

## НЕЙРОПЕПТИД S100-b: ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МОЗГА

Т. Ю. Шайтанова<sup>1</sup>, В. А. Саскин<sup>1</sup>, Э. В. Недашковский<sup>2</sup>

## NEUROPEPTIDE S100-b: THE DIAGNOSIS OF A MALIGNANT CEREBROVASCULAR ACCIDENT

T. Yu. Shaytanova<sup>1</sup>, V. A. Saskin<sup>1</sup>, E. V. Nedashkovsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич», г. Архангельск

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Архангельск

<sup>1</sup>E. E. Volosevich First Municipal Clinical Hospital, Arkhangelsk, RF

<sup>2</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, RF

Наиболее фатальным типом ишемического инсульта на сегодняшний день считается обширный инфаркт в каротидном бассейне, сопровождаемый отёком мозга. Единственная доказавшая эффективность лечебная тактика – декомпрессионная краниоэктомия. Раннее начало оперативного вмешательства приводит, по данным литературы, к улучшению клинических исходов, но в условиях сжатых сроков остаются открытыми вопросы диагностики и, как следствие, проведения необоснованных травматичных оперативных пособий. Провели обследование 43 пациентов с клиникой тяжёлого ишемического инсульта и оценку значимости глиального пептида S100-b как маркера злокачественного течения инфаркта головного мозга. Мониторинг нейропептида в сыворотке крови позволяет выявлять респондеров для декомпрессионной краниоэктомии среди пациентов группы риска в пределах 12–16 ч от начала заболевания до развития клинического ухудшения, когда соответствующие изменения, по данным компьютерной томографии, ещё не наступили.

*Ключевые слова:* S100-b, биомаркер, ишемический инсульт, злокачественный отёк мозга, декомпрессионная краниоэктомия.

The major heart attack in the carotid system, going with the cerebral edema is considered to date as the most mortal type of the ischemic stroke. The only prove successful treatment policy is the decompressive craniectomy. The early start of the operative intervention, reported in the references, brings about improvement of the clinical outcomes, however under limited time the diagnostics issues remain open and, as a consequence there perform the unreasonable traumatic operational assistance. 43 patients with the severe ischemic stroke were examined and an analysis of the S100-b glial peptide as a marker of malignant brain infarction course was performed. The neuropeptide monitoring in the blood serum allows detection of the responders to the decompressive craniectomy among the high-risk patients within 12-16 hours of the disease onset till the clinical deterioration development, when according to the computerized tomography the certain changes have not in yet.

*Key words:* S100-b, biomarkers, ischemic stroke, malignant cerebral edema, decompressive craniectomy

Термин «злокачественный инфаркт» был введён W. Наске в 1996 г. для определения массивных инфарктов в каротидном бассейне, сопровождаемых развитием клинически значимого отёка [4]. В общей популяции пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) течение заболевания осложняется развитием отёка в 2–8% наблюдений, а в тех случаях, когда причиной инсульта является окклюзия внутренней сонной артерии (ВСА), – в 18–31% [4, 5, 14].

Летальный исход при злокачественном течении инфаркта головного мозга (ИГМ) наступает в результате аксиальной дислокации и вклинения створчатых структур. По скорости развития заболева-

ния выделяют три основных типа течения: быстрое или молниеносное в пределах 24–36 ч (в 16–33% случаев), постепенно прогрессирующее течение 3–5 дней (в 54–67% случаев) или первоначальное ухудшение с последующим плато и регрессом симптоматики в пределах 7 дней [4, 12, 14].

Декомпрессионная краниоэктомия на сегодняшний день остаётся единственным методом лечения с доказанной эффективностью [14]. Сочетанный анализ результатов европейских рандомизированных исследований (французского Decimar, немецкого Destiny, голландского Hamlet) показал, что после декомпрессии вероятность выживания возрастает с 28 до 80%, вероятность выживания

с умеренной инвалидностью удваивается (43 против 21%), а вероятность выживания с умеренной и тяжёлой степенью инвалидности увеличивается почти в 10 раз [13]. Показаниями для оперативного вмешательства на настоящее время считают: 1) возраст до 60 лет, 2) нейровизуализационные признаки обширного инфаркта – по данным компьютерной томографии (КТ) > 50% бассейна средней мозговой артерии (СМА) и по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) > 145 см<sup>3</sup>, 3) первые 48 ч от начала заболевания.

Время выполнения декомпрессии может значительно влиять на исход: летальность при ультранней декомпрессии составляет 8,7 против 36,7% при отсроченной тактике, а частота восстановления сознания на 7-й день – 92 и 55% соответственно [3]. Однако при отсутствии надёжных триггеров агрессивная тактика может привести к необоснованным вмешательствам у пациентов с доброкачественным течением заболевания. Несмотря на предложенный широкий спектр диагностических методик для распознавания злокачественного течения, в последних рекомендациях 2014 г. акцент ставится на клиническую оценку и показатели нейровизуализации [14].

Оценка по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), отражающая исходную тяжесть ИГМ, может служить для определения пациентов группы риска: для доминантного полушария  $\geq 20$  баллов, для недоминантного  $\geq 15$  баллов. Наиболее специфичным клиническим признаком развития отёка мозга остаётся прогрессирующее снижение уровня бодрствования, учитывая, что нарушение уровня сознания при поступлении в стационар отмечается только у каждого второго-третьего пациента [8]. Общемозговая симптоматика (головная боль, тошнота и рвота) в 1-е сут также не всегда ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Зрачковые нарушения и симптомы, указывающие на вовлечение контралатерального полушария, выявляются не всегда и чаще развиваются на терминальных стадиях заболевания, когда выгода от оперативного вмешательства теряется [4, 12].

По данным КТ, к прогностически неблагоприятным признакам отнесены: выявление в течение первых 6 ч гиподенсивной зоны  $\geq 2/3$  бассейна СМА и гиперденсивной СМА, в пределах 2 дней – смещение срединных структур  $\geq 5$  мм [6, 14]. При злокачественном течении инфаркта чаще выявляется вовлечение смежных сосудистых бассейнов – передней мозговой артерии (ПМА) и/или задней мозговой артерии (ЗМА), лептоменингеальной артерии.

«Золотым стандартом» ранней диагностики злокачественного инфаркта в мире признана МРТ в диффузионно-взвешенном режиме, которая позволяет в пределах 6 ч от развития симптоматики выявлять пациентов группы риска с чувствительностью и специфичностью, близкой к 100% [10]. Проведение этого обследования в острейшем периоде

заболевания не всегда возможно даже в условиях круглосуточного доступа к томографу вследствие как психомоторного возбуждения, так и наличия различных противопоказаний.

В такой ситуации привлекательной кажется возможность оценки прогноза при помощи биохимических маркёров сыворотки. Один из самых популярных и в какой-то степени более доступных маркёров – нейропептид S100-b. В предыдущей публикации [2] приведён обзор данных литературы о применении глиального белка с акцентом на применение при острой цереброваскулярной патологии. При развитии ИГМ уровень S100-b повышается за пределами центральной нервной системы, уровень подъёма пропорционален объёму ишемии и коррелирует с клиническими исходами, более поздние измерения при этом демонстрируют более сильные корреляционные связи [9]. Современные автоматизированные тест-системы позволяют получить результат исследования в пределах 18–20 мин.

Цель исследования – оценка эффективности измерения динамики уровня S100-b в сыворотке крови для прогнозирования развития злокачественного течения ИГМ.

## Материалы и методы

В исследование, проведённое на базе Регионального сосудистого центра (РСЦ) Архангельской области с 2012 по 2014 г., включено 43 пациента (25 мужчин, 18 женщин, средний возраст  $64,9 \pm 12,0$  года), которые находились в группе риска по развитию злокачественного ИГМ.

Критериями включения служили: возраст до 80 лет; верифицированный диагноз ИГМ в бассейне СМА (экспозиция  $\leq 24$  ч); оценка по шкале NIHSS  $\geq 15$  для поражения недоминантного полушария и  $\geq 20$  – для доминантного полушария; гиподенсивная зона по данным КТ  $\geq 2/3$  бассейна СМА.

Критерии исключения: фиксированный мидриаз без фотореакции/анизокория при поступлении, исходная инвалидизация ( $mRs > 1$ ), тяжёлая сопутствующая патология в стадии декомпенсации, злокачественные новообразования в анамнезе.

Все пациенты в остром периоде ИГМ были госпитализированы в отделение реанимации РСЦ. Проводили оценку неврологического статуса с использованием общепринятых оценочных шкал – шкала комы Глазго (ШКГ), NIHSS на момент поступления и каждые 24 ч в последующем. Наряду с этим, проводили оценку демографических характеристик, факторов риска сердечно-сосудистый заболеваний, этиологии инфаркта.

Дуплексное сканирование прецеребральных артерий (ДСАШ) и при наличии височных ультразвуковых окон транскраниальную доплерографию проводили при помощи сканера PHILIPS HD 11 XE

(Philips, Нидерланды). КТ головного мозга выполняли на аппарате Brilliance CT 64 (Philips, Нидерланды) всем пациентам в пределах часа от момента поступления. Контрольное исследование проводили при углублении общемозговой симптоматики, нарастании очагового дефицита или спустя 24–48 ч при относительно стабильном состоянии для оценки размеров зоны ишемии, дислокации срединных структур и признаков аксиальной дислокации, состояния резервных пространств и наличия симптомной геморрагической трансформации. Расчётный показатель скорости нарастания дислокации срединных структур, выраженный в мм/ч, условно принят как показатель скорости прогрессирования отёка.

Для расчета объёма поражения применяли планиметрический метод при помощи программного обеспечения MultiVox DICOM Viewer (Гаммамед, Россия): производили оценку площади среза инфаркта, а конечный объём определяли как сумму площадей поражения на всех срезах, перемноженную на толщину среза.

Базисную терапию пациентов с ИГМ проводили согласно последним опубликованным рекомендациям [1, 7]. В случае неврологического ухудшения помимо указанной терапии применяли гиперосмолярную противоотечную терапию (15% раствор маннитола, гидроксипропилкрахмал 200/0,5 на 7,2% гипертоническом растворе натрия хлорида). У части пациентов, поступивших в период «терапевтического окна», выполняли реперфузионные вмешательства (внутриартериальная и внутривенная тромболитическая терапия, тромбоэмболизэкстракция).

Диагноз злокачественного течения ИГМ устанавливали в двух ситуациях: летальный исход в течение первых 7 дней из-за отёка, подтверждённого по данным нейровизуализации или аутопсии, или появление временных признаков аксиальной дислокации (клинические признаки, КТ). Принятие решения о выполнении декомпрессивной гемикраниэктомии принимал консилиум совместно с нейрохирургами согласно общепринятым показаниям.

Исход оценивали при помощи mRs на момент выписки пациента из стационара: принято считать у пациентов данной категории mRs  $\leq 3$  благоприятным исходом, 4 – удовлетворительным и 5 – плохим. В настоящем исследовании оценивали только внутригоспитальную летальность.

Забор образцов венозной крови осуществляли при госпитализации и через 6–24 ч после госпитализации. Для измерения концентрации S100-b использовали электрохемилюминесцентный иммуноанализ ECLIA (автоматизированная система Cobas e 411, Roche Diagnostic, Германия). Условно допустили, что на начальных этапах заболевания скорость нарастания концентрации S100-b в сыворотке крови близка к линейной и высчитывается как разница показателей S100-b в пробах, делённая

на время между забором анализов. Прирост S100-b вычисляется как скорость изменения концентрации относительно начального уровня белка, выраженная в процентах.

Статистический анализ проведён с использованием программного обеспечения SPSS, версия 13.0 (SPSS Inc., США). Непрерывные переменные представлены как среднее арифметическое  $\pm$  среднеквадратическое отклонение или медианы и доверительного интервала (ДИ) 95%, сравнение данных проводили при помощи t-критерия Стьюдента или U-теста Манна – Уитни в зависимости от вида распределения. Для сравнения номинальных данных использовали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона, для количественной оценки взаимосвязи между количественными показателями – коэффициент корреляции Спирмена. С использованием анализа ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic) определены пороговые значения и меры точности для S100-b и нейровизуализационных признаков как предикторов злокачественного отёка.

## Результаты и обсуждение

Злокачественный ИГМ определён в 16 случаях (36,4% из представленных наблюдений). Догоспитальный этап в общей популяции пациентов составил 5,5 (95%-ный ДИ: 3,7–7,3) ч. Группы с различным течением заболевания сопоставимы по демографическим характеристикам больных, по факторам риска и по клиническим показателям (табл. 1).

В обеих группах преобладают ИИ атеротромботической этиологии: 81% в группе злокачественного течения и 52% в группе доброкачественного. Кардиоэмболический генез ИИ составляет менее  $\frac{1}{4}$  в общей популяции. Тромбоз проксимального отдела ВСА, по данным ДСАШ, чаще встречается в группе отёка (50%) и только в 14,8% случаев при благоприятном течении ( $p = 0,032$ ). Различий по частоте развития окклюзии дистальных отделов ВСА или окклюзии СМА не выявлено.

Тяжесть инфаркта в обеих группах сопоставима – оценки по NIHSS и ШКГ при поступлении одинаковы. Прогрессирующее течение ИИ значительно чаще встречается в группе злокачественного течения. Через 24 ч оценки по шкалам имели статистически значимые различия: в группе злокачественного течения углубление общемозговой симптоматики -5,50 (95%-ный ДИ: -2,2...-6,7) балла по ШКГ, нарастание очагового дефицита +5,50 (95%-ный ДИ: +2,52...+11,22) балла по NIHSS; в группе доброкачественного течения соответствующие показатели составили 0,0 (95%-ный ДИ: -0,27...+2,03) и 0,0 (95%-ный ДИ: -1,08... +2,76) балла. Низкая оценка по ШКГ при поступлении обладает положительной прогностической ценностью (ППЦ) 37%, а более специфичными и, как следствие, прогностически

Таблица 1

## Основные клинико-демографические характеристики обследованных пациентов

Исследуемый показатель	Доброкачественное течение, n = 27	Злокачественное течение, n = 16	p
Возраст, лет (95%-ный ДИ)	72 (57–74)	65,5 (55,3–72,8)	0,415
Пол: мужской, n (%)	15 (55,6)	10 (62,5)	0,655
Нарушения ритма сердца, n (%)	12 (44,4)	9 (56,3)	0,454
Сахарный диабет, n (%)	1 (11,1)	4 (25)	0,233
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (18,5)	5 (31,3)	0,339
Атеротромботический вариант, n (%)	14 (51,9)	13 (81,3)	0,299
Кардиоэмболический вариант, n (%)	6 (22,2)	2 (12,5)	0,219
Неуточнённая этиология, n (%)	7 (25,9)	1 (6,3)	0,063
Экспозиция при поступлении, ч	5,59 ± 2,16	5,65 ± 3,06	0,845
ШКГ поступление, (95%-ный ДИ) – ПКБ – ЛКБ	14,0 (13,25–15,00) 11 (10,25–13,00)	14,0 (13,5–14,5) 11,0 (10,0–12,0)	0,371 0,714
NIHSS поступление, (95%-ный ДИ) – ПКБ – ЛКБ	18,5 (15,5–20,0) 21,0 (21,0–24,5)	19,0 (15,25–21,50) 22,5 (20,25–28,00)	0,836 0,556
Сниженный уровень сознания при поступлении, n (%)	16 (59,3)	13 (81,3)	0,137
ШКГ через 24 ч, (95%-ный ДИ) – ПКБ – ЛКБ	14,0 (13,00–14,75) 11 (10,25–13,00)	6,5 (9,0–11,0) 9,0 (9,0–11,0)	0,001 0,045
NIHSS через 24 ч, (95%-ный ДИ) – ПКБ – ЛКБ	19,0 (15,00–20,75) 23,0 (16,0–24,5)	31,0 (19,0–36,0) 28,5 (26,00–31,75)	0,020 0,000
Прогрессирование инсульта, n (%)	4 (14,8)	16 (100)	0,000

Примечание: ЛКБ – левый каротидный бассейн, ПКБ – правый каротидный бассейн.

более значимыми являются нарастание общемозговой симптоматики и очагового дефицита в пределах 24 ч (табл. 2).

Ранние признаки ишемии в виде сглаженности борозд, сдавления конвекситальных борозд, утраты ребристого вида коры островка, снижения контраста между серым и белым веществом в области, гиподенсивности по данным первичной КТ

при поступлении обнаружены в 74% наблюдений в группе без отёка и 57% в группе злокачественного отёка. Косвенные признаки тромбоза в виде гиперденсивного сигнала от СМА были описаны в 40,7 и 37,5% случаев соответственно. Впоследствии среди этих пациентов окклюзия СМА была подтверждена у 66,7% пациентов (при наличии височных «окон»), окклюзия ВСА – у 57%.

Таблица 2

## Критерии достоверности предикторов злокачественного течения ишемического инсульта

Критерии диагностики	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЦ, %	ОПЦ, %
Клинические параметры				
Нарушение сознания при поступлении	81,3	18,5	37,1	62,5
Нарастание общемозговой симптоматики через 24 ч (≥ 2 баллов по ШКГ)	62,5	85,2	71,3	79,3
Нарастание очагового неврологического дефицита через 24 ч (≥ 4 баллов по NIHSS)	56,3	81,5	64,3	75,9
Инструментальные методы обследования				
Ранние признаки обширной зоны ишемии	62,5	25,9	33,3	53,8
Гиперденсивная СМА	37,5	59,3	35,3	61,5
Объём инфаркта > 194 см <sup>3</sup>	80	50	50	80
Ишемия всего бассейна СМА	100	37	48,5	100
Ишемия ПМА/ЗМА	75	96,3	94,1	86,6
Скорость смещения ≥ 0,11 мм/ч	71,4	81,8	71,4	81,8

На повторных томограммах в группе злокачественного течения выявлены более частая заинтересованность бассейнов ПМА и ЗМА, базальных ядер и поражение всего бассейна СМА ( $p < 0,05$ ). При оценке объёма поражения и скорости смещения срединных структур получены различия между группами ( $p = 0,005$  и  $p = 0,001$ ): в группе доброкачественного течения объём инфаркта составил  $172,84 \pm 31,86$  см<sup>3</sup>, скорость смещения –  $0,06$  ( $0,03-0,10$ ) мм/ч, в группе злокачественного течения –  $338,38 \pm 131,80$  см<sup>3</sup> и  $0,2$  ( $0,12-0,57$ ) мм/ч соответственно. Также выявлены различия в частоте развития симптомной геморрагической трансформации: в группе доброкачественного течения –  $0$ , в группе злокачественного отёка –  $31\%$  (4 спонтанных и 1 после системной тромболитической терапии). Данные инструментального обследования представлены в табл. 3.

Ранние признаки обширной зоны ишемии при поступлении обладают ППЦ для прогнозирования отёка в  $33,3\%$ , гиперденсивная СМА –  $35\%$ , поражение всего бассейна СМА –  $49\%$  и ишемия

бассейнов ПМА/ЗМА –  $94\%$  (табл. 4). Критический объём инфаркта для озлокачествления заболевания составил  $194,4$  мл, этот показатель обеспечивает ППЦ, равную  $50\%$ , показатель скорости смещения срединных структур  $> 0,11$  мм/ч обладает ППЦ в  $71\%$ .

Развитие признаков аксиальной дислокации наблюдалось в  $31\%$  случаев в пределах 24 ч, ещё в  $31\%$  – в пределах 24–48 ч, в пределах 48–72 ч – в  $25\%$  и после 72 ч – у оставшихся  $12,5\%$ . Только в  $19\%$  случаев в группе злокачественного отёка анизокория была выявлена до клинического ухудшения, поэтому в данной ситуации при установлении диагноза, тем более для определения показаний к оперативному вмешательству, опираться на клинику не представляется возможным.

Несмотря на существующее в литературе мнение, что применение актилизе может служить одним из факторов злокачественного преобразования инфаркта, мы не получили подтверждения этой точки зрения: разницы по применению реперфузионных методик между группами не выявлено.

Таблица 3

## Данные инструментального обследования пациентов

Исследуемый показатель	Доброкачественное течение, $n = 27$	Злокачественное течение, $n = 16$	$p$
Проксимальная окклюзия ВСА, $n$ (%)	4 (14,8)	8 (50)	0,032
Дистальная окклюзия ВСА, $n$ (%)	6 (22,2)	6 (37,5)	0,312
Окклюзия СМА, $n$ (%)	11 (61,1)	7 (58,3)	1,000
Ранние признаки ишемии на КТ при поступлении, $n$ (%)	20 (74,1)	8 (57,1)	0,307
Гиперденсивная СМА, $n$ (%)	11 (40,7)	6 (37,5)	1,000
Гиподенсивная зона $\geq \frac{2}{3}$ бассейна СМА на КТ при поступлении, $n$ (%)	9 (33,3)	4 (25)	0,735
Вовлечение базальных ядер, $n$ (%)	1 (3,7)	4 (25)	0,032
Вовлечение смежных бассейнов, $n$ (%)	1 (3,7)	12 (75)	0,000
Ишемия всего бассейна СМА, $n$ (%)	17 (63)	16 (100)	0,008
Объём ишемии, мл	$172,84 \pm 31,86$	$338,38 \pm 131,80$	0,005
Симптомная геморрагическая трансформация, $n$ (%)	0 (0)	5 (31,3)	0,002
Скорость смещения срединных структур, мм/ч (95%-ный ДИ)	$0,06$ ( $0,03-0,1$ )	$0,2$ ( $0,12-0,57$ )	0,001

Таблица 4

## S100-b сыворотки крови пациентов с инфарктом головного мозга

Показатель	Доброкачественное течение, $n = 27$	Злокачественное течение, $n = 16$	$p$
S100-b при поступлении, мкг/л (95%-ный ДИ)	$0,161$ ( $0,10-0,43$ )	$0,15$ ( $0,07-1,29$ )	0,609
Время между забором анализов, ч (95%-ный ДИ)	$11,0$ ( $10,13-14,19$ )	$11,0$ ( $9,56-12,44$ )	0,89
S100-b контроль в динамике, мкг/л (95%-ный ДИ)	$0,253$ ( $0,24-0,59$ )	$0,634$ ( $0,33-5,99$ )	0,028
Изменение концентрации S100-b в сыворотке, мкг/л (95%-ный ДИ)	$0,03$ ( $-0,05...0,35$ )	$0,54$ ( $-0,70...5,29$ )	0,011
Скорость S100-b, мкг · л <sup>-1</sup> · ч <sup>-1</sup> × 10 <sup>3</sup> (95%-ный ДИ)	$6,0$ ( $-0,4...26,8$ )	$44,7$ ( $-46,4...464,2$ )	0,003
Прирост S100-b за 1 ч, %	$2,7$ ( $1,5-21,7$ )	$33,1$ ( $6,3-153,3$ )	0,001

Декомпрессивная краниоэктомия выполнена в 4 случаях (остальные пациенты имели противопоказания, такие как тяжёлая сопутствующая патология, вовлечение соседних сосудистых бассейнов, социальные противопоказания, возраст). Среди госпитализированных с диагнозом ИИ оперативного вмешательства требуют около 0,3% пациентов, по Архангельской области за 2012–2014 гг. частота проведения декомпрессивной краниоэктомии составила 0,33% [11]. Летальность в группе доброкачественного течения составила 7,4% (причиной летальных исходов служили экстрацеребральные осложнения и декомпенсация хронической патологии). В группе злокачественного течения при консервативной тактике летальность составила 83%. В этом отношении полученные данные полностью соответствуют зарубежным, летальность, согласно которым, составляет 71–80% [4, 5, 13]. При проведении оперативного вмешательства показатель снизился более чем в 3 раза (25%).

Общая доля пациентов с хорошим и удовлетворительным уровнем восстановления ( $mRs \leq 4$ ) в группе доброкачественного течения составила 40,7%, в группе злокачественного – 12,5% ( $p = 0,084$ ). Пациентов с плохим восстановлением также больше в группе доброкачественного течения – 48,1 против 18,8% соответственно. Количество пациентов, перенёвших декомпрессионную краниоэктомию, недостаточно для оценки влияния собственно оперативного вмешательства на исходы.

Время между забором анализов в среднем составило 11 (95%-ный ДИ 10,36–13,25) ч. Концентрация S100-b на момент госпитализации не различалась между группами: 0,161 против 0,15 мкг/л (табл. 4). Позднее концентрация S100-b статистически значимо различается: 0,253 мкг/л в группе доброкачественного течения против 0,634 мкг/л в группе злокачественного (рис. 1). При учёте времени забора второй пробы: в пределах 12 ч от начала

заболевания различия между группами статистически не значимы (0,399 против 0,769 мкг/л соответственно,  $p = 0,197$ ); спустя 16 ч от дебюта болезни полученные данные приобретают статистически значимые различия (0,390 против 0,634 мкг/л соответственно,  $p = 0,031$ ).

Снижение уровня нейропептида в сыворотке крови отмечается у каждого четвёртого пациента в группе доброкачественного течения в отличие от группы злокачественного течения, где снижения показателей не наблюдали (вне зависимости от связи с реперфузионными методами лечения). Абсолютное повышение концентрации S100-b в сыворотке по группам составляет 0,03 и 0,54 мкг/л соответственно ( $p = 0,011$ ). Скорость изменения уровня S100-b также достоверно различается между группами:  $6,0 \text{ мкг} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \times 10^3$  и  $44,7 \text{ мкг} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \times 10^3$  (рис. 2). Используя анализ ROC-кривой, представлена прогностическая значимость полученных показателей (рис. 3). Однократный забор анализов спустя 16 ч от начала заболевания показывает высокую диагностическую значимость, а мониторинг уровня S100-b по своей эффективности превосходит расчётный показатель скорости смещения срединных структур и объём ИГМ.

### Заключение

Одна из задач, стоящих перед реаниматологами, состоит в улучшении диагностики и прогнозирования развития осложнений при внутричерепных катастрофах. Высокий риск неблагоприятного функционального исхода не оправдывает необоснованное агрессивное лечение. После внедрения автоматизированных систем анализаторов скорость получения результатов исследований и их точность возросли настолько, что позволяет более широко использовать белки нервной ткани для диагностики церебральных поражений. Нейропеп-

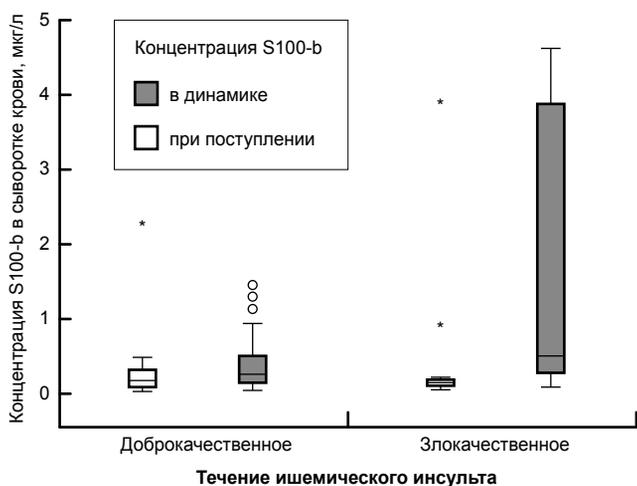


Рис. 1. Концентрация S100-b при поступлении и в динамике в зависимости от типа течения ишемического инсульта

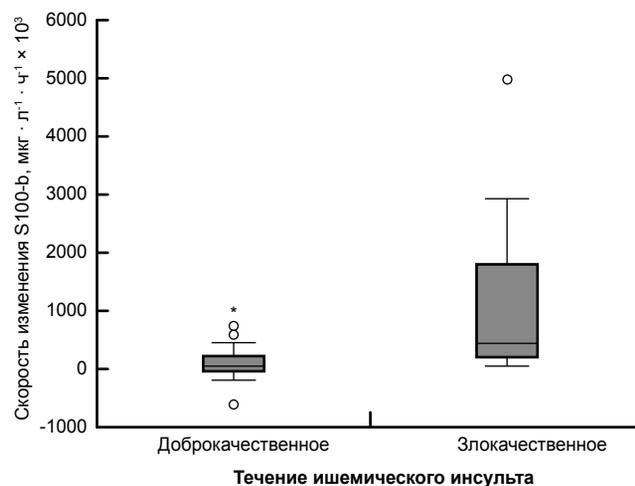
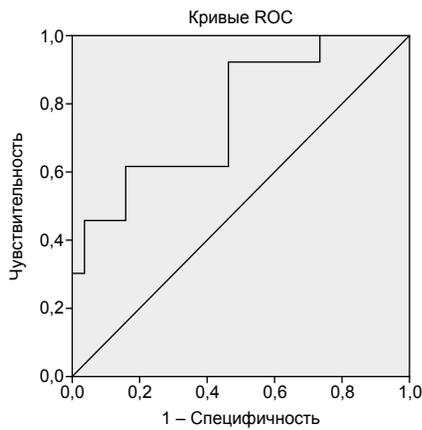
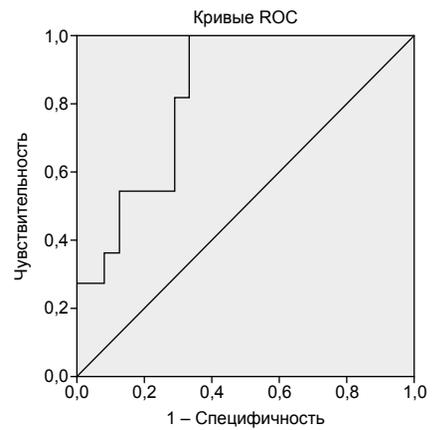


Рис. 2. Скорость изменения концентрации S100-b в сыворотке крови в зависимости от течения заболевания

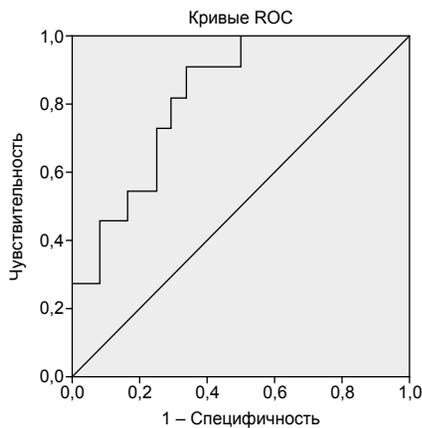
Концентрации S100-b через 12 ч от начала заболевания  
(AUC\* = 0,772; p = 0,006)



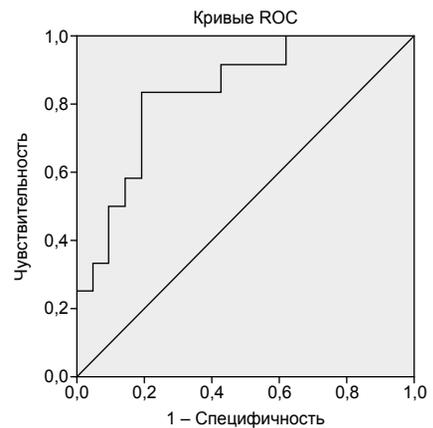
Изменение концентрации S100-b в сыворотке крови  
(AUC = 0,830; p = 0,002)



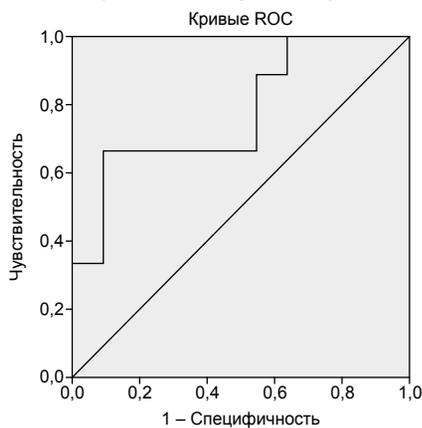
Скорость изменения концентрации S100-b в сыворотке крови  
(AUC = 0,822; p = 0,002)



Прирост концентрации S100-b в сыворотке крови  
(AUC = 0,833; p = 0,002)



Объём инфаркта  
(AUC = 0,788; p = 0,037)



Скорость дислокации срединных структур  
(AUC = 0,818; p = 0,002)

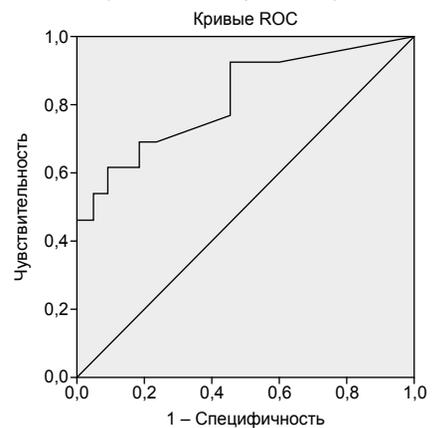


Рис. 3. ROC-анализ показателей S100-b и поздних расчётных КТ-признаков для прогнозирования злокачественного инфаркта головного мозга; \* – area under ROC curve (англ.), площадь под ROC-кривой

тид S100-b обеспечивает постановку диагноза злокачественного инфаркта в каротидном бассейне с максимальным профилем безопасности для пациента и в краткие сроки (16 ч), когда чёткие изменения, по данным нейровизуализации, ещё не наступили. Скорость нарастания концентрации S100-b в сыворотке крови  $\geq 0,015$  мкг/(л · ч<sup>-1</sup>) или

прирост S100-b  $\geq 11\%$  за час указывают на вероятность развития злокачественного отёка головного мозга с чувствительностью 83,3% и специфичностью 71,4%. S100-b может рассматриваться как критерий отбора пациентов для оперативного вмешательства в пределах первых 24 ч до развития клинического ухудшения. Ограничением данно-

го исследования является то, что методы анализа пептида S100-b в биологических жидкостях различаются по чувствительности, и их результаты взаимозаменяемыми не являются. Основное условие использования маркера – это создание и адаптирование четкого протокола забора анализов с учётом лабораторной базы, которая имеется в конкретном стационаре.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич»,  
163000, г. Архангельск, ул. Суворова, д. 1.

**Шайтанова Татьяна Юрьевна**  
врач анестезиолог-реаниматолог.  
Тел.: 8 (8182) 63–28–61.  
E-mail: Tatyana\_Shaitanova@mail.ru

**Саскин Виталий Александрович**  
заведующий ОРИТ РСЦ.

**Недашковский Эдуард Владимирович**  
ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.  
163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51.

#### Литература

- Скворцова В. И. и др. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: метод. пособ. – М., 2011. – 48 с.
- Шайтанова Т. Ю., Саскин В. А., Недашковский Э. В. Практическое применение белка S-100B при острой цереброваскулярной патологии // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2014. – № 2. – С. 63–71.
- Cho D., Chen T., Lee H. Ultra-early decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction // *Surg. Neurol.* – 2003. – Vol. 60. – P. 227–232.
- Hacke W., Schwab S., Horn M. et al. Malignant middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs // *Arch. Neurology.* – 1996. – Vol. 53. – P. 309–315.
- Haring H.-P., Dilitz E., Pallua A. et al. Attenuated corticomedullary contrast: an early cerebral computed tomography sign indicating malignant middle cerebral artery infarction. A case-control study // *Stroke.* – 1999. – Vol. 30. – P. 1076–1082.
- Jauch E. C., Lindsay C., Broderick J. et al. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the national institute of neurological disorders and stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke study // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37, № 10. – P. 2508–2513.
- Jauch E. C., Saver J. L., Adams H. P. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44. – P. 870–947.
- Minnerup J., Wersching H., Ringelstein E. B. et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction using computed tomography-based intracranial volume reserve measurements // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42, № 12. – P. 3403–3409.
- Nash D. L., Bellolio M. F., Stead L. G. S100 as a marker of acute brain ischemia: a systematic review // *Neurocrit. Care.* – 2008. – Vol. 8, № 2. – P. 301–307.
- Oppenheim C., Samson Y., Manai R. et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31. – P. 2175–2181.
- Rahme R., Zuccarello M., Kleindorfer D. et al. How often are patients with ischemic stroke eligible for decompressive hemicraniectomy? // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – P. 550–552.
- Ropper A. H., Shafran B. Brain edema after stroke: clinical syndrome and intracranial pressure // *Arch. Neurol.* – 1984. – Vol. 41, № 1. – P. 26–29.
- Vahedi K., Hofmeijer I., Juettler E. et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomized controlled trials // *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol. 6, № 3. – P. 215–222.
- Wijdicks E. F., Sheth K. N., Carter B. S. et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45, № 4. – P. 1222–1238.

#### References

- Skvortsova V.I. et al. *Tromboliticheskaya terapiya pri ishemicheskom insulte: metod. posob.* [Thrombolytic therapy for ischemic attack. Guidelines]. Moscow, 2011. 48 p.
- Shaytanova T.Yu., Saskin V.A., Nedashkovsky E.V. Practical use of S-100B protein in acute cerebrovascular pathology. *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2014, no. 2, pp. 63-71. (In Russ.)
- Cho D., Chen T., Lee H. Ultra-early decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *Surg. Neurol.*, 2003, vol. 60, pp. 227-232.
- Hacke W., Schwab S., Horn M. et al. Malignant middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch. Neurology*, 1996, vol. 53, pp. 309-315.
- Haring H.-P., Dilitz E., Pallua A. et al. Attenuated corticomedullary contrast: an early cerebral computed tomography sign indicating malignant middle cerebral artery infarction. A case-control study. *Stroke*, 1999, vol. 30, pp. 1076-1082.
- Jauch E.C., Lindsay C., Broderick J. et al. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the national institute of neurological disorders and stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke study. *Stroke*, 2006, vol. 37, no. 10, pp. 2508-2513.
- Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. *Stroke*, 2013, vol. 44, pp. 870-947.
- Minnerup J., Wersching H., Ringelstein E.B. et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction using computed tomography-based intracranial volume reserve measurements. *Stroke*, 2011, vol. 42, no. 12, pp. 3403-3409.
- Nash D.L., Bellolio M.F., Stead L.G. S100 as a marker of acute brain ischemia: a systematic review. *Neurocrit. Care*, 2008, vol. 8, no. 2, pp. 301-307.
- Oppenheim C., Samson Y., Manai R. et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. *Stroke*, 2000, vol. 31, pp. 2175-2181.
- Rahme R., Zuccarello M., Kleindorfer D. et al. How often are patients with ischemic stroke eligible for decompressive hemicraniectomy? *Stroke*, 2012, vol. 43, pp. 550-552.
- Ropper A.H., Shafran B. Brain edema after stroke: clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch. Neurol.*, 1984, vol. 41, no. 1, pp. 26-29.
- Vahedi K., Hofmeijer I., Juettler E. et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomized controlled trials. *Lancet Neurol.*, 2007, vol. 6, no. 3, pp. 215-222.
- Wijdicks E.F., Sheth K.N., Carter B.S. et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Stroke*, 2014, vol. 45, no. 4, pp. 1222-1238.