

Бусыгин С.Н.

Повышение сывороточного уровня протеина S100B не связано с тяжестью септической энцефалопатии

ГБУЗ Областная клиническая больница №3, г. Челябинск

Busygin S.N.

Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis

Резюме

С целью изучения взаимосвязи сывороточного уровня протеина S100B и степени тяжести септической энцефалопатии в исследование было включено 35 пациентов с установленным тяжелым сепсисом и септическим шоком и признаками септической энцефалопатии. Они были разделены на 2 группы (гиперактивный и гипоактивный делирий) посредством применения метода CAM-ICU для диагностики наличия/отсутствия делирия с последующей количественной оценкой по шкале RASS. В контрольные даты проводилась оценка психического статуса методом CAM-ICU и RASS, а также лабораторное определение белка S100B. В результате получены достоверные различия в сывороточных уровнях протеина S100B: в группе гиперактивного делирия его уровень составлял $0,171 \pm 0,07$ мкг/л, в группе гипоактивного делирия - $0,417 \pm 0,09$ мкг/л ($p < 0,01$). При этом не найдено корреляции этого показателя и оценки психического статуса по шкале RASS (для группы гиперактивного делирия $r_s = 0,296$, $p > 0,05$, для группы гипоактивного делирия $r_s = -0,8$, $p > 0,05$).

Ключевые слова: септическая энцефалопатия, делирий, протеин S100B, шкала RASS, CAM-ICU

Summary

To study correlation between S100B protein level and severity of septic encephalopathy 35 septic patients (with revealed sepsis, septic shock and septic encephalopathy) were engaged. They were subdivided into two groups (hyperactive and hypoactive delirium) by way of CAM-ICU to diagnose delirium presents/absence and further estimation according to RASS scale. Mental status was estimated (by way of CAM-ICU and RASS) in certain checkpoint as well as S100B protein level. Marked difference between serum levels of protein S100B were revealed ($0,171 \pm 0,07$ $\mu\text{g/l}$ in hyperactive delirium and $0,417 \pm 0,09$ $\mu\text{g/l}$ ($p < 0,01$) in hypoactive delirium groups). Wherein the correlation between this figure and RASS scale mental status was not revealed ($r_s = 0,296$, $p > 0,05$ in hyperactive delirium and $r_s = -0,8$, $p > 0,05$ in hypoactive delirium groups)

Key words: septic encephalopathy, delirium, protein S100B, RASS scale, CAM-ICU

Введение

Септическая энцефалопатия в настоящее время рассматривается как обще мозговая дисфункция, вызванная системной воспалительной реакцией и не связанная с печеночной или почечной недостаточностью, прямой инфекцией или иной патологией головного мозга [1]. Частота церебральной дисфункции при сепсисе по данным разных авторов варьирует от 23 до 70% [1-4]. В настоящее время механизмы патогенеза септической энцефалопатии являются до конца неизвестными. Разнообразие ее клинических проявлений отражает вероятные различия в патогенезе септической энцефалопатии: умеренные случаи подобны другим метаболическим энцефалопатиям и определяются обратимыми метаболическими, нейромедиаторными или микроциркуляторными нарушениями. В тяжелых случаях нейроны и нейроглия могут быть потеряны из-за ишемического необратимого повреждения, эксайтотоксичности, оксидантного стресса или активации апоптотических механизмов [4].

Высокая частота энцефалопатии при сепсисе, возможно, отражает необратимое повреждение головного мозга, вызванное неблагоприятным воздействием патофизиологических механизмов. В качестве одного из маркеров повреждения головного мозга при различных болезнях используется протеин S100B [5], который принадлежит семье кальций-связывающих белков, вырабатываемых преимущественно астроцитами, и экспрессируется в головном мозге как интра-, так и экстрацеллюлярно [6]. Сывороточный уровень протеина S100B обычно увеличивается в результате повреждения головного мозга посредством функционального нарушения целостности клеточных мембран глиоцитов и/или увеличенную проницаемость гематоэнцефалического барьера. Повышенные сывороточные уровни протеина S100B, как показано, были связаны с травмой головного мозга, критической ишемией в результате остановки глобального кровообращения, с делирием у пациентов после опера-

ций на органах брюшной полости, после кардиохирургических операций, с сепсисом.

Целью исследования являлось установление взаимосвязи между повышением сывороточного уровня протеина S100B и степенью тяжести септической энцефалопатии. Предполагалось, что это позволит использовать белок S100B в качестве дополнительного количественного маркера определения тяжести энцефалопатии при сепсисе.

Материалы и методы

В исследование было включено 35 пациентов с установленным диагнозом тяжелого сепсиса и септического шока на основании критериев Согласительной конференции Американской коллегии торакальных хирургов и общества специалистов интенсивной терапии (1992 г., г. Чикаго, США) и наличием признаков энцефалопатии, поступивших в ОРИТ. Из исследования были исключены пациенты с достоверно известной предшествующей энцефалопатией (на основе опроса родственников), пациенты с дисметаболическими энцефалопатиями любого генеза (печеночная, ренальная, диабетическая, алкогольная) и пациенты, перенесшие остановку кровообращения или доказанную гипосистолию. Первичный патологический процесс у 9 пациентов (26%) локализовался в грудной полости (бактериальная пневмония, инфекционный эндокардит), у 15 пациентов (43%) – в брюшной полости (перфорация язвы проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта с развитием гнойного перитонита, перфорация опухоли нижних отделов толстого кишечника с развитием гнойного перитонита, острый деструктивный аппендицит с развитием перитонита, острый эндометрит с развитием перитонита), у 11 пациентов (31%) – в забрюшинном пространстве (панкреонекроз с развитием забрюшинной флегмоны, острый гнойный пиелонефрит). 26 пациентов были оперированы по экстренным показаниям с использованием низкпоточной анестезии севофлюраном в концентрации 0,8 – 3 об. % без использования N₂O, миоплегия пипекурония бромидом, за 30 минут до окончания операции вводился внутривенно раствор парацетамола 1000 мг и 20 мг промедола.

Всем пациентам (неоперированным в том числе) проводилась искусственная вентиляция легких в синхронизированных режимах, при этом не допускалось снижение рaCO₂ ниже 35 мм рт. ст., а рaO₂ ниже 80 мм рт. ст.

Гемодинамика поддерживалась на уровне систолического артериального давления не ниже 100 мм рт. ст. с использованием ГЭК 130/0,4 в объеме до 20 мл/кг в сутки (не более 2 суток), допамина в дозе 5 – 8 мкг/кг*мин, адреналина 0,4 – 1,2 мкг/кг*мин. Гематокрит поддерживался на уровне не ниже 30 %.

Всем оперированным пациентам в послеоперационном периоде проводилась аналгезия с использованием трамадола 300 – 400 мг/сут, кетопрофена 300 мг/сут (за исключением пациентов с язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки анамнезе или в течение настоящего заболевания), в первые сутки послеоперационного периода вводился промедол 20 – 40 мг. Болевой

синдром оценивался по визуальной аналоговой шкале боли, оценка находилась в диапазоне от 0 до 4 баллов.

Восемнадцать (51,4%) пациентам проводилась глубокая седация (медикаментозная депрессия сознания, при которой пациенты не могут быть легко пробуждены, но реагируют на повторную или болевую стимуляцию) пропофолом 5 – 30 мкг/кг*мин (не более 48 часов), либо мидазоламом 1-3 мг/ч (при непереносимости пропофола или длительности его введения более 48 часов). Для оценки психического статуса создавались «диагностические окна»: при седации пропофолом – остановка его инфузии на 2 часа, при использовании мидазолама – введение флумазенила в дозе 0,4 – 0,8 мг.

Первоначальная диагностика наличия/отсутствия делирия проводилась в момент поступления пациента в ОРИТ до введения лекарственных препаратов, влияющих на ЦНС. Все пациенты были разделены на 2 группы (группа гиперактивного делирия и группа гипоактивного делирия) посредством применения метода CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the ICU) для диагностики наличия/отсутствия делирия с последующей их оценкой по шкале RASS (Richmond Agitation Sedation Scale). Пациенты с оценкой менее нуля по шкале RASS были отнесены к группе гипоактивного делирия, пациенты с оценкой более нуля отнесены к группе гиперактивного делирия. На 1, 3, 7 сутки заболевания проводилась оценка психического статуса методом CAM-ICU и RASS.

Таким образом, к группе гиперактивного делирия (группа 1) были отнесены 15 пациентов (число исследований - 37) среднего возраста 47±16,4 лет, из них 10 мужчин (66,7%), 5 женщин (33,3%). К группе гипоактивного делирия (группа 2) отнесено 20 пациентов (число исследований - 39) среднего возраста 52,7±19,1 лет, из них 12 мужчин (60%) и 8 женщин (40%). Группы оказались однородным по половому составу и возрасту ($p > 0,05$) (табл.1). По локализации патологического процесса (табл.2) пациенты в группах распределились следующим образом: группа 1: грудная полость 4 человека (27%), брюшная полость 5 человек (33%), забрюшинное пространство 6 человек (40%); группа 2: грудная полость 5 человек (25%), брюшная полость 10 человек (50%), забрюшинное пространство 5 человек (25%).

Для исследования сывороточного уровня белка S100B производился забор венозной крови из центрального венозного катетера в период между 9 и 10 часами в вакуумные системы S-Monovette 7,5 мл с активатором свертывания и разделительным гелем. Экспозиция в вертикальном положении для образования густка в течение 30 мин, затем центрифугирование при 1500 об./мин в течение 10 минут. Исследование уровня протеина S100B проводилось методом электрохемиллюминесцентного иммуноанализа ECLIA на автоматическом анализаторе Cobas e 411 analyzer (Roche Diagnostics) в клинико-диагностической лаборатории в течение 2 часов от момента поступления биоматериала (референсные значения 0 – 0,105 мкг/л).

Критерием прекращения наблюдения служила смерть пациента до истечения 7 суток, либо превышение им этого срока.

Таблица 1. Характеристики групп сравнения

Характеристики	Гиперактивный делирий	Гипоактивный делирий	U-критерий Манна-Уитни
Количество пациентов	15	20	
Количество исследований	35	39	
Возраст, лет	47 ± 16,4	52,7 ± 19,1	>0,05
Мужской пол, чел.	10 (66,7%)	12 (60%)	>0,05
Женский пол, чел.	5 (33,3%)	8 (40%)	>0,05
Летальность, чел.	5 (30%)	13 (65%)	<0,05
Срок наступления летального исхода, день	8,4 ± 4,8	7,8 ± 5,0	>0,05

Таблица 2. Локализация первичного патологического процесса

	Гиперактивный делирий	Гипоактивный делирий
Острый панкреатит, чел.	4 (27%)	2 (10%)
Острый аппендицит, чел.	1 (7%)	1 (5%)
Острый пиелонефрит, чел.	2 (13%)	3 (15%)
Бактериальная пневмония, чел.	4 (27%)	4 (20%)
Перфорация язвы, чел.	3 (20%)	7 (35%)
Перфорация опухоли, чел.	1 (7%)	1 (5%)
Инфекционный эндокардит, чел.		1 (5%)
Острый эндометрит, чел.		1 (5%)
Итого:		
Грудная полость, чел.	4 (27%)	5 (25%)
Брюшная полость, чел.	5 (33%)	10 (50%)
Забрюшинное пространство, чел.	6 (40%)	5 (25%)

Таблица 3. Результаты исследования

Показатель	Гиперактивный делирий	Гипоактивный делирий	U-критерий Манна-Уитни
Оценка по шкале RASS	2±1,05	-3,7±1,5	p<0,01
Концентрация протеина S100B, мкг/л	0,171±0,07	0,417±0,09	p<0,01

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Значимость различий количественных показателей оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни, различия считали достоверными при $p<0,05$. Оценка степени корреляции проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Поскольку изначально пациенты были распределены на группы по шкале RASS, то закономерно получено достоверное различие получены при оценке психического статуса: оценка RASS 2±1,05 в группе 1, -3,7±1,5 в группе 2 ($p<0,01$).

Так же различались и сывороточные уровни протеина S100B. В группе гиперактивного делирия его уровень составлял 0,171±0,07 мкг/л, в группе гипоактивного - 0,417±0,09 мкг/л ($p<0,01$). При этом следует отметить, что нормальный уровень протеина S100 не был зафиксирован ни у одного из пациентов (табл.3).

Несмотря на наличие статистически значимых различий по сывороточному содержанию протеина S100B, не найдено корреляции этого показателя и оценки психического статуса по шкале RASS (для группы 1 $rs=0,296$, $p>0,05$, для группы 2, соответственно, $rs=-0,8$, $p>0,05$). Для нас данный факт оказался неожиданным, однако изучение соответствующей литературы показало его закономерность: некоторые исследователи пришли к выводу, что не существует корреляции между сывороточным уровнем протеина S100B и оценкой по шкалам тяжести поражения головного мозга, в частности шкалой комы Глазго [8, 11]. В то же время имеются работы, в которых протеин S100 предлагается в качестве маркера тяжести повреждения головного мозга [9, 10]. Увеличение сывороточного уровня S100B при сепсисе может интерпретироваться как провоспалительная реакция мозга, хотя невозможно исключить возможность повреждения экстракраневральных клеток, стимулируемых катехоламинами, которые могли бы также выделить относительно боль-

шие количества S100B. Возможно также, что корреляция не доказана по причине небольшого объема выборки.

Выводы

1. При септической энцефалопатии наблюдается увеличение сывороточного уровня протеина S100B.
2. Уровень протеина S100B при гипоактивном типе делирия достоверно выше, чем при гиперактивном.
3. Отсутствует корреляция между сывороточным уровнем протеина S100B и тяжестью септической эн-

цефалопатии, в связи с чем невозможно рекомендовать использовать его в качестве дополнительного маркера тяжести повреждения головного мозга при сепсисе. ■

Бусыгин С.Н., врач отделения реанимации и интенсивной терапии №1 ГБУЗ Областная клиническая больница №3, г. Челябинск; Адрес для переписки - 454021, г. Челябинск, пр. Победы, д. 287. ГБУЗ Областная клиническая больница №3, отделение реанимации и интенсивной терапии №1, тел. (351) 7499706, 7415363, e-mail: sergeybusygin@list.ru

Литература:

1. Бельшев С.Ю., Давыдова Н.С., Левит А.Л. Септическая энцефалопатия: неспецифический синдром или важное звено патогенеза системной воспалительной реакции? - Медицина неотложных состояний. - 2009 - 2(21)
2. Eggers V., Schilling A., Kox W.J., Spies C. Septic encephalopathy. Diagnosis and therapy // Anaesthesist 2003 Apr; 52(4): 294-303.
3. Raicevic R., Jovicic A., Dimitrijevic R., Surbatovic M., Marenovic T. Septic encephalopathy — prognostic value of the intensity of consciousness disorder to the outcome of sepsis // Vojnosanit. Pregl. 2001 Mar-Apr; 58(2).
4. Wilson J.X., Young G.B. Sepsis-Associated Encephalopathy: Evolving Concepts. Can. J. Neurol. Sci. 2003; 30: 98-105
5. Goncalves C. A., Leite M. C., Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. Clin Biochem 2008; 41:755-763.
6. Basile A. M., Fusi C., Conti A. A. et al. S100 protein and neuron-specific enolase as markers of subclinical cerebral damage after cardiac surgery: preliminary observation of a 6-month follow-up study. Eur Neurol 2001; 45:151-159.
7. Rasmussen L. S., Christiansen M., Rasmussen H., Kristensen P. A., Moller J. T. Do blood concentrations of neurone-specific enolase and S100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery. Br J Anaesth 2000; 84:242-244.
8. Piazza O., Russo E., Cotena S., Esposito G., Tufano R. Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis. British Journal of Anaesthesia 2007; 99(4):518-521
9. Nguyen D.N., Spapen H., Su F., Schiettecatte J., Shi L., Hachimi-Idrissi S., Huyghens L. Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2006 Jul; 34(7):1967-74.
10. Kanner A.A., Marchi N., Fazio V., Mayberg M.R., Koltz M.T., Siomin V., Stevens G.H., Masaryk T., Aumayr B., Vogelbaum M.A., Barnett G.H., Janigro D. Serum S100beta: a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. Cancer. 2003 Jun 1; 97(11):2806-13.
11. Panni J.K., Panni M.K. Changes in S100B levels rather than absolute values may be a better marker of severity of septic encephalopathy. Br J Anaesth 2008; 100 (3): 419-420.