

Література

1. Рингач, Н. О. Громадське здоров'я як чинник національної безпеки [Текст]: монографія / Н. О. Рингач. – К.: НАДУ, 2009. – 296 с.
2. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік [Текст] / за ред. В. В. Шафранського; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – К., 2016. – 452 с.
3. Полька, Н. С. Сучасні підходи до оцінки стану здоров'я в гігієні дитинства [Текст] / Н. С. Полька, О. В. Бердник // Журнал НАМН України. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 226–235.
4. Бердник, О. В. Збереження здоров'я здорових – нагальна потреба сучасної медицини [Текст]: матер. наук.-практ. конф / О. В. Бердник // Медико-екологічні та соціально-гігієнічні проблеми збереження здоров'я дітей в Україні. – К., 2009. – С. 21–26.
5. Measuring Healthy Days. Population Assessment of Health-Related Quality of Life [Text]. – U.S. Department of health and human services. – Atlanta, 2000. – 40 p. – Available at: <https://www.cdc.gov/hrqol/pdfs/mhd.pdf>
6. Національно-патріотичне виховання – державний пріоритет національної безпеки. Щорічна доповідь Президенту України, Верховній Раді України про становище молоді в Україні (за підсумками 2014 року) [Текст] / ред. І. О. Жданов, І. І. Беляєва, С. В. Митрофанський та ін.; Держ. ін-т сімейної та молодіжної політики. – К., 2015. – 200 с.
7. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине [Текст] / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – СПб.: Издательский Дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. – 320 с.
8. Даниленко, Г. М. Якість життя та здоров'я школярів [Текст] / Г. М. Даниленко, Ж. В. Сотнікова // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Медицина. – 2005. – № 658. – С. 62–67.
9. Jenkinson, C. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age [Text] / C. Jenkinson, A. Coulter, L. Wright // BMJ. – 1993. – Vol. 306, Issue 6890. – P. 1437–1440. doi: 10.1136/bmj.306.6890.1437
10. Ware, J. E. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide [Text] / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek. – The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass., 1993. – 316 p.
11. Tsos, A. The state of physical and psychological components of health in the quality of life of the university students [Text] / A. Tsos, A. Homych, O. Sabirov // Człowiek i Zdrowie. – 2013. – Vol. VII, Issue 2. – P. 8–12.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Калиниченко І. О.
Дата надходження рукопису 25.09.2017*

Калиниченко Дмитро Олегович, викладач, кафедра медико-біологічних основ фізичної культури, Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, вул. Роменська, 87, м. Суми, Україна, 40002
E-mail: irinakalinichenko2017@gmail.com

УДК: 616.126.5-007-07:577.112
DOI: 10.15587/2519-4798.2017.116752

ВИЗНАЧЕННЯ РОЛІ БІОМАРКЕРІВ СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ КАЛЬЦІНЕВРИНУ У РОЗВИТКУ РАННІХ ЗМІН В МІОКАРДІ У ДІТЕЙ З ДВОСТУЛКОВИМ АОРТАЛЬНИМ КЛАПАНОМ СЕРЦЯ

© А. В. Каменщик

В результаті дослідження вмісту сироваткових концентрацій кальціневрину, білка S100, інтрелейкіну-2, у дітей з двостулковим аортальним клапаном встановлена наявність помірної гіпертрофії міокарду, збільшення градієнту тиску та швидкості кровотоку на аортальному клапані, зниження рівнів кальціневрину та загального кальцію, збільшення концентрації білка S100 при негативному впливі цих показників на геометрію правих відділів серця

Ключові слова: двостулковий аортальний клапан, діти, гіпертрофія міокарда, кальціневрин, білок S100, інтрелейкін-2, кальцій

1. Вступ

Сигнальний шлях кальціневрину представляє собою універсальний механізм регуляції метаболічної активності клітин завдяки активації каскаду транскрипційних процесів наслідком чого є ріст, диференціювання та трансформація тканин [1]. Це

має суттєве значення як при внутрішньоутробному органогенезі, так й у постнатальному періоді при адаптаційних фізіологічних та дезадаптаційних патологічних реакціях, а також регуляції імунної відповіді завдяки активації Т-лімфоцитів після взаємодії з інтерлейкіном-2 [2]. Кальціневрин є кальмо-

дулін залежною фосфатазою, коферментом якого є кальмодулін кальцієвий комплекс. При цьому кальцієврин взаємодіє з внутрішньоклітинним нуклеарним фактором активованих Т-клітин (NFATC), який після цього інтерналізується у ядро клітини та запускає відповідні транскрипційні механізми білкового синтезу [3, 4]. Треба також зазначити, що при ембріогенетичному формуванні серцевих клапанів гени, що кодують NFATC грають одну з ключових ролей [5]. У той же час, вони приймають участь у ремоделюванні серцевих камер при патологічних процесах та розвитку патологічної міокардіальної гіпертрофії [6]. З іншого боку, двостулковий аортальний клапан серця (ДАК) є найбільш поширеною вродженою клапанною аномалією, що перебігає при мінімальних клінічних ознаках у дитячому віці, але прогресує та має важкі ускладнення у дорослих [7, 8].

2. Обґрунтування дослідження

Розвиток стрес-індукованої гіпертрофії міокарду асоційований з генами сімейства NFATC, що мають переважаючу експресію у кардіоміоцитах [9, 10]. Встановлено зв'язок відповідних поліморфізмів цих генів з ультразвуковими ознаками гіпертрофії міокарду [11]. Досліджений внесок цих генів у розвиток асиметричної гіпертрофії лівого шлуночка у деяких спортсменів, що слугувало критерієм відбору до групи ризику щодо подальшого збільшення фізичних навантажень [12]. З іншого боку, у багатьох дослідженнях виявлені зміни концентрацій білку S100, що належить до сімейства кальмодулінів, при ураженні мозку та гострих серцево-судинних подіях [13]. При розвитку ускладнень, пов'язаних з прогресуванням вроджених вад серця (ВВС) встановлені порушення цитокінового статусу у пацієнтів [14]. Виявлений вплив вмісту інтерлейкіну-2 (IL-2) та відповідних рецепторів на зміни геометрії камер серця у дітей при серцевій недостатності та підвищення концентрацій протизапальних цитокінів у дітей після оперативного лікування ВВС [15]. При цьому, у зв'язку із асоційованістю з NFATC та розвитком ДАК, зазначені маркери, що належать до сигнального шляху кальцієврину можуть мати особливе діагностичне та прогностичне значення у дітей з цією аномалією серця, дослідженням яких і присвячена наступна робота.

3. Мета дослідження

Визначення діагностичного значення маркерів сигнального шляху кальцієврину (кальцієврину, білка S100, інтерлейкіну-2) та їх вплив на ремоделювання міокарду та розвиток міокардіальної гіпертрофії у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця.

4. Матеріали та методи

Дослідження проводилося на базі кардіологічного відділення комунального закладу «Запорізька обласна дитяча клінічна лікарня» у 2 групах дітей. До першої групи увійшло 38 дітей, у яких за даними

ультразвукового дослідження був встановлений діагноз ДАК. До контрольної групи увійшли 28 умовно здорових дітей. Вік хворих складав від 9 до 11 років ($10,2 \pm 0,7$ років та $10,9 \pm 0,8$ років, відповідно; $p > 0,05$). Індекс маси тіла складав від 16 кг/м^2 до 20 кг/м^2 ($17,1 \pm 0,7 \text{ кг/м}^2$ та $18,9 \pm 0,8 \text{ кг/м}^2$, відповідно $p > 0,05$). Сироваткові рівні кальцієврину встановлювалися за допомогою імуноферментної тест-системи «Cloud-Clone Corp.» (США). Рівень сироваткового білка S100 визначався при використанні імуноферментної тест-системи «Fujirebio diagnostics» (Швеція). Концентрації інтерлейкіну-2 (IL-2) у сироватці крові хворих були визначені за допомогою імуноферментної тест-системи ELISA компанії eBioscience (США). Рівень загального кальцію (Ca) у сироватці крові пацієнтів визначався за допомогою тест-системи Liquick Cor-Calcium 500 (PZ Cormay S.A., Польща) на біохімічному аналізаторі Mindray BS-2000. Ультразвукове дослідження серця проводилося сканером «Medison-8000» з датчиком 2,5 МГц з визначенням стандартних ехокардіографічних параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки. У хворих на ДАК дітей не спостерігалось маніфестних проявів захворювання та ознак серцевої недостатності, наявність якої слугувала критерієм виключення. Критерієм включення слугувало доплерографічне підтвердження ДАК. Ультразвукове дослідження серця та визначення рівня кальцію у сироватці крові проводилося відповідно на базі кабінету ультразвукової діагностики та клініко-біохімічної лабораторії Запорізької обласної дитячої клінічної лікарні, м. Запоріжжя. Імуноферментні дослідження з визначенням сироваткових рівнів кальцієврину, білка S100 та інтерлейкіну 2 (IL-2) проводилися на базі центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету. У якості критеріїв значущості статистичних показників використовували критерій t Стьюдента. Для оцінки взаємозв'язків між отриманими параметрами концентрацій зазначених біомаркерів та доплерографічними показниками використовували кореляційний аналіз з визначенням кореляційних коефіцієнтів по Спірмену (R). Статистична обробка отриманих даних проводилася за застосуванням програмного статистичного пакету Statistica 6.0.

5. Результати дослідження

Ультразвукове доплерографічне дослідження серця дозволило виявити зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки та геометрії серцевих камер у дітей з ДАК. У дітей з ДАК порівняно із контрольною групою достовірно товщина задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) та міжшлуночкової перетинки (МШП) були достовірно вищими порівняно із дітьми контрольної групи ($8,4 \pm 0,4 \text{ мм}$ та $7,2 \pm 0,3 \text{ мм}$, відповідно; $p < 0,05$ й $8,3 \pm 0,4 \text{ мм}$ та $7,2 \pm 0,3 \text{ мм}$ відповідно; $p < 0,05$). У хворих дітей на ДАК також значно відрізнялись параметри гемодинаміки на аортальному клапані, коли пікова швидкість кровотоку (A_0 к. шв) складала $6,9 \pm 3,7 \text{ м/с}$ проти $1,0 \pm 0,1 \text{ м/с}$ в контрольній групі

($p < 0,05$), а градієнт тиску відповідно $17,6 \pm 3,9$ мм рт. ст. проти $3,4 \pm 0,3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) (табл. 1).

Сироваткові концентрації кальцієвину (CN), білка S100 (S100) та IL-2 також мали значні відмінності у зазначених двох групах дітей. У дітей з ДАК сироватковий рівень кальцієвину порівняно із дітьми контрольної групи був достовірно нижчим ($0,1 \pm 0,01$ нг/мл та $0,2 \pm 0,04$ нг/мл, відповідно). У той же час, концентрації білка S100A були достовірно вищими та складала $184,5 \pm 11,8$ нг/л проти $149,6 \pm 10,3$ нг/л у групі контролю Концентрації IL-2 у групі дітей з ДАК також перевищували такі у контрольній групі, але не набували достовірних розбіжностей та зберігалися на рівні тенденції ($5,0 \pm 1,9$ пг/мл та $1,9 \pm 0,2$ пг/мл відповідно; $p = 0,07$). У той же час, концентрації загального кальцію у сироватці крові хворих на ДАК пацієнтів були достовірно нижчими порівняно із контрольною групою та складала $2,1 \pm 0,1$ ммоль/л та $2,4 \pm 0,07$ ммоль/л, (табл. 2).

Таблиця 2

Концентрації кальцію, кальцієвину, білка S100A1 та інтерлейкіну-2 у сироватці крові дітей з двостулковим аортальним клапаном серця (M \pm m)

Групи хворих	Кальцієвирн, нг/мл	Білок S100, нг/л,	IL-2, пг/мл	Загальний кальцій, ммоль/л
Діти з 2-х стулковим аортальним клапаном серця	$0,1 \pm 0,01^*$	$184,5 \pm 11,6^*$	$5,0 \pm 1,9^{**}$	$2,1 \pm 0,1^*$
Діти з групи контролю	$0,2 \pm 0,04$	$149,6 \pm 10,3$	$1,9 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,1$

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

Таблиця 1

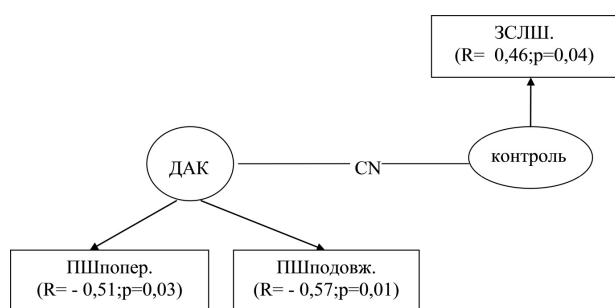
Основні доплерографічні показники отримані у дітей з ДАК та у контрольній групі (M \pm m)

Параметри гемодинаміки	Діти з ДАК (n=38)	Контроль (n=28)
ЛА (діаметр легеневої артерії), мм	$19,4 \pm 0,5$	$19,2 \pm 0,4$
Ао (діаметр аорти), мм	$19,4 \pm 3,1$	$19,2 \pm 0,5$
Подовжений розмір лівого передсердя, мм	$25,8 \pm 1,1$	$22,9 \pm 0,1$
Поперековий розмір лівого передсердя, мм	$24,7 \pm 0,7$	$22,9 \pm 0,8$
Подовжений розмір правого передсердя, мм	$25,9 \pm 1,1$	$23,7 \pm 1,0$
Поперековий розмір правого передсердя, мм	$25,0 \pm 0,8$	$23,2 \pm 0,8$
Подовжений розмір правого шлуночка, мм	$44,7 \pm 1,3$	$43,2 \pm 1,5$
Поперековий розмір правого шлуночка, мм	$22,4 \pm 0,5$	$21,9 \pm 0,6$
ЛШ КДР (кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка), мм	$41,4 \pm 1,4$	$40,6 \pm 1,1$
ЛШ КСР (кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка), мм	$25,4 \pm 1,1$	$26,2 \pm 0,9$
ЛШ КДО (кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка), мл	$81,9 \pm 6,6$	$75,6 \pm 5,4$
ЛШ КСО (кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка), мм	$26,1 \pm 2,9$	$26,3 \pm 2,3$
ЛШ УО (ударний об'єм лівого шлуночка), мл	$56,4 \pm 4,3$	$50,8 \pm 3,2$
ЛШ ФВ (фракція викиду лівого шлуночка), %	$69,6 \pm 1,26$	$66,7 \pm 1,0$
МШП (товщина міжшлуночкової перетинки), мм	$8,3 \pm 0,4^*$	$7,2 \pm 0,3$
ЗСЛШ (товщина задньої стінки лівого шлуночка), мм	$8,4 \pm 0,4^*$	$7,2 \pm 0,3$
МК шв.(пікова швидкість кровотоку на мітральному клапані), м/с	$0,9 \pm 0,04$	$0,9 \pm 0,05$
МК гр.(піковий градієнт тиску на мітральному клапані), мм рт.ст.	$7,9 \pm 3,9$	$5,4 \pm 3,5$
Ао к. шв.(пікова швидкість кровотоку на аортальному клапані), м/с	$6,9 \pm 3,7^*$	$0,97 \pm 0,05$
Ао к. гр.(піковий градієнт тиску на аортальному клапані), мм рт. ст.	$17,56 \pm 3,89^*$	$3,38 \pm 0,33$
Тк к. шв.(пікова швидкість кровотоку на трикуспідальному клапані), м/с	$2,1 \pm 1,5$	$8,0 \pm 5,0$
Тк к. гр. (піковий градієнт тиску на трикуспідальному клапані), мм рт. ст.	$4,49 \pm 2,81$	$4,75 \pm 3,57$
Кл ЛА шв. (пікова швидкість кровотоку на клапані легеневої артерії), м/с	$6,2 \pm 3,7$	$4,5 \pm 3,6$
Кл ЛА. гр. (піковий градієнт тиску на клапані легеневої артерії), мм рт. ст.	$8,8 \pm 3,6$	$10,7 \pm 4,9$

Примітка: * – $p < 0,05$

При проведенні кореляційного аналізу між отриманими сироватковими концентраціями кальцієвину та основними доплерографічними показниками можна було побачити різну направленість взаємозв'язків у дітей з ДАК та у групі контролю. Сироваткові концентрації CN у дітей з ДАК мали достовірні негативні кореляції з доплерографічними показниками розмірів правого шлуночка, як поперечного ($R=-0,5$; $p=0,03$), так й подовженого ($R=-0,6$; $p=0,01$), у той же час у групі контролю була виявлена єдина позитивна кореляція ($R=0,5$; $p=0,04$) з товщиною задньої стінки лівого шлуночка (рис. 1).

По відношенню до сироваткових концентрацій білка S100 у дітей з ДАК були отримані достовірні негативні кореляції із подовженими розмірами лівого та правого передсердя ($R=-0,4$; $p=0,03$ та $R=-0,4$; $p=0,01$ відповідно).



Примітки:
ПШпопер. – поперечний розмір правого шлуночка
ПШподовж. – подовжений розмір правого шлуночка
ЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка

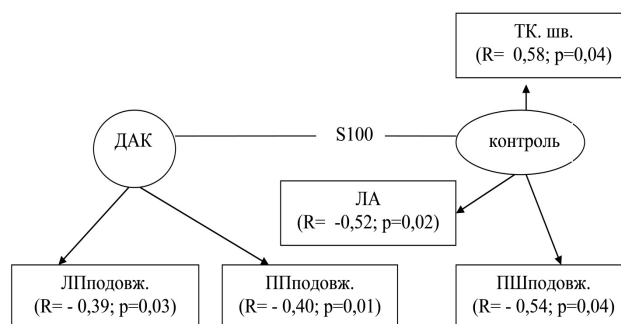
Рис. 1. Значення достовірних коефіцієнтів кореляції, отриманих між сироватковими концентраціями кальцієвину (CN) та основними доплерографічними показниками у дітей з ДАК та у групі контролю

Водночас, у дітей контрольної групи були виявлені 2 достовірні негативні кореляції із діаметром легеневої артерії ($R=-0,5$; $p=0,02$) та подовженим розміром правого шлуночка ($R=-0,5$; $p=0,04$) та позитивна ($R=0,6$; $p=0,04$) із швидкістю кровотоку на трикуспідальному клапані (рис. 2).

По відношенню до сироваткових концентрацій IL-2 у дітей з ДАК була отримана 1 достовірна негативна кореляція з кінцевим систолічним розміром лівого шлуночка ($R=-0,4$; $p=0,02$), натомість у контрольній групі були отримані 4 достовірні позитивні кореляції IL-2 із швидкістю кровотоку й градієнтом тиску на аортальному клапані ($R=0,5$; $p=0,03$ та $R=0,4$; $p=0,04$ відповідно), а також із швидкістю кровотоку ($R=0,6$; $p=0,0009$) й градієнтом тиску ($R=0,6$; $p=0,003$) на клапані легеневої артерії (рис. 3).

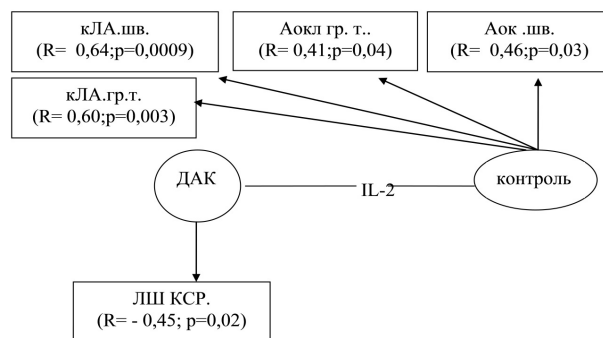
У той же час, у дітей що мали ДАК сироваткові концентрації кальцію мали прямий вплив на градієнт тиску на мітральному клапані ($R=0,5$; $p=0,03$), швидкість кровотоку на трикуспідальному

клапані ($R=0,5$; $p=0,03$), на протилежність від групи контролю, де були отримані 2 достовірні негативні кореляції з подовженим розміром правого шлуночка ($R=-0,5$; $p=0,04$) та градієнтом тиску ($R=-0,5$; $p=0,04$) на мітральному клапані (рис. 4).



Примітки:
ПШпопер. – поперечний розмір правого передсердя
ПШподовж. – подовжений розмір правого передсердя
ПШподовж. – подовжений розмір правого шлуночка
ТК. шв. - швидкість кровотоку на трикуспідальному клапані.
ЛА – діаметр легеневої артерії

Рис. 2. Значення достовірних коефіцієнтів кореляції, отриманих між сироватковими концентраціями білка S100 (S100) та основними доплерографічними показниками у дітей з ДАК та у групі контролю



Примітки:
ЛШ КСР. – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка
Аокл гр. т. – градієнт тиску на аортальному клапані.
Аок шв. - швидкість кровотоку на аортальному клапані.
кЛА.шв. гр. т. – градієнт тиску на клапані легеневої артерії
кЛА.шв. - швидкість кровотоку на клапані легеневої артерії

Рис. 3. Значення достовірних коефіцієнтів кореляції, отриманих між сироватковими концентраціями IL-2 та основними доплерографічними показниками у дітей з ДАК та у групі контролю

Треба також зазначити, що у дітей з групи ДАК був встановлений негативний кореляційний зв'язок між сироватковими концентраціями кальцієвину та загального кальцію ($R=-0,5$; $p=0,04$), який не набував достовірності у пацієнтів групи контролю ($R=-0,4$; $p=0,1$). При цьому, у обох досліджуваних групах дітей не було отримано достовірних кореляційних коефіцієнтів між сироватковими концентраціями кальцію та відповідним рівнями IL-2 та білка S100.

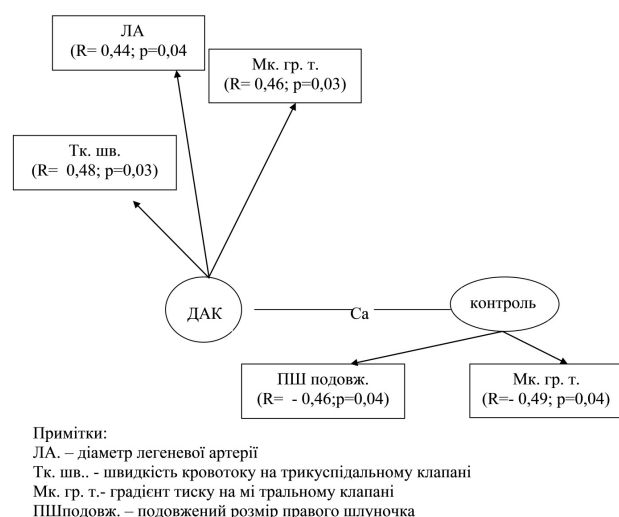


Рис. 4. Значення достовірних коефіцієнтів кореляції, отриманих між сироватковими концентраціями кальцію та основними доплерографічними показниками у дітей з ДАК та у групі контролю

6. Обговорення результатів дослідження

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що у дітей з ДАК, при відсутності ознак серцевої недостатності спостерігається значне збільшення градієнту тиску та швидкості кровотоку на аортальному клапані а також має місце достовірне збільшення товщини задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перетинки, що свідчить про розвиток помірної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та відповідає морфофункціональним особливостям цієї вади [7, 8]. У той же час, зазначені морфологічні зміни виявлені при доплерехокардіографічному дослідженні серця у дітей ДАК супроводжувалися достовірним зниженням сироваткових концентрацій кальцієвину та загального кальцію, збільшенням білка сімейства кальмодуліна (S100) та тенденцією до збільшення рівнів ІЛ-2, що свідчить про перебіг активних процесів ремоделювання та наявність певних поліморфізмів у кальцієврин – асоційованих генах сімейства NFATC у цієї категорії хворих дітей, що виявлено також у дорослих з ішемічною хворобою серця та у експериментальних моделях [6, 10]. При цьому сироваткові рівні кальцієвину у дітей з ДАК, на відміну від групи контролю, де спостерігався позитивний кореляційний зв'язок з товщиною задньої стінки лівого шлуночка, мали негативні кореляційні взаємозв'язки з подовженим та поперечним розмірами правого шлуночка а також із вмістом сироваткового кальцію. Направленість кореляційних зв'язків вмісту білка S100 у сироватці крові пацієнтів з ДАК також суттєво відрізнялась від дітей у групі контролю, при негативних впливах на подовжені розміри лівого та правого передсердь, а у групі контролю на діаметр легеневої артерії й подовжений розмір правого шлуночка при наявності позитивної кореляції із швидкістю кровотоку на трикуспідальному клапані. При аналізі кореляційних впливів сироваткових концентрацій ІЛ-2 на

показники внутрішньосерцевої гемодинаміки було встановлено, що у дітей з ДАК має місце лише одна негативна кореляція з кінцевим систолічним розміром лівого шлуночка, у той час як у контрольній групі було отримано 4 позитивних кореляції із швидкостями кровотоку та градієнтами тиску на клапані аорти та легеневої артерії. Взаємовідносини сироваткових рівнів кальцію з параметрами внутрішньосерцевої гемодинаміки у зазначених 2 групах дітей характеризувалися наявністю позитивних кореляцій з діаметром легеневої артерії, градієнтом тиску на мітральному та швидкістю кровотоку на трикуспідальному клапані у хворих на ДАК та, відповідно, негативних з подовженим розміром правого шлуночка та градієнтом тиску на мітральному клапані у дітей з групи контролю.

Таким чином, загалом, для 3 маркерів сигнального шляху кальцієвину (кальцієвину, білка S100 та ІЛ-2) у дітей з ДАК отримано 5 кореляційних зв'язків були від'ємними та стосувалися морфофункціональних параметрів серцевих камер та кінцевого систолічного розміру лівого шлуночка, у той час як у групі контролю отримано 8 кореляцій 6 з яких мали позитивну направленість та стосувалися переважно параметрів гемодинаміки на клапанах серця. Слід також зазначити, що для сироваткового кальцію кореляційні впливи мали іншу направленість при позитивному впливі на гемодинаміку мітрального та трикуспідального серцевих клапанів та діаметр легеневої артерії та негативному на гемодинаміку мітрального клапану та розміри правого шлуночка.

Отже, у дітей з ДАК при відсутності ознак серцевої недостатності та при розвитку гіпертрофії міокарду спостерігається дисбаланс сироваткових маркерів сигнального шляху кальцієвину, із суттєвим зниженням у сироватці крові цього ключового кальцій залежного пептиду при його внутрішньоклітинному споживанні що, у свою чергу, може бути відображенням внутрішньоядерної інтерналізації та активації NFATC на ранніх доклінічних стадіях перебудови переважно правих відділів серця у даної категорії хворих дітей. Отримані дані також підтверджують точку зору [16] про важливість визначення біомаркерів щодо оцінки стану аортального клапану та недостатності фактичного матеріалу у цьому питанні. При цьому обмеженням проведеного дослідження слід вважати те, що воно проводилося в одному центрі та відсутність на даному етапі динамічного спостереження змін вмісту зазначених маркерів при асоційованій з ДАК перебудові міокарду, що буде усунуто у подальших дослідженнях.

7. Висновки

1. У дітей з ДАК при відсутності ознак серцевої недостатності спостерігається розвиток помірної міокардіальної гіпертрофії при збільшенні градієнту тиску та швидкості кровотоку на аортальному клапані.
2. У дітей з ДАК спостерігається зниження рівнів сироваткових рівнів кальцієвину, сироватково-

го кальцію, та збільшення відповідних концентрацій білка S100 та інтерлейкіну-2.

3. Найбільш суттєві розбіжності у впливі сироваткових концентрацій зазначених біомаркерів на морфофункціональні параметри серця за даними доплерокардіографії у дітей з ДАК порівняно з контрольною групою стосуються наявності негативних

кореляцій вмісту кальціневрину з розмірами правих камер серця та вмістом сироваткового кальцію.

4. У дітей з ДАК визначення вмісту кальціневрину у сироватці крові можна вважати предиктором формування подальших змін геометрії міокарду, що дозволить планувати в них відповідні профілактичні та терапевтичні заходи.

Література

1. Takano, H. Ca²⁺ – Dependent Signaling Pathways Through Calcineurin and Ca²⁺ Calmodulin – Dependent Protein Kinase in Development of Cardiac Hypertrophy [Text] / H. Takano, Y. Zou, H. Akazawa, T. Nagai, M. Mizukami, H. Toko, I. Komuro // Progress in Experimental Cardiology. – 2003. – P. 85–94. doi: 10.1007/978-1-4615-0347-7_7
2. Rich, R. R. Clinical Immunology E-Book: Principles and Practice [Text] / R. R. Rich, T. A. Fleisher, W. T. Shearer, H. Chroeder, A. J. Frew, C. M. Weyand. – Elsevier Health Sciences, 2012. – 1500 p.
3. McPherson, R. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods [Text] / R. McPherson, M. Pincus. – Elsevier, 2011. – 1568 p.
4. Holton, M. PMCA as a Regulator of Calcium [Text] / M. Holton. – University of Wolverhampton, 2009. – 124 p.
5. Wu, B. Nfatc1 directs the endocardial progenitor cells to make heart valve primordium [Text] / B. Wu, H. S. Baldwin, B. Zhou // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2013. – Vol. 23, Issue 8. – P. 294–300. doi: 10.1016/j.tcm.2013.04.003
6. Половкова, О. Г. Роль генів сигнального пути кальціневрину в розвитку ремоделювання міокарда у больных ишемической болезнью сердца [Текст]: автореф. ... канд. мед. наук / О. Г. Половкова. – Томск, 2013. – 23 с.
7. Bicuspid Aortic Valve: Diagnosis, Surgical Treatment and Complications [Text] / A. Chapman (Ed.). – Nova Science Pub Inc, 2015. – 75 p.
8. Aortopathy [Text] / K. Niwa, H. Kaemmerer (Eds.). – Springer, 2017. – 333 p. doi: 10.1007/978-4-431-56071-5
9. Wolska, B. M. Calcineurin and cardiac function: is more or less better for the heart? [Text] / B. M. Wolska // AJP: Heart and Circulatory Physiology. – 2009. – Vol. 297, Issue 5. – P. H1576–H1577. doi: 10.1152/ajpheart.00833.2009
10. Kehat, I. Molecular Pathways Underlying Cardiac Remodeling During Pathophysiological Stimulation [Text] / I. Kehat, J. D. Molkentin // Circulation. – 2010. – Vol. 122, Issue 25. – P. 2727–2735. doi: 10.1161/circulationaha.110.942268
11. Poirier, O. Polymorphisms of genes of the cardiac calcineurin pathway and cardiac hypertrophy [Text] / O. Poirier, V. Nicaud, T. McDonagh, H. J. Dargie, M. Desnos, R. Dorent et. al. // European Journal of Human Genetics. – 2003. – Vol. 11, Issue 9. – P. 659–664. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201023
12. Линде, Е. В. Влияние полиморфизмов генів ACE, PPARA, PPARD и NFATC4 на клинично-функціональні характеристики спортивного сердца [Текст] / Е. В. Линде, И. И. Ахметов, З. Г. Орджоникидзе, И. В. Астратенкова, А. Г. Федотова // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2009. – № 17. – С. 50–56.
13. Wang, X. The S100 protein family and its application in cardiac diseases [Text] / X. Wang, M. Wang // World J. Emerg. Med. – 2010. – Vol. 1, Issue 3. – P. 165–168.
14. Wang, D. Elevated serum ghrelin, tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in congenital heart disease [Text] / D. Wang, J. Fang, R. Wang, D. Sun, K. Xia, W. Yin et. al. // Pediatrics International. – 2016. – Vol. 58, Issue 4. – P. 259–264. doi: 10.1111/ped.12773
15. Madhok, A. B. Cytokine Response in Children Undergoing Surgery for Congenital Heart Disease [Text] / A. B. Madhok, K. Ojamaa, V. Haridas, V. A. Parnell, S. Pahwa, D. Chowdhury // Pediatric Cardiology. – 2006. – Vol. 27, Issue 4. – P. 408–413. doi: 10.1007/s00246-006-0934-y
16. Siu, S. C. Bicuspid Aortic Valve Disease [Text] / S. C. Siu, C. K. Silversides // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55, Issue 25. – P. 2789–2800. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.068

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Леженко Г. О.
Дата надходження рукопису 26.09.2017*

Каменщик Андрій Володимирович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
E-mail: andrei.kamens@gmail.com