,00; 43,00]	42,00 [39,00; 44,00]	0,1462
Возраст начала заболевания, годы	62,00 [53,50; 71,00]	56,00 [48,50; 63,50]	0,0094
Возраст на момент включения в исследование, годы	62,00 [55,50; 71,50]	57,00 [50,00; 64,00]	0,0138
Длительность, мес.	8,92 [5,83; 16,38]	12,40 [6,50; 21,70]	0,2077
КФК, Ед/л	97,10 [80,85; 117,40]	312,25 [224,25; 546,80]	0,0000
КФК-МВ, Ед/л	12,10 [11,30; 12,50]	19,70 [15,70; 25,00]	0,0028
Холестерин, ммоль/л	5,13 [4,06; 6,22]	5,88 [4,90; 6,40]	0,0889
Креатинин, мкмоль/л	83,50 [75,00; 95,00]	86,00 [73,00; 95,00]	0,9837

Среди женщин повышение КФК определено у 64 (52,89 %) пациенток с БДН. Установлены аналогичные мужчинам и в группе с повышенным КФК в целом закономерности по возрасту — определен более молодой возраст как начала заболевания: 57,00 [50,50; 60,00] лет, по сравнению с подгруппой с нормальным уровнем КФК — 60,00 [54,00; 66,00] лет ($U, p = 0,0150$), так и возраста на момент установления диагноза — 58,50 [52,00;

62,00] лет и 62,00 [55,00; 67,00] лет, соответственно, ($U, p = 0,0213$). Длительность БДН была больше в группе с повышенным уровнем КФК и составила 12,47 [8,60; 21,00] мес. против 10,53 [5,40; 17,07] мес. в подгруппе пациентов с нормальным уровнем КФК ($U, p = 0,0249$), что отражает большее вовлечение мышечной ткани вследствие развивающегося нейродегенеративного процесса (табл. 3).

Таблиця 3. Клинико-лабораторные показатели женщин с БАС (Median [Q1; Q3])

Параметры	Нормальный уровень КФК, $n = 57$	Повышенный уровень КФК, $n = 64$	U, p -value
ИМТ, кг/м ²	25,89 [23,88; 28,91]	26,12 [24,34; 29,07]	0,6271
ALSFRS, баллы	40,00 [37,00; 43,00]	41,00 [37,00; 44,00]	0,9638
Возраст начала заболевания, годы	60,00 [54,00; 66,00]	57,00 [50,50; 60,00]	0,0150
Возраст на момент включения в исследование, годы	62,00 [55,00; 67,00]	58,50 [52,00; 62,00]	0,0213
Длительность, мес.	10,53 [5,40; 17,07]	12,47 [8,60; 21,00]	0,0249
КФК, Ед/л	90,70 [68,50; 118,00]	269,50 [175,90; 391,00]	0,0000
КФК-МВ, Ед/л	12,70 [12,00; 21,00]	20,31 [15,60; 24,50]	0,0944
Холестерин, ммоль/л	6,28 [5,54; 6,83]	6,25 [5,57; 7,06]	0,8850
Креатинин, мкмоль/л	73,70 [62,00; 82,20]	69,30 [60,90; 78,00]	0,3942

Было проведено распределение пациентов основной группы с повышенным уровнем КФК в зависимости от дебюта БАС (рис. 2).

Наибольшее количество пациентов с повышенным уровнем КФК наблюдалось при пояснично-крестцовой — 51 (73,91 %) и шейно-грудной форме — 67 (66,34 %), что обусловлено вовлечением в патологический процесс скелетной мускулатуры конечностей и соответственно потерей большего количества мышечной массы ($\chi^2, p < 0,0001$).

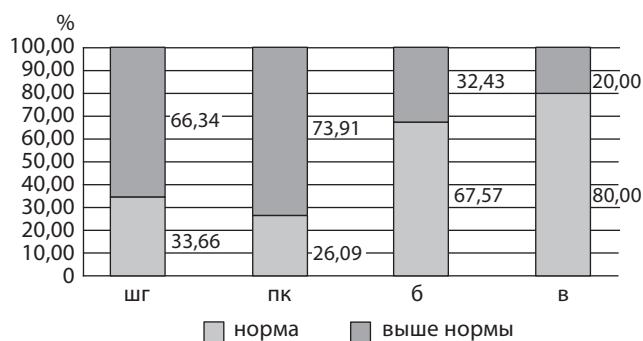


Рис. 2. Распределение пациентов основной группы с повышенным КФК в зависимости от дебюта БАС

Таким образом, показано, что для пациентов с повышенным уровнем активности КФК характерен более молодой возраст начала болезни и возраст установления диагноза, более длительное течение заболевания и повышение сердечной фракции КФК-МВ. Аналогичные закономерности подтверждены отдельно для мужчин и для женщин. Повышение КФК было характерно для форм со спинальным дебютом: пояснично-крестцовым и шейно-грудным.

При анализе активности КФК, концентраций холестерина и креатинина в крови в основной и контрольной группах с учетом пола установлен ряд различий (табл. 4 и 5).

Таблиця 4. Биохимические показатели пациентов основной группы (Median [Q1; Q3])

Показатели	Мужчины	Женщины	U, p -value
КФК, Ед/л	246,00 [129,70; 400,50]	150,00 [94,10; 272,00]	0,000
Холестерин, ммоль/л	5,70 [4,89; 6,30]	6,12 [5,24; 6,82]	0,001
Креатинин, мкмоль/л	86,00 [75,00; 96,00]	71,00 [62,00; 83,00]	0,000

В основной группе статистически значимо выше определен уровень КФК у мужчин с БАС (246,00 [129,70; 400,50] Ед/л), чем у женщин (150,00 [94,10; 272,00] Ед/л), что обусловлено физиологически большей мышечной массой у мужчин ($U, p = 0,000$). Зарегистрирован более низкий уровень холестерина у мужчин — 5,70 [4,89; 6,30] ммоль/л, чем у женщин — 6,12 [5,24; 6,82] ммоль/л, у которых показатель превышал референтные значения (до 5,2 ммоль/л) ($U, p = 0,001$). При анализе распределения пациентов с повышенным уровнем холестерина в основной группе количество женщин — 149 чел. (78,42 %) — значимо превышало количество мужчин — 105 чел. (60 %) (Fisher's exact test, $p = 0,00016$). Выявлено повышение концентрации креатинина у мужчин, что также отражает более высокий физиологический уровень данного показателя у мужчин ($U, p = 0,000$).

Таблиця 5. Биохимические показатели пациентов контрольной группы (Median [Q1; Q3])

Показатели	Мужчины	Женщины	U, p -value
КФК, Ед/л	85,35 [51,00; 97,50]	69,90 [55,00; 95,00]	0,471
Холестерин, ммоль/л	5,45 [4,69; 6,06]	5,70 [5,20; 6,00]	0,242
Креатинин, мкмоль/л	80,50 [78,00; 87,50]	72,00 [62,00; 77,00]	0,000

При сравнении биохимических показателей между мужчинами и женщинами в контрольной группе значимых различий, кроме повышения уровня креатинина у мужчин ($U, p = 0,000$), выявлено не было. Полученные результаты не выходили за рамки референтных значений: норма креатинина в крови: женщины — 53—97 мкмоль/л, мужчины — 62—115 мкмоль/л, полученные различия могут соответствовать физиологической норме.

При проведении биохимического исследования через 6 месяцев (табл. 6) определялось повышение

значений активности КФК и концентрации креатинина у мужчин основной группы по сравнению с женщинами.

У пациентов основной группы сохранялись повышение активности КФК и креатинина у мужчин (313,00 [193,50; 512,25] Ед/л и 82,00 [70,00; 93,30] мкмоль/л, соответственно) по сравнению с женщинами (188,80 [77,61; 317,00] Ед/л и 68,00 [58,70; 77,00] мкмоль/л, соответственно), что может отражать большую тяжесть заболевания с более значительным вовлечением в патологический процесс мышечной ткани у мужчин.

Таблица 6. Биохимические показатели пациентов основной группы в динамике

Параметры	Мужчины с БАС			Женщины с БАС			p-value
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
КФК, Ед/л	313,00	193,50	512,25	188,80	77,61	317,00	0,008
Холестерин дин, ммоль/л	5,55	4,80	6,20	6,02	4,80	6,70	0,191
Креатинин дин, мкмоль/л	82,00	70,00	93,30	68,00	58,70	77,00	0,000

При сравнении биохимических показателей мужчин основной и контрольной групп выявлено 3-кратное повышение уровня КФК у мужчин с БАС — 246,00 [129,70; 400,50] Ед/л, по сравнению с контролем — 85,35 [51,00; 97,50] Ед/л ($U, p = 0,000$) (табл. 7).

Таблица 7. Биохимические показатели мужчин основной и контрольной групп (Median [Q1; Q3])

Показатели	БАС	Контроль	p-value
КФК, Ед/л	246,00 [129,70; 400,50]	85,35 [51,00; 97,50]	0,000
Холестерин, ммоль/л	5,7 [4,89; 6,3]	5,45 [4,69; 6,06]	0,294
Креатинин, мкмоль/л	86,00 [75,00; 96,00]	80,50 [78,00; 87,50]	0,347

У женщин также выявлено значимое повышение уровня КФК при БАС — 150,00 [94,10; 272,00] Ед/л, чем в контроле — 69,90 [55,00; 95,00] Ед/л ($U, p = 0,000$) (табл. 8).

Установленные различия изученных биохимических показателей по полу между группами отражают закономерности, выявленные при анализе в целом — значимое

повышение активности КФК у мужчин и женщин и значимое повышение уровня креатинина у мужчин с БАС, сохраняющиеся в динамике, что отражает прогрессирование нейродегенеративного процесса и более тяжелое его течение у мужчин с БАС.

Таблица 8. Биохимические показатели женщин основной и контрольной групп (Median [Q1; Q3])

Показатели	БАС	Контроль	p-value
КФК, Ед/л	150,00 [94,10; 272,00]	69,90 [55,00; 95,00]	0,000
Холестерин, ммоль/л	6,12 [5,24; 6,82]	5,70 [5,20; 6,00]	0,107
Креатинин, мкмоль/л	71,00 [62,00; 83,00]	72,00 [62,00; 77,00]	0,630

При проведении сравнения показателей биохимического исследования в зависимости от дебюта БАС (табл. 9) были обнаружены статистически значимые различия в уровнях исходной КФК и возрасте пациентов (Kruskal-Wallis test: $H(3, N = 249) = 41,88780, p = 0,0000$).

Таблица 9. Биохимические показатели пациентов с разными дебютами болезни двигательного нейрона

Параметры	Дебют заболевания			
	бульбарный	верхний	шейно-грудной	пояснично-крестцовый
Возраст, лет	62,00 [55,00; 68]*	57,50 [54,00; 63,00]	59,00 [52,00; 65,00] *	58,00 [50,00; 64,00] *
Длительность, мес.	10,27 [5,47; 16,93] *	8,30 [5,60; 11,43]	11,23 [7,43; 19,17] *	12,13 [7,50; 21,70] *
КФК, Ед/л	118,75 [87,00; 212,00]*	95,40 [84,30; 132,40]	200,70 [130,90; 350,00]*	319,00 [164,20; 514,40]*
Холестерин, ммоль/л	6,19 [5,09; 6,72]	5,80 [5,40; 6,48]	5,74 [5,00; 6,30]	5,92 [4,94; 6,80]
Креатинин, мкмоль/л	77,30 [65,00; 88,00]	80,00 [76,00; 96,00]	79,00 [67,50; 95,00]	77,85 [64,40; 87,50]

Примечание: * — различия достоверны $p < 0,05$

Установлено, что пациенты с бульбарным дебютом были значимо старше пациентов с шейно-грудным ($U, p = 0,0020$) и пояснично-крестцовым ($U, p = 0,0008$) началом заболевания.

Длительность заболевания с бульбарной формой на момент включения имела тенденцию к меньшей дли-

тельности БДН, чем при шейно-грудном ($U, p = 0,0476$) и пояснично-крестцовом ($U, p = 0,0104$) дебютах, что связано с более быстрым установлением диагноза из-за выраженности клинической картины.

Получены различия по уровню КФК, который был значимо выше при пояснично-крестцовом дебюте

по сравнению с шейно-грудным ($U, p = 0,0096$), бульбарным ($U, p = 0,0000$), высоким ($U, p = 0,0051$), а при шейно-грудном был выше, чем при бульбарном ($U, p = 0,000$), что обусловлено вовлеченностью большего объема мышечной ткани в патологический процесс при спинальных дебютах БДН.

Получены различия по уровню активности КФК в крови, которая была значимо выше у пациентов с пояснично-крестцовым дебютом по сравнению с пациентами с шейно-грудным ($U, p = 0,0096$), бульбарным ($U, p = 0,0000$), высоким ($U, p = 0,0051$) дебютом заболевания, а в группе пациентов с шейно-грудной формой активность КФК была выше, чем в группе с бульбарной формой ($U, p = 0,000$), что обусловлено вовлеченностью большего объема мышечной ткани при спинальных дебютах БДН.

Проведением корреляционного анализа установлено при бульбарном дебюте средняя обратная взаимосвязь между возрастом начала заболевания и уровнем активности КФК ($r = -0,33, p = 0,0036$), то есть чем моложе пациент с бульбарным дебютом, тем выше активность КФК в крови.

При пояснично-крестцовой форме установлены прямые взаимосвязи: средняя — между оценкой функциональной шкалой тяжести ALSFRS и активностью КФК ($r = 0,36, p = 0,0024$); значительная — КФК и КФК-МВ ($r = 0,58, p = 0,0116$). Более высокий балл по шкале ALSFRS (более сохранены функции пациента) ассоциируется с более высоким уровнем КФК, что отражает системность поражения при бульбарном дебюте, и вовлечение других уровней цереброспинальной оси в нейродегенеративный процесс со вторичным вовлечением скелетной мускулатуры, даже на субклиническом уровне. Аналогичная средняя взаимосвязь определена между КФК и КФК-МВ ($r = 0,50, p = 0,0163$) при шейно-грудном дебюте болезни. Выявлено, что пациенты с бульбарным дебютом были значимо старше и длительность БДН у них была меньше, чем при других формах. Наибольшая активность КФК в крови отмечена у пациентов при пояснично-крестцовом дебюте заболевания.

С целью определения диагностической значимости активности КФК в крови у пациентов с БАС были рассчитаны чувствительность и специфичность определения КФК у всех пациентов с БАС, отдельно у мужчин и женщин, а также в зависимости от формы заболевания. В качестве порогового значения выбрали максимальное референтное значение активности КФК у практически здоровых мужчин, равное 170 Ед/л.

В нашем исследовании при БАС диагностическая чувствительность и специфичность КФК достигает 63 % и 100 % соответственно, то есть этот тест не имел достаточной лабораторно-диагностической чувствительности (менее 70 %).

При подсчете чувствительности и специфичности отдельно у мужчин и женщин, а также при разных формах заболевания (бульбарной, шейно-грудной и пояснично-крестцовой) получены наиболее высокие диагностические чувствительность и специфичность КФК у мужчин с БАС (72 % и 100 % соответственно), а также при пояснично-крестцовой форме заболевания, где чувствительность и специфичность вышеназванного теста составили 80 % и 100 %, что указывает на высокую вероятность изменения активности КФК (ее увеличения) при наличии БАС у мужчин, а также у пациентов обоего пола с пояснично-крестцовой формой заболевания.

Следовательно, активность КФК у мужчин с БАС и у пациентов обоего пола с пояснично-крестцовой формой БАС является высокоспецифичным и высокочувствительным тестом.

Существуют различные гипотезы причин повышения активности КФК в крови. Rafiq M. с соавт. (2016) придерживаются мнения о ключевых нарушениях энергетического метаболизма в мышечной ткани, приводящих к увеличению активности эндогенного АТФ в митохондриях, что ведет к неконтролируемой экспрессии КФК для обеспечения энергетического субстрата [12]. В то время как другие авторы связывают значительное повышение КФК с увеличением проницаемости мембраны миоцитов вследствие денервации мышц у пациентов с БАС [4].

Ряд исследований, так же как и данные, полученные нами, указывают на более высокую активность КФК у мужчин по сравнению с женщинами [12, 14]. При проведении анализа активности КФК с учетом данных биоэлектрической импедансной спектроскопии мышечной массы выявили различия в активности КФК между мужчинами и женщинами, обусловленные гендерными различиями мышечной массы [7].

Положительная корреляция между активностью КФК и концентрацией креатинина, выявленная нами, описана и в других работах [14], что может быть обусловлено большей мышечной массой у мужчин чем у женщин.

Подобное объяснение возможно и для более высокой активности КФК при формах со спинальным началом по сравнению с бульбарным дебютом, что отражено в нашем исследовании, а также в данных других авторов [14].

В работе японских авторов показано, что повышение КФК в крови у пациентов с БАС предшествует изменениям мышечной массы по данным рентгеновской абсорбтиометрии (Dual-energy X-ray absorptiometry) [9].

Следовательно, большинство приведенных работ подтверждают роль повышения активности КФК в дегенеративном процессе мышечной ткани при БДН, в частности при БАС. В некоторых случаях изменение данного биохимического показателя в крови предшествовало началу снижения мышечной массы у пациентов. В ряде исследований выделены особенности изменений активности КФК, связанные с половым различием, формой заболевания и длительностью его течения. Исследование активности КФК при БАС может являться доступным биомаркером БДН и, возможно, способствовать более ранней диагностике данного заболевания.

Таким образом, в ходе анализа данных проведенного биохимического исследования выявлено статистически значимое повышение активности КФК в группе пациентов с БДН, как у мужчин, так и у женщин, наиболее значимое при пояснично-крестцовом дебюте заболевания. Данные изменения обусловлены наличием быстро прогрессирующего нейродегенеративного процесса с развитием парезов и параличей и, соответственно, вовлечением мышечной ткани.

Установлено, что для пациентов с повышенным уровнем КФК характерен более молодой возраст начала болезни и возраст установления диагноза, более длительное течение заболевания и повышение сердечной фракции КФК-МВ.

Выявлено, что пациенты с бульбарным дебютом заболевания были значимо старше, и длительность БДН у них была меньше, чем при других формах.

Показатель активности КФК в крови у мужчин с БАС и пациентов с пояснично-крестцовой формой БАС может использоваться в качестве дополнительного критерия диагностики патологического процесса в скелетной мускулатуре конечностей и для оценки степени его тяжести при БАС. Установлена высокая диагностическая чувствительность и специфичность КФК у мужчин с БАС, которая составила 72 % и 100 % соответственно, при пояснично-крестцовой форме заболевания существенно повышается чувствительность до 80 % при специфичности 100 %.

Список литературы

1. Болдырев А. А. Окислительный стресс и мозг // Соросовский образовательный журнал. 2001. Т. 7, № 4. С. 221—281.
2. Евтушенко С. К., Морозова Т. М., Шестова Е. П., Евтушенко О. С. Синдром мышечной гипотонии у новорожденных и детей раннего возраста. Донецк, 2008. 240 с.
3. Завалишин И. А. Боковой амиотрофический склероз. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.
4. Achari A., Anderson M. Myopathic changes in ALS. Pathologic analysis of muscle biopsy changes in 111 cases // Neurology. 1974. 24(5): 6477—6481. doi:10.1212/WNL.24.5.477.
5. Amato A. A., Griggs R. C. Overview of the muscular // Handb. Clin. Neurol. 2011. 101: 1—9. doi: 10.1016/B978-0-08-045031-5.00001-3.
6. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis / Brooks B. R., Miller R. G., Swash M. & Munsat Th. L., for the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases // Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders. 2000. Vol. 1. Issue 5. P. 293—299. doi: 10.1080/146608200300079536.
7. Relationship of creatine kinase to body composition, disease state and longevity in ALS / Gibson S., Kasarskis E., Hu N. [et al.] // Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015. 16 (7—8): 473—477. doi: 10.3109/21678421.2015.1062516.
8. Gordon P. H. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials // Aging and Disease. 2013. 04(05): 295—310. doi.org/10.14336/ad.2013.0400295.
9. Estimation of skeletal muscle mass, serum creatinine and creatine kinase at the onset of Amyotrophic Lateral Sclerosis / D. Ito, A. Hashizume, Y. Hijikata, [et al.] // Journal of the Neurological Sciences. 2017. Vol. 381, Supplement, P. 212. Abstract 071- WCN-Kioto 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.606>.
10. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe / Logroscino G., Traynor B. J., Hardiman O., [et al.] // J Neurol Neurosurg. Psychiatry. 2010. 81: 385—390. doi: 10.1136/jnnp.2009.183525.
11. Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? / Okita T., Nodera H., Shibuta Y., [et al.] // J Neurol Sci. 2011; 302 (1—2): 29—32. doi: 10.1016/j.jns.2010.12.007.
12. Creatine kinase enzyme level correlates positively with serum creatine and lean body mass, and is a prognostic Factor for survival in ALS / Rafiq M., Lee E. Bradburn M., [et al.] // Eur J. Neurol. 2016. 23(6): 1078—1078. doi: 610.1111/ene.12995.
13. Reynolds A., Laurie C., Mosley R. L., Gendelman H. E. Oxidative stress and the pathogenesis of neurodegenerative disorders // International Review of Neurobiology. 2007; 82: 297—325. doi: 10.1016/s0074-7742(07)82016-2.
14. Correlation of Creatine Kinase Levels with Clinical features and survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis / Tai H., Cui L., Guan Y., [et al.] // Front. Neurol. 2017. 8: 322. doi: 10.3389/fneur.2017.00322.

Надійшла до редакції 11.10.2017 р.

РУШКЕВИЧ Юлія Николаевна, кандидат медичинських наук, доцент, ведучий научний співробітник неврологічного відділу Государственного учреждения «Республіканський научно-практичний центр неврології та нейрохірургії» Міністерства здоров'я Республіки Білорусь (ГУ «РНПЦ неврології та нейрохірургії» МЗ), г. Минск, Республіка Білорусь; e-mail: Rushkevich@tut.by

ПАШКОВСКАЯ Ірина Дмитріївна, кандидат біологічних наук, ведучий научний співробітник лабораторії клінічної патофізіології нервової системи, ГУ «РНПЦ неврології та нейрохірургії» МЗ, г. Минск, Республіка Білорусь; e-mail: irenapass@mail.ru

ЛИХАЧЕВ Сергій Алексєєвич, доктор медичинських наук, професор, завідувач неврологічним відділом ГУ «РНПЦ неврології та нейрохірургії» МЗ, г. Минск, Республіка Білорусь

RUSHKEVICH Iuliia, MD, PhD, Associate Professor, Leading Researcher of the Neurology Department of the State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery" of the Ministry of Health of Belarus Republic, Minsk, Belarus; e-mail: Rushkevich@tut.by

PASHKOUSKAYA Irina, PhD in Biological Sciences, Leading Researcher of Laboratory of clinical pathophysiology of the nervous system of the "Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery" SI, Minsk, Belarus; e-mail: irenapass@mail.ru

LIKCHACHEV Sergey, Doctor of Medical Sciences, Head of the Neurology Department of the "Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery" SI, Minsk, Belarus