

БЕЛОК S100 КАК МАРКЕР ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ С ДВУХСТВОРЧАТЫМ АОРТАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ СЕРДЦА

БЕЛОК S100 КАК МАРКЕР ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ С ДВУХСТВОРЧАТЫМ АОРТАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ СЕРДЦА – В статье приведены результаты изучения сывороточных концентраций белка S100 у детей с двухстворчатым аортальным клапаном сердца (ДАК). Отмечено повышение сывороточных концентраций указанного маркера у детей с ДАК. Проведен корреляционный анализ полученных данных с основными доплерографическими параметрами у данной категории больных детей. По результатам доплерографии выявлено изменение структурной геометрии правых отделов сердца с преобладанием продольного размера правого предсердия и получены уникальные отрицательные корреляции концентраций белка S100 с указанными параметрами доплероэхокардиографии.

БЛОК S100 ЯК МАРКЕР ГИПЕРТРОФІЇ МІОКАРДА У ДІТЕЙ ІЗ ДВОСТУЛКОВИМ АОРТАЛЬНИМ КЛАПАНОМ СЕРЦЯ – У статті наведено результати вивчення сироваткових концентрацій білка S100 у дітей із двостулковим аортальним клапаном серця (ДАК). Відмічено підвищення сироваткових концентрацій вказаного маркера у дітей із ДАК. Проведений кореляційний аналіз отриманих даних з основними доплерографічними параметрами у даної категорії хворих дітей. За результатами доплерографії виявлено зміни структурної геометрії правих відділів серця з переважанням подовженого розміру правого передсердя та отримані унікальні негативні концентрації білка S100 з вказаними параметрами доплерокардіографії.

S100 PROTEIN AS A MARKER OF MYOCARDIUM HYPERTROPHY IN CHILDREN WITH BICUSPID AORTIC VALVE OF THE HEART – The article presents the results of a study of serum S100 protein concentrations in children with bicuspid aortic valve of the heart (BAV). An increase in serum concentrations of a specified marker in children with BAV was admitted. The correlation analysis of the obtained data to the main dopplerographic parameters in this group of patients was conducted. As a result of conducted Doppler ultrasonography the changes in the structural geometry of the right heart with a predominance of the longitudinal dimension of the right atrium was revealed with unique negative correlation of S100 protein concentrations to these Doppler parameters.

Ключевые слова: белок S100, двухстворчатый аортальный клапан, доплерография, дети, геометрия правых отделов сердца.

Ключові слова: білок S100, двостулковий аортальний клапан, доплерографія, діти, геометрія правих відділів серця.

Key words: S100 protein, bicuspid aortic valve, Doppler ultrasonography, children, right heart geometry.

ВВЕДЕНИЕ Врожденные пороки сердца (ВПС) занимают ведущее место среди врожденной патологии у детей. При этом патология двухстворчатого аортального клапана (ДАК) является наиболее частым ВПС, с популяционной частотой 1–2%. В детском возрасте в большинстве случаев клинические проявления порока маломанифестны и проявляются в старших возрастных категориях у взрослых в виде острых сердечно-сосудистых событий и расслоения аорты [1, 3, 4, 6, 10]. С другой стороны, у пациентов с ДАК установлены полиморфизмы генов, участвующих в эмбриогенетическом формировании клапанов сердца [11]. Одними из ключевых генов при этом являются гены семейства NFATC (NFATC1-NFATC4), ядерного фактора активированных Т-клеток [11].

Регулятором убиквитарной экспрессии этих генов, в том числе и в миокарде, в постнатальном периоде являются кальцийзависимые фосфатазы, такие, как кальмодулин и кальциневрин, что приводит, при соответствующей активации NFATC, к ассиметричной дезадаптивной миокардиальной гипертрофии [5]. В то же время, белки S100, относящиеся к семейству кальмодулинов, являются наиболее изученной группой протеинов при острых сердечно-сосудистых состояниях и поражениях мозга [2, 7, 8, 13, 14]. С этой точки зрения представляется перспективным выявление протеинов S100 в качестве ранних маркеров формирования миокардиальной гипертрофии у детей с ДАК.

Целью исследования было исходя из вышеизложенного, целью данного исследования стало изучение уровня белка S100 в сыворотке крови у детей с двухстворчатым аортальным клапаном сердца и сопоставление полученных данных с основными доплерографическими показателями у данной категории больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ Для реализации указанной цели исследования были изучены сывороточные уровни белков S100 у 28 детей с ДАК иммуноферментным методом при помощи тест-системы "Fujirebio Diagnostics" (Швеция). Ультразвуковая доплерография сердечной гемодинамики проводилась с помощью сканера "Medison-8000" датчиком 2,5 МГц с определением стандартных доплерографических параметров. Группу сравнения составили 20 условно здоровых детей релевантных по возрасту ((10,2±0,7) лет та (10,9±0,8) лет соответственно; $p>0,05$) и полу, с преобладанием 75 и 62 % мальчиков в основной и сравниваемой группах соответственно ($p>0,05$). Расчет массы миокарда левого желудочка производился по формуле R. В. Devereux – $1,04[(КДР+МЖП+ЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$ [12], где КДР – конечный диастолический размер, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка по формуле P. Gosse [13] – $M/H^{2,7}$, где M – масса миокарда левого желудочка, H – рост. При этом у всех больных с ДАК признаков сердечной недостаточности выявлено не было. Результаты исследования были обработаны при помощи стандартного статистического пакета Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ На первом этапе исследования мы провели сравнительное исследование базовых доплерографических параметров в указанных двух группах детей. Эти данные представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, у детей с двухстворчатым аортальным клапаном сердца, по отношению к группе сравнения, имело место достоверное увеличение продольного размера правого предсердия ((38,9±2,09) мм и (23,4±1,73) мм соответственно, $p<0,05$), увеличение скорости кровотока и градиента давления на аортальном клапане ((1,73±0,18) м/с и 0,85 м/с±0,02 м/с соответственно, ($p<0,05$) и (14,69±2,84) мм рт. ст. и (2,71±0,17) мм рт. ст. соответственно, $p<0,05$).

В то же время, у детей с ДАК также достоверно возросли и показатели, свидетельствующие о гипертрофии миокарда. Отмечалось утолщение межжелудочковой

Таблица 1. Наиболее значимые показатели доплерэхокардиоскопии, массы миокарда и индекса массы миокарда левого желудочка у детей с ДАК

Группа больных	Показатели доплерэхокардиоскопии (M±m)							
	ПрПП (мм)	ЛЖСР (мм)	АоС (м/с)	АоГ (мм рт. ст)	МЖП (мм)	ЗСЛЖ (мм)	ММЛЖ (г)	ИММЛЖ (г/м ²)
Дети с ДАК (n=28)	38,9±2,09*	22,85±1,54	1,73±0,18*	14,69±2,84*	8,78±0,47*	8,78±0,47*	146,51±30,40*	61,37±17,51**
Дети из группы сравнения (n=20)	23,4±1,73	27,38±2,0	0,85±0,02	2,71±0,17	7,26±0,31	7,25±0,30	80,13±12,01	27,97±4,46

Примечания: 1) * – p<0,05; ** – p=0,07;
 2) ПрПП – продольный размер правого предсердия;
 3) ЛЖСР – систолический размер левого желудочка;
 4) АоС – скорость кровотока на аортальном клапане;
 5) АоГ – градиент давления на аортальном клапане;
 6) МЖП – размер межжелудочковой перегородки;
 7) ЗСЛЖ – размер задней стенки левого желудочка;
 8) ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка;
 9) ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

перегородки ((8,78±0,47) и (7,26±0,31) мм соответственно, p<0,05), задней стенки левого желудочка ((8,78±0,47) мм и (7,25±0,30) мм соответственно, p<0,05), существенное увеличение массы миокарда левого желудочка ((146,51±30,40) г и (80,13±12,01) г соответственно, p<0,05) с тенденцией к увеличению индекса массы миокарда ((61,37±17,51) г/м² и (27,97±4,46) г/м² соответственно, p=0,07).

В этой связи следует отметить, что значительное превышение градиента давления на аортальном клапане у детей с ДАК при менее выраженном приросте скорости кровотока на фоне возрастания массы миокарда со снижением систолического объема левого желудочка и увеличением продольного размера правого предсердия могло свидетельствовать о начальном формировании асимметричной гипертрофии миокарда у этой категории больных детей, происходящей, в свою очередь, при сти-

муляции белками семейства кальмодулина экспрессии генов NFATC.

В этой связи, на следующем этапе исследования было изучено содержание белков S100 в сыворотке крови пациентов с ДАК. При этом, у детей с данной патологией мы отметили достоверное увеличение концентрации S100, составившее (184,53±11,75) нг/л, в то время как в группе сравнения этот показатель составил (149,61±10,32) нг/л (p<0,05). Указанные изменения явились подтверждением данных литературы о повышенном уровне регуляции с участием белков S100 у пациентов с гипертрофией правых камер сердца. Полученные данные также позволили нам провести корреляционный анализ взаимозависимости концентраций белка S100 и показателей доплерографии в указанных двух группах детей. Эти данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между концентрациями белка S100 в сыворотке крови у детей с двухстворчатым клапаном аорты и основными показателями доплерэхокардиоскопии

Показатель доплерэхокардиоскопии	Дети с ДАК (n=28)		Группа сравнения (n=20)	
	коэффициент корреляции (R)	p	коэффициент корреляции (R)	p
1	2	3	4	5
Лег арт. (мм)	-0,02	0,93	- 0,52	0,02
Аорта (мм)	-0,04	0,81	-0,43	0,06
Лев. предс. прод. (мм)	-0,40	0,03	-0,34	0,23
Лев. предс. поперечн.(мм)	0,23	0,21	- 0,47	0,09
Прав. предс. продольн. (мм)	-0,41	0,02	- 0,20	0,49
Прав. предс. поперечн. (мм)	-0,29	0,10	- 0,37	0,20
Прав.жел. продольн.(мм)	0,05	0,81	- 0,54	0,04
Прав. жел. поперечн.(мм)	-0,09	0,82	- 0,33	0,25
ЛЖ КДР (мм)	- 0,05	0,78	-0,39	0,1
ЛЖ КСР (мм)	0,06	0,75	- 0,40	0,09
ЛЖ КДО (мм)	0,05	0,77	- 0,30	0,21
ЛЖ КСО (мм)	0,11	0,55	-0,21	0,38
ЛЖ УО (мм)	0,01	0,95	-0,28	0,29
ЛЖ ФВ (мм)	-0,15	0,42	0,009	0,97
МЖП (мм)	0,02	0,92	-0,40	0,08
ЗСЛЖ (мм)	0,02	0,90	-0,37	0,12
МКск. (м/с)	0,12	0,53	0,09	0,77
Мкгрдавл. (мм рт ст.)	0,08	0,66	0,06	0,85
АоКск.	- 0,05	0,81	- 0,09	0,78
АоКгрдавл. (мм рт ст.)	-0,12	0,51	- 0,09	0,78
ТкКск. (м/с)	- 0,02	0,93	0,58	0,04

1	2	3	4	5
ТкКрдавл. (мм рт ст.)	-0,14	0,46	0,11	0,74
КлЛаск. (м/с)	- 0,22	0,25	-0,05	0,86
КлЛагрдавл. (мм рт ст.)	- 0,22	0,24	- 0,20	0,53

Примечания: 1) лег арт. – диаметр легочной артерии; лев. предс. прод. – продольный размер левого предсердия; лев.предс.поперечн. – поперечный размер левого предсердия; прав. предс. продольн. – продольный размер правого предсердия; прав. предс. поперечн. – поперечный размер правого предсердия; прав.жел. продольн. – продольный размер правого желудочка; прав. жел. поперечн. – поперечный размер правого желудочка;

- 2) МКск – скорость кровотока на митральном клапане;
- 3) Мкрдавл. – градиент давления на митральном клапане;
- 4) Аокск. – скорость кровотока на аортальном клапане;
- 5) Аокрдавл. – градиент давления на аортальном клапане;
- 6) ТкКрдавл. – градиент давления на трикуспидальном клапане;
- 7) ТкКск. – скорость кровотока на трикуспидальном клапане;
- 8) КлЛаск. – скорость кровотока на клапане легочной артерии;
- 9) КлЛагрдавл. – градиент давления на клапане легочной артерии;
- 10) МЖП – размер межжелудочковой перегородки;
- 11) ЗСЛЖ – размер задней стенки левого желудочка.

Как видно из таблицы 2, у детей с двухстворчатым клапаном аорты наиболее значимые корреляции сывороточных концентраций белков S100 были получены с продольным размером левого предсердия ($R=-0,40$; $p=0,03$), продольным размером правого предсердия ($R=-0,41$; $p=0,02$) и поперечным размером правого предсердия ($R=-0,29$; $p=0,02$), тогда как у детей группы сравнения указанные корреляции также были отрицательными, но касались диаметра аорты и легочной артерии ($R=-0,43$ и $R=-0,52$ соответственно), поперечного размера левого предсердия ($R=-0,47$), продольного размера правого желудочка ($R=-0,54$), конечного систолического размера левого желудочка ($R=-0,40$) и толщины межжелудочковой перегородки ($R=-0,40$). Следует также отметить, что в этой группе детей имелась единственная положительная корреляция концентрации в сыворотке крови белка S100 со скоростью кровотока на трикуспидальном клапане ($R=0,58$).

Таким образом, у детей с двухстворчатым аортальным клапаном сердца имели место отрицательные корреляции между сывороточными концентрациями белка S100 и размерами предсердий, преимущественно правых камер сердца, в то время, как у детей группы сравнения эти изменения касались диаметра магистральных сосудов, сократительной способности левого желудочка и толщины межжелудочковой перегородки. Указанные изменения, с одной стороны, могли свидетельствовать об адаптивном регулятивном воздействии белков S100 при формировании физиологической структурной геометрии миокарда у детей группы сравнения при равномерной вовлеченности как камер сердца, так и сократительной активности миокарда, а с другой, о дезадаптивных проявлениях у детей с ДАК при формировании асимметричной гипертрофии с участием преимущественно правых камер, что подтверждалось также преобладанием продольного размера правого предсердия в указанной категории больных. Следует также отметить, что выявленные отрицательные корреляции сывороточных концентраций белка S100 с указанными доплерографическими параметрами могли свидетельствовать и о его повышенном потреблении в миокарде связанном, в свою очередь, с положительной регуляцией экспрессии генов гипертрофического ответа.

ВЫВОДЫ 1. У детей с двухстворчатым аортальным клапаном сердца, протекающем без проявлений сердечной недостаточности, имеет место гипертрофия миокарда при соответствующем увеличении массы миокарда левого желудочка.

2. У детей с двухстворчатым аортальным клапаном сердца отмечается изменение геометрии правых отделов сердца с преобладанием продольного размера правого предсердия.

3. У детей с ДАК наблюдается увеличение сывороточной концентрации белка S100 и имеются уникальные корреляции этого маркера с доплерографическими параметрами правых отделов сердца.

4. Определение сывороточных концентраций белка S100 является перспективным при выявлении ранних проявлений гипертрофии миокарда у детей с двухстворчатым аортальным клапаном сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benson D. Woodrow. Genetic Origins of Pediatric Heart Disease / D. Woodrow Benson // *Pediatr. Cardiol.* – 2010. Vol. 31. – P. 422–429.
2. S100 protein family in human cancer / H. Chen, C. Xu, Q. Jin, Z. Liu // *Am. J. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 1. № 4(2). – P. 89–115.
3. Hales A. R. Echocardiography screening of siblings of children with bicuspid aortic valve / A. R. Hales, W. T. Mahle // *Pediatrics* 2014. – Vol. 133. – P. 1212.
4. Nishimura R. A. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R. A. Nishimura, C. M. Otto, R. O. Bonow [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 57.
5. 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 [et al.] // *Cell Signal.* – 2012. – Vol. 24(12). – P. 2283–2290.
6. Roberts W. C. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation / W. C. Roberts, J. M. Ko // *Circulation* 2005. – Vol. 111. – P. 920.
7. Schaub M. C. Calcium, troponin, calmodulin, S100 proteins: from myocardial basics to new therapeutic strategies / M. C. Schaub, C. W. Heizmann // *Biochem. Biophys Res. Commun.* – 2008. – Vol. 369. – P. 247–226.
8. Sedaghat F. S100 protein family and its application in clinical practice / F. Sedaghat, A. Notopoulos // *Hippokratia.* – 2008. – Vol. 12(4). – P. 198–204.
9. Siu Samuel C. Candice. Bicuspid Aortic valve disease / Siu C. Samuel, K. Silversides // *J. Am. Coll Cardiol.* 2010. – Vol. 55(2). – P. 2789–2800. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.068

10. Tzemos N. Outcomes in Adults With Bicuspid Aortic Valves / N. Tzemos, J. Therrien // JAMA. – 2008. – Vol. 300(11). – P. 1317–1325.
11. Xiu-jie Wang The S100 protein family and its application in cardiac diseases. Vini review / Xiu-jie Wang, Man Wang // World J. Emerg Med. – 2010. – Vol 1, No. 3. – P. 165–168.
12. High-resolution analysis of copy number variants in adults with simple-to-moderate congenital heart disease / W. Zhao, G. Niu, B. Shen [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. – 2013. – Vol. 161A. – P. 3087–3094.
13. Козлова Ю. В. Сучасні уявлення про кардіocereбральну патологію (патогенетичні механізми ушкодження головного мозку при серцевих захворюваннях) / Ю. В. Козлова // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, Ч. 2 (59). – С. 132–136.
14. Чехонин В. П. Достижения молекулярной и клеточной нейробиологии и роль медицинских биотехнологий в ее развитии (Актовая речь) / В. П. Чехонин. – М. : ИНЭК, 2010. – 64 с.

Отримано 04.02.16