

УДК 616.74:617.547]-079:577.1(048.8)

Біохімічні маркери для оцінювання стану м'язів за умов дегенеративних захворювань хребта (огляд літератури)

А. Г. Скіданов¹, Ф. С. Леонтьєва¹, Д. В. Морозенко¹,
В. К. Піонтковський², В. О. Радченко¹

¹ ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

² КЗ «Рівненська обласна клінічна лікарня». Україна

Objective: to analyze modern laboratory markers of structural and functional disorders of the muscle tissue, which can reflect the energy metabolism and the damage to paravertebral muscles under physiological and pathological processes. We consider the activity of the enzyme creatine as a biochemical marker of muscle status in health and disease. Its activity in serum may increase depending on the degree and duration of exercise in patients suffering from muscle disorders, as well as during exercise, ie. to be an indicator of organism fitness. It is noted that the increase in creatine kinase activity in the assessment of muscle is a favorable prognostic sign. The authors also describe the role of creatinine to assess the functional activity of muscles. Analyze its clinical and diagnostic value as a marker of state violations of muscle tissue in its pathology. It emphasized that creatinine excretion depends on the nature of power. Demonstrated clinical and diagnostic value aspartate aminotransferase activity as an indicator of muscle destruction in myolysis and myopathies. Lactate dehydrogenase activity is considered as a marker of progressive muscular dystrophy. Part of the work devoted to myoglobin as a laboratory marker of muscle tissue state of skeletal muscle injuries, myositis, muscular dystrophy, as well as myolysis criteria during surgical procedures on the skeletal muscles. It is shown that may be indicative of lactate metabolism in muscle loads and hypoxia. It is defined the direction of research on the widespread use of the most informative biochemical marker for the assessment of paravertebral muscle degenerative diseases of the lumbar spine to diagnose metabolic disorders and the effectiveness of conservative and surgical treatment of patients. Key words: paravertebral muscles, biochemical markers, creatine phosphokinase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, creatinine, myoglobin, lactate.

Цель: проанализировать современные лабораторные маркеры структурно-функциональных нарушений мышечной ткани, которые могут отражать энергетический обмен и повреждения паравертебральных мышц при физиологических и патологических процессах. Рассмотрена активность фермента креатинфосфокиназы как биохимического маркера состояния мышц в норме и при патологии. Его активность в сыворотке крови может повышаться в зависимости от степени и длительности физической нагрузки как у пациентов, страдающих мышечными нарушениями, так и во время тренировок, т. е. служит показателем тренированности организма. Отмечено, что увеличение активности креатинфосфокиназы при оценке состояния мышц является благоприятным прогностическим признаком. Авторы также описали роль креатинина для оценки функциональной активности мышц. Проанализировано его клинико-диагностическое значение как маркера состояния нарушений мышечной ткани при ее патологии. Подчеркнуто, что уровень экскреции креатинина с мочой зависит от характера питания. Продемонстрировано клинико-диагностическое значение активности аспаргиновой аминотрансферазы как показателя деструкции мышечной ткани при миоллизе и миопатиях. Рассмотрена активность лактатдегидрогеназы как маркера прогрессирующей мышечной дистрофии. Часть работы посвящена миоглобину как лабораторному маркеру состояния мышечной ткани при травмах скелетных мышц, миозитах, миодистрофии, а также в качестве критерия миоллиза при хирургических вмешательствах на скелетных мышцах. Показано, что лактат может служить показателем метаболизма мышечной ткани при нагрузках и гипоксии. Определено направление исследований по широкому применению наиболее информативных биохимических маркеров для оценки состояния паравертебральных мышц при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника с целью диагностики метаболических нарушений и эффективности консервативного и хирургического лечения пациентов. Ключевые слова: паравертебральные мышцы, биохимические маркеры, креатинфосфокиназа, аспаратаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, креатинин, миоглобин, лактат.

Ключові слова: паравертебральні м'язи, біохімічні маркери, креатинфосфокіназа, аспартатаміно-трансфераза, лактатдегідрогеназа, креатинін, міоглобін, лактат

До лабораторних маркерів структурно-функціональних порушень м'язової тканини належить невелика кількість біохімічних показників, які певним чином відображують процеси енергетичного обміну й ушкодження м'язів під час патологічних процесів [1, 2].

Серед фахівців існує думка, що порушення структури паравертебральних м'язів є одним із чинників розвитку дегенеративних захворювань поперекового відділу хребта. Зарубіжні спеціалісти використовують біохімічні й імунологічні маркери для оцінювання стану паравертебральних м'язів після хірургічних втручань [3]. Автори, використовуючи малоінвазивний метод PLIF, визначили, що на першу та третю добу після хірургічного лікування пацієнтів підвищується рівень креатинкінази у сироватці крові, а вміст міоглобіну не змінюється.

До маркерів, які визначають у сироватці крові та використовують для оцінювання стану м'язової тканини, належать креатинфосфокіназа (КФК), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), глюкоза та продукти її перетворень — лактат (молочна кислота) та піруват (пірвіноградна кислота), креатинін, креатинфосфат та міоглобін [4].

Креатинфосфокіназа — фермент, який каталізує реакцію фосфорилування креатину, що постачає енергетичний субстрат для м'язового скорочення. КФК міститься виключно в цитоплазмі та мітохондріях клітин міокарда, скелетних м'язів, тканин мозку, де каталізує реакцію:

Креатин + АТФ ← КФК → АДФ + Креатинфосфат.

КФК є гетерогенним білком, який складається з двох типів субодиниць — В (*англ.* brain) і М (*англ.* muscle). Тому КФК знаходиться в чотирьох формах: мітохондріального і трьох фракцій цитозольних ізоферментів (ММ міститься в скелетних м'язах та міокарді, ВВ — переважно в мозку і гладких м'язах, МВ — у серцевому м'язі). Ферменти розрізняються за фізико-хімічними й імунологічними властивостями. У здорових людей рівень загальної КФК представлений майже повністю КФК-ММ.

Підвищення активності ферменту в сироватці крові відбувається внаслідок його виходу з клітин після ушкодження. Метаболічна суть дії КФК полягає в полегшенні виходу з мітохондрій макроергічного фосфату, тобто фосфату з більшим

енергетичним потенціалом. Аденозиндифосфорна кислота залишається всередині мітохондрій, а потім у дихальному ланцюжку ресинтезується в аденозинтрифосфат. Існує закономірність: чим більше в крові КФК, тим інтенсивніший енергетичний потенціал і краще реалізується біоенергетика всього організму. Концентрація в крові цього ферменту зростає під час рухової активності пацієнтів [5].

КФК — один із найлабільніших ферментів. Його нормою вважають величину від 0 до 20 МО/л, але активність цього ферменту може зростати до 5000 МО/л і вище. У дітей активність КФК вища, ніж у дорослих, тому що активно ростуть тканини. Під час природної роботи м'язів активність ферменту може суттєво збільшуватися. Зокрема, після м'язових навантажень у спортсменів активність КФК у крові може бути дуже високою (від 2000 до 5000 МО/л) і виступати показником загальної тренуваності організму [6].

Фермент КФК має мембранопротекторну дію, тобто захищає клітинні мембрани від ушкодження. Утворення та накопичення креатинфосфату — ще один із факторів захисту мембран. Тому підвищення концентрації КФК — сприятлива ознака, яка відображує початковий процес відновлення клітинних мембран, ушкоджених патогенним фактором, наприклад механічною травмою м'язів. КФК сприяє відновленню будови клітинної мембрани після альтерації міоцитів. У відповідь на альтерацію м'язових клітин в організмі відбувається інтенсивний викид КФК у кровообіг, який позитивно впливає на утворення креатинфосфату. Очевидно, що високий рівень КФК у крові пацієнта є показником не ушкодження, а, перш за все, інтенсивного відновлення [7].

Окрім віку, активність КФК залежить від маси тіла, фізичного навантаження. У жінок активність КФК трохи вища, ніж у чоловіків. Унаслідок ушкодження клітин, які містять КФК, фермент надходить до крові. Визначення його активності використовують переважно в діагностиці та моніторингу інфаркту міокарда, а також уражень скелетних м'язів — міопатій, міодистрофії, травматичних ушкоджень. Доведено, що активність ферменту підвищується вже через 2–3 год після ураження міокарда. Активність КФК значно збільшується за будь-яких типів м'язової дистрофії. Високі значення КФК спостерігають у разі міозитів, поліміозитів, рабдоміолізу. До істотної ак-

тивності ферменту в сироватці крові призводить також неадекватність високих м'язових навантажень. У випадку м'язових захворювань нейрогенної етіології активність ферменту знаходиться в межах норми. Проте у деяких випадках зростання активності КФК у крові пацієнтів свідчить про сприятливий прогноз відновлення морфофункціонального стану м'язової тканини [8].

Креатинін — продукт метаболізму креатинфосфату — речовини, яка бере участь у механізмах швидкого забезпечення енергетичних потреб м'язового скорочення. Креатинін утворюється в м'язах у результаті неферментативного відщеплення фосфатної групи від креатинфосфату, а також спонтанного перетворення креатину в креатинін. Він синтезується і надходить до крові з постійною швидкістю, тому концентрація креатиніну в сироватці крові відносно стабільна й у нормі визначається об'ємом м'язової маси людини. За результатами досліджень М. В. Стогова й співавт. [9], після травми порушується внутрішньотканинне співвідношення енергетичних субстратів у м'язах. Збільшення вмісту креатинфосфату в посттравматичному періоді може відбуватися лише за достатнього рівня енергетичних субстратів у тканинах (глюкози, глікогену). Адже вміст креатину та креатинфосфату в скелетних м'язах експериментальних щурів після травми знижувався, що супроводжувалося зменшенням у крові вмісту креатиніну.

У людини величина вмісту креатиніну в сироватці крові відносно постійна. У чоловіків він трохи вищий порівняно з жінками, що обумовлено відносно більшою масою тіла. Його концентрація в плазмі крові практично здорових дорослих людей дорівнює близько 88 мкмоль/л у чоловіків та 70,4 мкмоль/л у жінок [10].

Креатинін виводиться з крові нирками, тому він є одним з основних маркерів їх функціонального стану. Показанням щодо призначення дослідження крові пацієнта на креатинін, окрім патології нирок, є діагностика захворювань скелетних м'язів, оскільки зниження концентрації креатиніну в крові виявляють у разі зменшення м'язової маси. У сечі вміст креатиніну знижується за умов патології м'язів — дистрофії, захворювань зі зменшенням м'язової маси (нейрогенної атрофії, поліміозиту), а також запальних та метаболічних станів із залученням до процесу м'язів. Для перевірки добової сечі доречно використовувати показники екскреції креатиніну, оскільки вони відносно постійні для однієї людини. У сечі поряд з ендogenous креатиніном

міститься екзогенний, який потрапляє в організм з їжею (м'ясом). Тому на рівень екскреції креатиніну з сечею певним чином впливає харчування [11].

Аспартамінотрансфераза (АсАТ) — внутрішньоклітинний фермент, який каталізує перетворення амінокислот і кетокислот шляхом перенесення аміногрупи. Переамінування відбувається в багатьох органах і тканинах, зокрема й у скелетних м'язах. Показник АсАТ у разі прогресованої м'язової дистрофії та дерматомиозитів досягає восьмикратного перевищення верхньої межі референтних значень. За інших хвороб м'язів, особливо нейрогенної етіології, активність АсАТ знаходиться в межах норми. Помірне збільшення активності АсАТ (у 2–5 разів від верхньої межі норми) відбувається за умови ушкодження м'язів. Слід відзначити, що інтенсивні спортивні вправи з надмірними фізичними навантаженнями можуть спричинити зростання активності АсАТ у сироватці крові. Одним із показань щодо призначення дослідження активності АсАТ є ураження скелетних м'язів — травматичні ушкодження, а також міопатії. Зафіксовано значне підвищення активності АсАТ у разі м'язової дистрофії Дюшенна, яку діагностують у дітей [12, 13].

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) — гліколітичний фермент, який бере участь у кінцевих етапах перетворення глюкози (каталіз взаємоперетворення лактату та пірувату). ЛДГ — складова всіх клітин організму, частіше — цитоплазми. Найбільшу активність ЛДГ виявлено в печінці, серцевому м'язі, нирках та скелетних м'язах. Вміст ферменту в більшості тканин набагато вищий, ніж у плазмі крові. Зростання активності ЛДГ або його окремих ізоформ відбувається внаслідок вивільнення ферментів з ушкоджених або зруйнованих клітин. Наявність певної органоспецифічності ізоферментів ЛДГ дає змогу виявляти захворювання в окремих тканинах, а саме: показники ЛДГ-1 та ЛДГ-2 підвищуються в разі хвороб міокарда та анемії, ЛДГ-3 — за умов росту пухлин і гострих хвороб легенів, ЛДГ-4 — гепатиту та гострих хвороб нирок, ЛДГ-5 — гепатиту та хвороб м'язів. Тому вивільнення ферменту навіть із невеликої ділянки ушкодженої тканини може призводити до його збільшення в крові. Зростання активності ферменту ЛДГ реєструють у пацієнтів із прогресованою м'язовою дистрофією, особливо на ранній та проміжній стадіях захворювання. Показанням щодо призначення дослідження активності ЛДГ є захворювання скелетних м'язів —

травми або атрофія. Під час патологічних процесів у м'язах (дистрофія, міопатія, травматичне ушкодження) активність ЛДГ зростає завдяки ЛДГ-5-ізоферменту [14].

За результатами досліджень Р. М. Тихилова й співавт. [15], у сироватці крові пацієнтів після операції ендопротезування кульшового суглоба активність ЛДГ збільшувалася з 1 по 7-му добу, що є наслідком травматичних ушкоджень м'язів стегна. За результатами досліджень С. Магомедова й співавт. [16], у разі травматичного ушкодження м'язів та нервів верхньої кінцівки підвищення активності ЛДГ було незначним порівняно з активністю КФК.

Міоглобін — білок, який міститься в скелетних та серцевому м'язах та забезпечує депонування кисню. Міоглобін за допомогою гему зв'язує кисень під час навантаження м'язів. За умов гіпоксії (наприклад під час інтенсивного фізичного навантаження) кисень звільняється з міоглобінового комплексу і потрапляє в мітохондрії міоцитів. У випадку будь-якого ураження (некрозу, лізису, ушкодження) м'язів міоглобін опиняється в крові. Підвищення його рівня в крові спостерігають у разі травм скелетних м'язів, міозитів, міодистрофії та фізичних навантажень, а також використовують як критерій міолізу під час хірургічних втручань на хребті [3].

Лактат (молочна кислота) — продукт анаеробного перетворення вуглеводів — у значній кількості накопичується в м'язах під час фізичного навантаження. Існує багато суперечливих думок серед учених щодо фізіологічних ефектів лактату [17]. Його концентрація пов'язана зі стомленням м'язів, яке розвивається внаслідок утворення іонів гідрогену, що пригнічує їх функцію. Існує певний взаємозв'язок між продукцією в організмі лактату та ожирінням, а також інсулінорезистентністю [18].

Підвищений вміст молочної кислоти в крові є показником гіпоксії. Природним є збільшення вмісту лактату в крові під час роботи м'язів, а також у разі патологічних станів, пов'язаних із посиленням скороченням м'язів.

Біохімічним маркером м'язового метаболізму може бути й піровиноградна кислота (піруват), яка утворюється внаслідок анаеробного окислення глюкози. Підвищену концентрацію пірувату визначають у крові під час інтенсивної фізичної роботи [19].

Таким чином, біохімічні маркери крові (КФК, ЛДГ-5, лактат, креатинін, АсАТ) можуть бути використані разом із інструментальними методами

дослідження як додаткові лабораторні критерії оцінювання стану м'язової тканини. Проте у сучасній науковій літературі існують лише поодинокі відомості про біохімічні показники стану паравертебральних м'язів ортопедичних хворих. Під час аналізу наукових джерел не було знайдено інформації про ступінь кореляції біохімічних маркерів метаболізму м'язової тканини у крові з біохімічними компонентами паравертебральних м'язів. Для встановлення взаємозв'язку патогенетичних механізмів розвитку порушень метаболізму м'язової тканини в пацієнтів із різними захворюваннями поперекового відділу хребта, а також визначення клініко-лабораторних критеріїв оцінювання стану паравертебральних м'язів необхідні додаткові дослідження.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Scrum creatine phosphokinase activity and histological changes in the multifidus muscle: a prospective randomized controlled comparative study of discectomy with or without retraction / K. Kotil, T. Tunckale, Z. Tatar [et al.] // Journal Neurosurg. — Spine. — 2007. — Vol. 6 (2). — P. 121–125.
2. Hawley J. A. Signaling mechanisms in skeletal muscle: role in substrate selection and muscle adaptation / J. A. Hawley, M. Hargreaves, J. R. Zierath // Essays Biochem. — 2006. — Vol. 42. — P. 1–12.
3. Comparison of biochemical response between the minimally invasive and standard open posterior lumbar interbody fusion / P. Linzer, M. Filip, P. Jurek [et al.] // Neurol. Neurochir. Pol. — 2016. — Vol. 50 (1). — P. 16–23. — DOI: 10.1016/j.pjnns.2015.10.008.
4. Мельник А. А. Клинические лабораторные тесты для практической медицины, их интерпретация / А. А. Мельник. — К. : Книга-плюс, 2011. — 288 с.
5. Рослый И. М. Правила чтения биохимического анализа / И. М. Рослый, М. Г. Водолажская. — М. : Мединформ, 2010. — 96 с.
6. Singh Gobind Soodan. The relationship between creatine kinase and cortisol level of young indian male athletes / Singh Gobind Soodan, Kumar Sandeep // J. Exercise Science Physiotherapy. — 2014. — Vol. 10 (2). — P. 111–113.
7. Лабораторные показатели состояния обмена веществ в зависимости от активности креатинфосфокиназы у мужчин-спортсменов / А. А. Чиркин, Н. А. Степанова, А. И. Гурская [и др.] // Вестник ВДУ. — 2014. — № 4 (82). — С. 57–63.
8. Самсонова А. В. Гипертрофия скелетных мышц человека : монография / А. В. Самсонова. — 2-е изд. испр. — СПб. : Национальный гос. ун-т физ. культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта, 2012. — 203 с.
9. Стогов М. В. Межорганная взаимосвязь субстратов энергообмена у мышцей при скелетной травме / М. В. Стогов, С. Н. Лунева, Е. А. Ткачук // Геней ортопедии. — 2010. — № 3. — С. 40–42.
10. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник. Т. 1. / В. С. Камышников. — Минск: Интерпрессервис, 2003. — 495 с.
11. Greenhaff P. L. The nutritional biochemistry of creatine / P. L. Greenhaff // J. Nutritional Biochemistry. — 1997. — Vol. 8 (11). — P. 610–618. — DOI:10.1016/S0955-2863(97)00116-2.

12. Комаров Ф. И. Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков. — Элиста : Джангар, 1999. — 250 с.
13. Consider muscle disease in children with elevated transaminase / M. A. Wright, L. M. Yang, J. A. Parsons [et al.] // *J. Am. Board. Fam. Med.* — 2012. — Vol. 25 (4). — P. 536–540. — DOI: 10.3122/jabfm.2012.04.110183.
14. Берестовская В. С. Методы определения активности лактатдегидрогеназы / В. С. Берестовская, Е. Н. Ребякова // *Terra medica nova.* — 2008. — № 1 (17). — С. 15–21.
15. Сравнительный анализ биохимических показателей альтерации мышечной ткани в зависимости от доступа при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава / Р. М. Тихилов, Д. В. Андреев, М. Ю. Гончаров [и др.] // *Травматология и ортопедия России.* — 2013. — № 1 (67). — С. 37–43.
16. Активность креатинкиназы, лактатдегидрогеназы и содержание электролитов в сыворотке крови и мышцах больных с последствиями травм нервов верхней конечности / С. Магомедов, С. С. Страфун, Е. Н. Кравченко [и др.] // *Літопис травматології та ортопедії.* — 2012. — № 1–2. — С. 111–113.
17. Facey A. Overview of lactate metabolism and the implications for athletes / A. Facey, R. Irving, L. Dilworth // *Am. J. Sports Sci. Med.* — 2013. — Vol. 1 (3). — P. 42–46. — DOI: 10.12691/ajssm-1-3-3.
18. Беляева Л. А. Биохимия сокращения и расслабления мышц : практическое руководство для студентов вузов / Л. А. Беляева, О. В. Корытко, Г. А. Медведева. — Гомель, 2009. — 64 с.
19. Gladden L. B. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium / L. B. Gladden // *J. Physiol.* — 2004. — Vol. 558 (1). — P. 5–30.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720164119-123>

Стаття надійшла до редакції 18.04.2016

BIOCHEMICAL MARKERS FOR MUSCLES CONDITION ASSESSMENT IN DEGENERATIVE SPINAL DECEASES (LITERATURE REVIEW)

A. G. Skidanov ¹, F. S. Leontyeva ¹, D. V. Morozenko ¹, V. K. Piontkovsky ², V. O. Radchenko ¹¹ SI «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv² CHI «Rivne Regional Clinical Hospital». Ukraine✉ Dmytro Morozenko, Dr. Vet. Sci.: d.moroz.vet@gmail.com