



А. В. Каменщик¹, Т. Б. Борисенко², Л. Ф. Антишина², О. І. Рудова²

Кальциневрин як маркер гіпертрофії міокарда у дітей із клапанными вродженими вадами серця

¹Запорізький державний медичний університет,

²Запорізька обласна дитяча клінічна лікарня

Ключові слова: кальциневрин, вроджені клапанні вади серця, діти.

З метою вивчення взаємозв'язків між рівнями кальциневрину у сироватці крові дітей із клапанными вродженими вадами серця та показниками міокардіальної гіпертрофії за даними внутрішньосерцевої гемодинаміки за допомогою імуноферментного аналізу визначили рівні кальциневрину у хворих із клапанными вродженими вадами серця без ознак серцевої недостатності та виконали зіставлення даних, що одержали, з ехокардіографічними параметрами. Виявили вірогідне зниження рівнів кальциневрину при вроджених клапанными вадами серця, а також відсутність кореляцій із масою міокарда та індексом маси міокарда лівого шлуночка за наявності негативних кореляцій із розмірами правого шлуночка на відміну від умовно здорових дітей відповідного віку, що свідчило про важливість активності системи кальциневрину в формуванні патологічної гіпертрофії у дітей із клапанными вродженими вадами серця без маніфестних ознак серцевої недостатності.

Кальциневрин как маркер гипертрофии миокарда у детей с клапанными врождёнными пороками сердца

А. В. Каменщик, Т. Б. Борисенко, Л. Ф. Антишина, Е. И. Рудова

С целью изучения взаимосвязи между уровнями кальциневрина в сыворотке крови детей с клапанными врождёнными пороками сердца и показателями гипертрофии миокарда по данным внутрисердечной гемодинамики при помощи иммуноферментного анализа установлены концентрации кальциневрина у детей с клапанными врождёнными пороками сердца без признаков сердечной недостаточности и выполнено сопоставление полученных данных с эхокардиографическими параметрами. Установлено достоверное снижение сывороточной концентрации кальциневрина при врождённых клапанных пороках, а также отсутствие корреляций с массой миокарда и индексом массы миокарда левого желудочка при наличии негативных корреляций с размерами правого желудочка в сравнении со здоровыми детьми соответствующего возраста, что свидетельствовало о важной роли активности системы кальциневрина в формировании патологической гипертрофии у детей с клапанными врождёнными пороками сердца без манифестных проявлений сердечной недостаточности.

Ключевые слова: кальциневрин, врождённые клапанные пороки сердца, дети.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №3 (90). – С. 9–12

Calcineurin as a marker of myocardial hypertrophy in children with valvular congenital heart diseases

A. V. Kamenshchik, T. B. Borisenko, T. F. Antishina, E. I. Rudova

Aim. To identify interrelations between the calcineurin levels in children with valvular congenital heart diseases without heart failure and the echocardiography parameters of myocardial hypertrophy.

Results: It was established the significantly decreased calcineurin level in congenial valvular heart diseases in children as well as an absence of correlations of the left ventricle myocardial mass and index with negative ones to the dimensions of right ventricle in comparison to healthy children of corresponding age.

Conclusion: The obtained data testifies the importance of calcineurin system activity in the formation of pathologic myocardial hypertrophy in children with valvular congenital heart diseases and without manifestation of heart failure.

Key words: Calcineurin, Congenital Valvular Heart Diseases, Children.

Zaporozhye medical journal 2015; №3 (90): 9–12

Гіпертрофія міокарда, що виникає внаслідок дії різних факторів, – найбільш значуща причина смерті в дорослому віці [1,2,3]. Водночас у педіатричній практиці ранні прояви цього стану, що розвивається переважно при вроджених вадах серця, залишаються доволі часто клінічно та параклінічно недооціненими. Передусім це стосується тих серцевих вад, що довго перебігають без ознак серцевої недостатності та мають ускладнення переважно в дорослому віці, наприклад, при двостулковому клапані аорти [4]. З експериментальних досліджень відомо, що при патологічній гіпертрофії міокарда одним із ключових механізмів її розвитку є сигнальний шлях кальциневрину, який реалізується

через активацію цим ферментом лізосомального фактора активованих Т-клітин (NFATC), який своєю чергою після цього інтерналізується в ядро та запускає вторинну активацію транскрипційних і ростових факторів [6,7]. Кальциневрин є серин-треонин місткою фосфатазою, що активується комплексом Ca^{2+} /кальмодулін та має убіквітарну експресію транслюючи Ca^{2+} - залежні сигнали у тканинах [5,8]. В експериментальних дослідженнях на мишачих моделях також продемонстрована модуляторна роль кальциневрину щодо міокардіальної гіпертрофії роль [9]. З іншого боку, відома роль генів сімейства NFATC в ембріогенетичному формуванні клапанів серця та наявність у цьому зв'язку певних



поліморфізмів цих генів при вроджених клапанних вадах [10,11]. Отже, відзначимо, що рівень кальциневрину у хворих з ураженням клапанів може бути показником відповідних патологічних змін міокарда, а це слід застосовувати в діагностиці та лікуванні.

Мета роботи

Вивчення рівнів кальциневрину в сироватці крові дітей із клапанними вадами серця та зіставлення параметрів із даними внутрішньосерцевої гемодинаміки та доплерографічними показниками міокардіальної гіпертрофії.

Матеріали і методи дослідження

Для реалізації цілі визначили рівні кальциневрину в сироватці крові 31 хворої дитини з клапанними вадами серця за допомогою імуноферментного методу з використанням тест-системи компанії «Cloud-Clone Corp.» (США). Ультразвукове доплерографічне дослідження серцевої гемодинаміки виконали за допомогою сканера «Medison-8000» з датчиком 2,5 МГц з визначенням стандартних ехокардіоскопічних параметрів. Групу порівняння становили 20 умовно здорових дітей однакових за віком (10,2±0,7 та 10,9±0,8 року відповідно; $p>0,05$), у яких виконали аналогічні дослідження рівнів кальциневрину в сироватці крові та доплер-ехокардіоскопічне дослідження серця з розрахунком маси міокарда лівого шлуночка за формулою Devereux R.V. – 1,04[КДР+МШП+ЗСЛШ]³-КДР³] -13,6 [12], де КДР – кінцевий діастолічний розмір, МШП – товщина міжшлуночкової перетинки, ЗЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка та індексу маси міокарда за формулою P.Gosse [13] – $M/H^{2,7}$, де М – маса міокарда лівого шлуночка, Н – зріст. Більшість хворих основної та порівнювальної груп становили хлопчики – 23 (75%) і 12 (62%) відповідно ($p>0,05$). Результати статистично опрацювали за допомогою стандартного пакета Statistica 6.0 із використанням критерію Стьюдента та непараметричних методів кореляційного аналізу. Серед хворих із клапанними вродженими вадами серця у 29 хворих встановили діагноз двостулкового аортального клапана, у 2 – інші клапанні вади серця (комбінована вада аортального клапана з переважанням стенозу-1, надклапанний стеноз аорти-1). Усі хворі не мали ознак серцевої недостатності.

Результати та їх обговорення

На першому етапі дослідження здійснили визначення доплерографічних ознак міокардіальної гіпертрофії у 2

групах хворих дітей за розмірами товщини міжшлуночкової перетинки (МШП) і задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) із розрахунком маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) та індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ). Дані наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Товщина міжшлуночкової перетинки, задньої стінки лівого шлуночка, маса міокарда лівого шлуночка та індекс маси міокарда лівого шлуночка у дітей із клапанними вадами серця, що не мають ознак серцевої недостатності

Групи хворих	Показники доплер-ехокардіографії			
	МШП (мм)	ЗСЛШ (мм)	ММЛШ (г)	ІММЛШ (г/м ²)
Діти з клапанними вадами серця, (n=31)	8,78±0,47*	8,78±0,47*	146,51±30,40*	61,37±17,51**
Діти з групи порівняння, (n=20)	7,26±0,31	7,25±0,30	80,13±12,01	27,97±4,46

Примітки: * – $p<0,05$; ** – $p=0,07$.

У дітей із клапанними вродженими вадами серця (табл. 1) показники товщини МШП, ЗСЛШ і ММЛШ вірогідно вищі щодо групи порівняння, а ІММЛШ мав тенденцію до збільшення ($p=0,07$), що свідчило про більш виражену гіпертрофію міокарда в цих хворих. Водночас рівні кальциневрину при клапанних уроджених вадах серця були вірогідно нижчими та становили 0,141 нг/мл±0,01 нг/мл та 0,236 нг/мл±0,04 нг/мл відповідно ($p<0,05$).

На наступному етапі дослідження виконали кореляційний аналіз між отриманими концентраціями кальциневрину та основними доплерографічними параметрами внутрішньосерцевої гемодинаміки у двох групах дітей. Дані наведені у таблиці 2.

У дітей із клапанними вродженими вадами серця (табл. 2) не було значущих кореляцій між концентраціями кальциневрину та товщиною ЗСЛШ, МШП, ММЛШ та ІММЛШ за наявності вірогідних негативних кореляцій із подовженим і поперечним розмірами правого шлуночка. Водночас у хворих групи порівняння одержали дві вірогідні позитивні кореляції рівнів кальциневрину із ЗЛШ та ІММЛШ, а вірогідність позитивної кореляції із ММЛШ мала характер тенденції ($p=0,08$).

Таблиця 2

Найбільш значущі порівняльні коефіцієнти кореляції (R), що отримані між концентраціями кальциневрину та основними доплерографічними показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки, масою міокарда та індексами маси міокарда лівого шлуночка у дітей із клапанними вродженими вадами серця

Групи хворих	Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки											
	ЗСЛШ (мм)		МШП(мм)		ПдПШ (мм)		ПпПШ (мм)		ММЛШ (г)		ІММЛШ (г/м ²)	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Діти з клапанними вадами серця, (n=31)	-0,14	0,57	-0,14	0,57	-0,57	0,001	-0,51	0,03	-0,12	0,63	-0,07	0,80
Діти з групи порівняння, (n=20)	0,46	0,04	0,39	0,10	0,25	0,38	0,12	0,69	0,41	0,08	0,50	0,04

Примітки: ЗСЛШ – товщина задньої стінки правого шлуночка; МШП – товщина міжшлуночкової перетинки; ПдПШ – подовжній розмір правого шлуночка; ПпПШ – поперечний розмір правого шлуночка.



Висновки

1. У дітей із двостулковим аортальним клапаном серця, комбінованими вадами аортального клапана та надклапанним стенозом аорти, що не мають ознак серцевої недостатності, наявна гіпертрофія лівого шлуночка з відповідним потовщенням задньої стінки, міжшлуночкової перетинки та збільшенням маси міокарда лівого шлуночка за даними доплер-ехокардіографії.

2. У дітей із двостулковим аортальним клапаном серця, комбінованими вадами аортального клапана та надклапанним стенозом аорти рівень кальциневрину в сироватці крові є відносно нижчим, що може бути свідченням підвищеної його утилізації в міокарді та водночас NFATC – недостатності, можливо, у зв'язку з наявними поліморфізмами відповідних генів.

3. У дітей із вродженими вадами серця на відміну від умовно здорових дітей рівні кальциневрину в сироватці крові корелятивно не взаємопов'язані з товщиною задньої стінки лівого шлуночка та міжпередсердної перетинки при негативному впливі на розміри правого шлуночка, що може бути наслідком дезадаптивних змін у міокарді, котрі відбувалися при патологічній гіпертрофії.

4. Під час розгляду морфологічних особливостей серця у взаємозв'язку з рівнем кальциневрину виявили значні розбіжності функціонування системи регуляції в умовно здорових дітей і дітей із клапанними вадами серця. Дані свідчать про важливість активності системи кальциневрину в формуванні патологічної гіпертрофії у хворих дітей із клапанними вродженими вадами серця без маніфестних ознак серцевої недостатності.

Список літератури

1. Tovillas_Moran F. Cardiovascular morbidity and mortality and left ventricular geometric patterns in hypertensive patients treated in primary care / F. To_villas_Moran, E. Zabaleta_del_Olmo, A. Dalfo_Baque // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2009. – №62(3). – P. 246–254.
2. New insights into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: a population study of hypertensive subjects / N.S. Chahal, T.K. Lim, P. Jain et al. // *Eur Heart J.* – 2010. – №31. – P. 588–594.
3. Сытина И.В. Гипертрофия миокарда левого желудочка и показатели биоэнергетических процессов у пациентов с гипертонической болезнью, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа / О.Н. Ковалева, И.В. Сытина // *Кровообіг та гемостаз.* – 2014. – №3–4. – С. 59–64.
4. Outcomes in Adults With Bicuspid Aortic Valves / J. Therrien, J. Yip et al. // *JAMA.* – 2008. – Vol. 300(11). – P. 1317–1325.
5. Wolska B.M. Calcineurin and cardiac function: is more or less better for the heart? / B.M. Wolska // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology.* – 2009. – Vol. 297. – №5. – H1576–H1577.
6. Musson R.E. Regulatory mechanisms of calcineurin phosphatase activity / R.E. Musson, N.P. Smit // *Curr Med Chem.* – 2011. – Vol. 18. – P. 301–15.
7. Heart-specific deletion of CnB1 reveals multiple mechanisms whereby calcineurin regulates cardiac growth and function / M. Maillet, J. Davis, M. Auger-Messier et al // *J Biol Chem.* – 2010. – Vol. 285. – P. 6716–2.
8. Leptin-induced cardiomyocyte hypertrophy reveals both calcium-dependent and calcium-independent/RhoA-dependent calcineurin activation and NFAT nuclear translocation / V. Rajapurohitam, F. Izaddoustdar, E. Martinez-Abundis, M. Karmazyn // *Cell Signal.* – 2012. – Vol. 24(12). – P. 2283–90.
9. Impaired contractile function and calcium handling in hearts of cardiac-specific calcineurin b1-deficient mice / P.J. Schaeffer, J. Desantiago, J. Yang // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – H1263–73.
10. Wnt signaling in heart valve development and osteogenic gene induction / C.M. Alfieri, J. Cheek, S. Chakraborty, K.E. Yutzey // *Dev Biol.* – 2010. – Vol. 338. – P. 127–135.
11. Bischoff J. Progenitor cells confer plasticity to cardiac valve endothelium / J. Bischoff, E. Aikawa // *J Cardiovasc Transl Res.* – 2011. – Vol. 4. – P. 710–719.
12. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M. Lutas et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1986. – Vol. 57. – №6. – P. 450–458.

13. Echocardiographic definition of left ventricular hypertrophy in the hypertensive: which method of indexation of left ventricular mass? / P. Gosse, V. Jullien, P. Jarnier et al. // *J. Hum. Hypertens.* – 1999. – Vol. 13. – P. 505–509.

References

1. Tovillas_Moran, F., Zabaleta_del_Olmo, E., Dalfo_Baque A., Vilaplana-Cosculluela, M., Galcerán, J. M., & Coca, A. (2009) *Rev. Cardiovascular morbidity and mortality and left ventricular geometric patterns in hypertensive patients treated in primary care. Esp. Cardiol.*, 62(3), 246–254.
2. Chahal, N. S., Lim, T. K., Jain, P., Chambers, J.C., Kooner, J. S., & Senior R. (2010) New insights into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: a population study of hypertensive subjects. *Eur Heart J.*, 31, 588–594. doi:10.1093/eurheartj/ehp490.
3. Kovaleva, O. N., & Sytina, I. V. (2013) Gіpertrоfіya mіokarda levogo zheludochka і pokazateli bioenergeticheskikh processov u pacientov s gіpertonicheskоj bolezn`yu sochetannoї s sakharnym diabетom 2-go tipa. [Left ventricle hypertrophy and parameters of bioenergetic processes in patients with hypertonic disease are combined to type 2 diabetes mellitus] *Krovoobіh ta hemostaz*, 3–4, 59–64. [in Ukrainian].
4. Tzemos, N., Therrien, J., Yip, J., Thanassoulis, G., Tremblay, S., Jamorski, M. T., et al., (2008) Outcomes in Adults With Bicuspid Aortic Valves. *JAMA*, 300(11), 1317–1325. doi: 10.1001/jama.300.11.1317.
5. Wolska, B. M. (2009) Calcineurin and cardiac function: is more or less better for the heart? *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 297(5), H1576–H1577. doi:10.1152/ajpheart.00833.2009.
6. Musson, R. E., & Smit, N. P. (2011) Regulatory mechanisms of calcineurin phosphatase activity. *Curr Med Chem.*, 18, 301–15.
7. Maillet, M., Davis, J., Auger-Messier, M., York, A., Osinska, H., Piquereau, J., et al (2010). Heart-specific deletion of CnB1 reveals multiple mechanisms whereby calcineurin regulates cardiac growth and function. *J Biol Chem*, 285, 6716–2. doi: 10.1074/jbc.M109.056143.
8. Rajapurohitam, V., Izaddoustdar, F., Martinez-Abundis, E., & Karmazyn, M. (2012) Leptin-induced cardiomyocyte hypertrophy reveals both calcium-dependent and calcium-independent/RhoA-dependent calcineurin activation and NFAT nuclear translocation. *Cell Signal.*, 24(12), 2283–90. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.07.025.
9. Schaeffer, P. J., Desantiago, J., Yang, J., Flagg, T. P., Kovacs, A., Weinheimer, C. J. et al. (2009) Impaired contractile function and calcium handling in hearts of cardiac-specific calcineurin b1-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297, H1263–73. doi: 10.1152/ajpheart.00152.2009.



10. Alfieri, C. M., Cheek, J., Chakraborty, S., & Yutzey, K. E. (2010) Wnt signaling in heart valve development and osteogenic gene induction. *Dev Biol.*, 338, 127–135. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.11.030.
11. Bischoff, J., & Aikawa, E. (2011) Progenitor cells confer plasticity to cardiac valve endothelium. *J Cardiovasc Transl Res.*, 4, 710–719. doi: 10.1007/s12265-011-9312-0.
12. Devereux, R. B., Alonso, D. R., Lutas, E. M., Gottlieb, G. J., Campo, E., Sachs, I., & Reichek, N. (1986) Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.*, 57(6), 450–458. doi: 10.1016/0002-9149(86)90771-X.
13. Gosse, P., Jullien, V., Jarnier, P., Lemetayer, P., & Clementy, J. (1999) Echocardiographic definition of left ventricular hypertrophy in the hypertensive: which method of indexation of left ventricular mass? *J. Hum. Hypertens.*, 13, 505–509.

Відомості про авторів:

Каменщик А. В., к. мед. н., асистент каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: kamenshchyk@mail.ru.

Борисенко Т. В., к. мед. н., лікар-сонографіст, Запорізька обласна дитяча клінічна лікарня.

Антішина Л. Ф., лікар-педіатр, зав. педіатричного відділення, Запорізька обласна дитяча клінічна лікарня, позаштатний обласний дитячий кардіолог.

Рудова О. І., лікар-кардіолог, Запорізька обласна дитяча клінічна лікарня.

Сведения об авторах:

Каменщик А. В., к. мед. н., асистент каф. госпитальной педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: kamenshchyk@mail.ru.

Борисенко Т. В., к. мед. н., врач-сонографист, Запорожская областная детская клиническая больница.

Антишина Л. Ф., врач-педиатр, зав. педиатрическим отделением, Запорожская областная детская клиническая больница,

внештатный областной детский кардиолог.

Рудова Е. И., врач-кардиолог, Запорожская областная детская клиническая больница.

Information about authors:

Kamenshchyk A. V., MD, PhD, Assistant Professor, Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: kamenshchyk@mail.ru.

Borisenko T. V., MD, PhD, Doctor Sonologist, Zaporizhzhia Regional Clinical Children Hospital.

Antishina L. F., Doctor Pediatrician, Head of the Pediatric Department, Zaporizhzhia Regional Clinical Children Hospital, non-staff Regional Children Cardiologist.

Rudova Ye. I., Doctor Cardiologist, Zaporizhzhia Regional Clinical Children Hospital.

Поступила в редакцию 21.05.2015 г.