

И. Ю. Пристром

ВЛИЯНИЕ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА НА РАЗВИТИЕ КОНЦЕНТРИЧЕСКОЙ ГИПЕРТРОФИИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С ХПН

Научный руководитель: канд.биол.наук. доц. Барабанова Е. М.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В работе представлены данные исследования ПТГ как прогностического маркера гипертрофии миокарда у детей с хронической почечной недостаточностью. Были получены данные, подтверждающие высокую степень влияния концентрации гормона в крови на размеры кардиомиоцитов. Так же был предположен вероятный механизм возникновения гипертрофической патологии через воздействие на протеинкиназы C и D.

Ключевые слова: ПТГ, гипертрофия, кардиомиоциты, гиперпаратиреоз, ХПН.

Resume. The paper presents data of the study of PTH as a prognostic marker of myocardial hypertrophy in children with chronic renal insufficiency. Data were obtained confirming the high degree of influence of the concentration of the hormone in the blood on the size of the cardiomyocytes. The probable mechanism of occurrence of a hypertrophic pathology through influence on protein kinases C and D was also supposed.

Key words: PTH, hypertrophy, cardiomyocytes, hyperparathyroidism, CRF.

Актуальность. У пациентов с ХПН, осложненной наличием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) наиболее часто в сравнении с пациентами без ВГПТ имеются патологические изменения в структурах миокарда, что еще более осложняет течение основного заболевания. Предполагается, что механизмом служит взаимодействие паратиреоидного гормона с кардиомиоцитами путем воздействия на ПТГ/ПТГрП рецептор 1-го типа. Имея схожую последовательной аминокислот в N-полипептидном конце (13 а/к остатков), паратиреоидный гормон взаимодействует с рецептором и вызывает каскад реакций с участием фосфолипазы C, которая приводит к разложению фосфотидилинозитол-4,5-фосфата (ФТИ-4,5-Ф) на инозитолтрифосфат (ИТФ3) и диацилглицеролы (ДАГ). Продукты разложения ФТИ-4,5-Ф стимулируют активацию одной из видов нестандартных протеинкиназ Cε (ПКСε), путем присоединения ДАГ к регуляторному домену C1 на соответствующей протеинкиназе.[1] Затем следует реакция аутофосфорилирования и закрепления ПКСε к RACK-белкам (Receptor for Activated C-Kinase) плазматической мемbrane и выделению из каталитического центра псевдосубстрата, который выполняет многочисленные функции, фосфорилируя различные белки, тем самым стимулируя транскрипцию генов, клеточный цикл и рост кардиомиоцитов. Так же имеются данные об активации ПКСε специфичной для кардиомиоцитов протеинкиназы D (ПКD). Считается, что активирование данной протеинкиназы с помощью ПКСε происходит по сериновым остаткам в участках 744, 748, 916. Одним из факторов, подтверждающих участие ПКD в формировании гипертрофии является ее способность: фосфорилировать миозин-связывающий белок C (сМуВР-С), и тем самым уменьшать чувствительность миофилламентов к ионам Ca²⁺, что может быть причиной развития сердечной недостаточности, фосфорилировать сердечный тропонин 1 и тем самым приводить к уменьшению сократимости миокарда, а также повышению скорости процесса расслабления, фосфорилирование гистондеацетилазы 5 (по серину 748), что приводит к повышению доступности ДНК для факторов транскрипции и развитию ремоделирования миокарда.[2,3]

Цель: Исследовать и оценить роль паратиреоидного гормона как фактора, оказывающего прогипертрофическое воздействие на миокард у детей с хронической почечной недостаточностью.

Материалы и методы. Были изучены данные биохимических и морфологических исследований 26 детей, находившихся на стационарном лечении в нефрологическом отделении 2 ГДКБ г. Минска с диагнозом «ХПН». Средний возраст пациентов: 15 ± 2 лет (4-17 лет). Степень влияния паратиреоидного гормона на сердечно-сосудистую систему определяли методом анализа данных с помощью IBM SPSS Statistics. Анализ статистической значимости определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ и высоко достоверными при $p < 0,01$. Данными служили результаты биохимических анализов пациентов, результаты ультразвукового исследования щитовидной железы, а так же данные ЭхоКГ для оценки степени нарушений структурах миокарда.

Результаты и их обсуждение. Для установления степени нарушения кальций-фосфорного обмена изучены показатели биохимических анализов. По концентрации кальция были получено: 12 человек имели сниженный уровень ($1,8 \pm 0,2$ ммоль/л), у 10-ти детей уровень макроэлемента находился в пределах нормы и у 4-х основное заболевание сопровождалось выраженной гиперкальциемией. По уровню фосфора клиническая картина была следующей: постоянная гиперфосфатемия ($2,3 \pm 0,3$ ммоль/л) была выявлена у 80,77% больных. У пациентов наблюдались кратковременные изменения исследуемых показателей в связи с проведением процедуры программного гемодиализа, а также в связи с проведением корректирующей терапии, однако на общие показатели данные процедуры влияния не оказывали. В 61% случаев основное заболевание имело осложнение в виде вторичного гиперпаратиреоза (16 чел.). У 10 из них наблюдались диффузные изменения в структурах щитовидной железы. При проведении сравнительного анализа уровня кальция и фосфора со степенью развития гипертрофии миокарда зависимость не была обнаружена. Однако при сопоставлении результатов биохимического анализа на ПТГ и результатов ЭхоКГ сердца наблюдалось следующее: у пациентов, имевших повышенный уровень гормона, наблюдались гипертрофические изменения миокарда. Для подтверждения гипотезы о прогипертрофическом влиянии ПТГ на кардиомиоциты пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от концентрации паратиреоидного гормона. В 1-ю группу были отнесены пациенты имеющие уровень ПТГ на базальном(нормальном) уровне ($36-67,4$ пг/мл), во 2ю и 3ю группы были помещены пациенты с уровнем ПТГ $98-178$ пг/мл и $259,6-378$ пг/мл соответственно. В 4ю группу вошли пациенты имеющие уровень гормона > 400 пг/мл.(таблица 1)

Разница между сравниваемыми группами анализов, рассчитанная по критерию Манна-Уитни, оказалась статистически высоко достоверной ($p < 0,01$). Для определения связи между изменениями размеров сердца и уровнем ПТГ в крови был проведён корреляционный анализ данных показателей ЭхоКГ и биохимических анализов пациентов. С целью установления степени влияния паратгормона на кардиомиоциты был использован метод сравнения показателей превышения нормы содержания ПТГ в крови с полученными данными гипертрофических изменений в сердце. Была выявлена прямая сильная зависимость между показателями уровня ПТГ и отклонениями размеров ЛЖД ($r=0,8437$). Зависимость отклонения толщины задней стенки ЛЖ, и толщины МЖП так

же имели сильную зависимость $r=0,7617$ и $r=0,7775$ соответственно. ($p \leq 0,01$) Была проведена оценка диагностической значимости паратиреоидного гормона как прогностического маркера развития кардиопатологии. Критериями эффективности метода явились точность (ЛЖ-85%, МЖП-80%, ЗСЛЖ-76%), чувствительность (ЛЖ-84%, МЖП-83%, ЗСЛЖ-72%), специфичность (ЛЖ-75%, МЖП-73%, ЗСЛЖ-70%), положительная (ЛЖ-84%, МЖП-83%, ЗСЛЖ-72%) и отрицательная (ЛЖ-75%, МЖП-73%, ЗСЛЖ-70%) прогностичность результата.

Таблица 1. Показатели пациентов по группам в зависимости от уровня ПТГ

Группа №	Кол-во чел.	ПТГ (пг/мл)	Ур. P (ммол/л)	Ур. Са (ммол/л)	Ср. значения отклонений размеров структур сердца (мм)		
					ЛЖд	тМЖП	ЗСЛЖ
1	6	36-67,4	1,075-1,88	1,86-2,5	-1±1,41	-0,47±0,47	-0,5±0,55
2	4	98-178	1,5-1,75	1,91-2,08	0,5±1	0,33±0,79	-0,48±1,07
3	4	259,6-378	1,52-2,52	1,64-2,63	3±2,16	0,125±1,28	0,075±1,28
4	12	400-1477	1,08-2,8	1,87-2,78	4,8±2,69	2,2±0,88	1,09±0,63

Выводы:

1 Влияние паратиреоидного гормона на развитие гипертрофии миокарда у детей с ХПН имеет высокую прямую степень зависимости возникновения патологии при повышенных концентрациях гормона в крови.

2 Определена высокая диагностическая значимость гормона околощитовидных желёз как прогностического маркера гипертрофической кардиопатологии.

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 8 статей в сборниках материалов, 2 тезисов докладов, получен 1 акт внедрения в образовательный процесс кафедры биологической химии Белорусского государственного медицинского университета.

I. U. Pristrom

THE EFFECT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM ON THE DEVELOPMENT OF CONCENTRIC HYPERTROPHIC OF HEART IN CHILDREN WITH CKD

Tutors: assistant professor E. M. Barabanova

Department of Biological Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1. Нефрология: национальное руководство / под.ред. Н. А. Мухина, - М.: ГЭОТАР-Медиа, Москва, 2009. – С.604
2. The Extended Protein Kinase C Superfamily / Mellor H. Parker P.J., - Biochem. J, 1998, V. 332, pt. 2 – P. 281-292.
3. Protein Kinase D: Coupling Extracellular Stimuli to the Regulation of Cell Physiology / Fu Y., Rubin C.S., - EMBO Rep., 2011. V. 12 – P. 785-796

4. Protein Kinase D Isoforms Are Activated in an Agonist-Specific Manner in Cardiomyocytes / Guo J., Gertsberg Z., Ozgen N., Sabri A., Steinberg S.F., - J. Biol. Chem., 2011., V. 286 – P. 6500-6509.

Репозиторий БГМУ