

Бусыгин С.Н.¹, Клинк Ю.П.², Бубнова И.Д.³

Взаимосвязь сывороточного уровня протеина s100 и тяжести энцефалопатии при сепсисе

1 - ГБУЗ Областная клиническая больница №3, г. Челябинск, 2 - МБУЗ Городская клиническая больница №8, г. Челябинск, 3 - ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Челябинск

Busygin S.N., Klink Y.P., Bubnova I.D.

The connection of the encephalopathy heaviness and protein S100 in sepsis

Резюме

С целью выяснения связи сывороточного уровня астроглиального протеина s100, используемого в качестве биомаркера тяжести поражения головного мозга, и степенью выраженности клинических проявлений септической энцефалопатии было обследовано 35 пациентов, разделенных с использованием метода CAM-ICU и шкалы RASS на группы гиперактивного и гипоактивного делирия. В каждой группе проводилось определение протеина s100 и оценка по шкале RASS на 1, 3, 7, 21 сутки заболевания. В результате исследования выяснено, что имеются достоверные различия в сывороточном уровне протеина s100 между группами гиперактивного и гипоактивного делирия ($0,171 \pm 0,07$ мкг/л и $0,417 \pm 0,09$ мкг/л соответственно, $p < 0,01$). Вероятно, что применение подхода разделения септической энцефалопатии на два подтипа на основе клинических проявлений имеет под собой патофизиологическую основу и может быть использовано для определения тяжести поражения головного мозга при сепсисе.

Ключевые слова: сепсис, септическая энцефалопатия, протеин s100, шкала RASS, CAM-ICU, делирий

Summary

The aim of this study was to estimate the connection of the encephalopathy heaviness and protein S100 in septic patients. 35 patients with sepsis were included in this study. All patients were divided in two groups by using CAM-ICU method and RAAS scale: hyperactive and hypoactive delirium. Scale's estimation and Protein S100 investigation were made in 1, 3, 7, 21 days. Marked differences between protein S100 level in patients with hyperactive and hypoactive delirium were revealed ($0,171 \pm 0,07$ mkg/l and $0,417 \pm 0,09$ mkg/l accordingly, $p < 0,01$). So, the clinical approach with division septic patients on hyperactive and hypoactive delirium, probably, has the pathophysiological bases and may be used for the detection of the heaviness of septic encephalopathy.

Key words: sepsis, septic encephalopathy, protein S100, RASS, CAM-ICU, delirium

Введение

Септическая энцефалопатия в настоящее время рассматривается как общемозговая 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 s100 [5], который принадлежит семье кальций-связывающих белков, вырабатываемых преимущественно астроцитами, и экспрессируется в головном мозге как интра-, так и экстрацеллюлярно [6]. Сывороточный уровень протеина s100В обычно увеличивается в результате повреждения головного мозга

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

Таблица 2. RASS (Ричмондская шкала оценки агитации и седации)

+4	Пациент агрессивен	Пациент агрессивен, возникают эпизоды выраженного психомоторного возбуждения, возможно нанесение физического ущерба медицинскому персоналу
+3	Выраженная агитация	Пациент агрессивен, удаляет катетеры, зонды, дренажи, трубки
+2	Ажитация	Частая нецеленаправленная двигательная активность, «борьба» с респиратором при проведении ИВЛ
+1	Беспокойство	Пациент беспокоен, иногда испуган, но неагрессивен, а двигательная активность не имеет деструктивной направленности
0	Спокойствие и внимательность	
-1	Сонливость	Недостаточно внимателен, пробуждается на оклик отсроченно: открывает глаза, фиксирует взор более 10 секунд
-2	Легкая седация	Пробудим на оклик (открывает глаза, но фиксирует взор менее 10 секунд)
-3	Умеренная седация	Двигательная активность или открывание глаз в ответ на оклик без фиксации взора
-4	Глубокая седация	Нет реакции на оклик, но имеется двигательная активность или открывание глаз на проприоцептивные и ноцицептивные раздражители
-5	Отсутствие пробуждения	Нет реакции ни на оклик, ни на проприоцептивные и ноцицептивные раздражители

посредством функционального нарушения целостности клеточных мембран глиоцитов и/или увеличенной проницаемости гематоэнцефалического барьера. Повышенные сывороточные уровни протеина s100, как показано, были связаны с травмой головного мозга, критической ишемией в результате остановки глобального кровообращения, с делирием у пациентов после операций на органах брюшной полости [7], после кардиохирургических операций [8], с сепсисом [9].

Материалы и методы

С целью изучения взаимосвязи изменения сывороточного уровня протеина s100 с тяжестью клинических проявлений септической энцефалопатии было обследовано 35 пациентов с установленным сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком на основании критериев Согласительной конференции Американской коллегии торакальных хирургов и общества специалистов интенсивной терапии. Все пациенты были разделены на 2 группы (группа гиперактивного делирия и группа гипоактивного делирия [10, 11]) 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) [12]. Пациенты с оценкой менее нуля по шкале RASS были отнесены к группе гипоактивного делирия, пациенты с оценкой более нуля отнесены к группе гиперактивного делирия. Оценка методом CAM-ICU и шкалой RASS проводилась до применения препаратов,

влияющих на ЦНС, или по истечении периода времени, равного или превышающего период их полувыведения. Данный методологический подход был использован в связи с тем, что различие в клинических формах расстройства сознания при вторичном поражении головного мозга находит свое отражение в показателях летальности.

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 однородными по половому составу и возрасту ($p>0,05$) (табл.1). Критерием прекращения наблюдения служила смерть пациента до наступления 21 суток, либо истечение этого срока.

На 1, 3, 7 и 21 сутки течения заболевания проводилась оценка психического статуса методом CAM-ICU и RASS (табл. 2), а также лабораторные исследования сывороточного уровня протеина s100.

Исследование уровня протеина S100 проводилось методом электрохемилюминисцентного иммуноанализа ECLIA на автоматическом анализаторе Cobase 411 analyzer (Roche Diagnostics).

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Значимость различий количественных показателей оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни, различия считали достовер-

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 s100, мкг/л	0,171±0,07	0,417±0,09	p<0,01
Летальность, чел.	5 (30%)	13 (65%)	<0,05
Срок наступления смерти, день	8,4 ± 4,8	7,8 ± 5,0	>0,05

ными при $p<0,05$. Оценку степени корреляции проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований выяснено, что имеются достоверные различия при оценке сывроточного уровня протеина s100 между группами гиперактивного делирия (группа 1) и гипоактивного делирия (группа 2). В группе 1 его уровень составлял $0,171\pm 0,07$ мкг/л, в группе 2 - $0,417\pm 0,09$ мкг/л ($p<0,01$). При этом следует отметить, что нормальный уровень протеина s100 не был зафиксирован ни у одного из пациентов (референтные значения 0 - 0,105 мкг/л) (табл.3).

Несмотря на статистически значимые различия по сывроточному содержанию протеина s100 между группами гипо- и гиперактивного делирия, не было найдено корреляции этого показателя с оценкой психического статуса по шкале RASS внутри выделенных двух групп пациентов (для группы 1 $r_s=0,296$, $p>0,05$, для группы 2, соответственно, $r_s=-0,8$, $p>0,05$). Для нас данный факт оказался неожиданным, однако изучение литературы показало неоднозначность результатов различных исследований: некоторые исследователи пришли к выводу, что не существует корреляции между сывроточным уровнем протеина s100 и оценкой по шкалам тяжести поражения головного мозга, в частности по шкале комы Глазго [13, 14]. В то же время имеются работы, в которых протеин s100 предлагается в качестве маркера тяжести повреждения головного мозга [15, 16].

Ряд исследователей показали, что выработка s100 при сепсисе не ограничивается церебральной, сывроточный уровень s100 может быть повышен во время сепсиса и без манифестации септической энцефалопатии. При этом темп его прироста выше, если у пациента имеется развернутая картина делирия [14]. Очевидно, что существующие в настоящее время методы определения не способны дифференцировать протеин s100 церебрального происхождения от внецеребрального.

Попутно в исследовании была оценена летальность в каждой группе и срок наступления смерти. Так, в группе гиперактивного делирия умерло 5 пациентов из 15 (30%), в группе гипоактивного делирия 13 из 20 (65%),

что имеет достоверное различие ($<0,05$), в то же время срок наступления смерти не различался: $8,4 \pm 4,8$ день и $7,8 \pm 5,0$ день ($>0,05$). Вероятно, что пациенты с гипоактивным делирием имеют большую степень поражения органов и систем, в частности головного мозга, что проявляется снижением уровня сознания, в то время как у пациентов с гиперактивным делирием возникает, вероятно, обратимое повреждение нейронов и нейроглии, вызывающее раздражение мозга и избыточную, иногда психопродуктивную афферентацию.

Выводы

1. Методологический подход к оценке состояния больного с ранними проявлениями септической энцефалопатии, основанный на тестировании методом САМ-ICU и шкалой RASS с выделением гипоактивного и гиперактивного подтипов делирия, представляет собой патогенетически оправданный клинический вариант определения тяжести состояния пациента с сепсисом и прогнозирования исхода (летальность достоверно выше у пациентов с гипоактивным подтипом делирия).

2. У пациентов с клиническими проявлениями септической энцефалопатии сывроточный уровень протеина s100 превышает референтные значения, причем он значительно выше при гипоактивном подтипе делирия.■

Бусыгин С.Н., врач отделения реанимации и интенсивной терапии №1 ГБУЗ Областная клиническая больница №3, г. Челябинск; Клиник Ю.П., врач отделения реанимации и интенсивной терапии №1 МБУЗ Городская клиническая больница №8, г. Челябинск; Бубнова И.Д., д.м.н., профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Бусыгин Сергей Николаевич, 454021, г. Челябинск, пр. Победы, д. 287. ГБУЗ Областная клиническая больница №3, отделение реанимации и интенсивной терапии №1, тел. (351) 7499706, +79090713825, 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* Apr 2003; 52(4).
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; 58(2): 151-6.
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. Herrmann M., Ebert A. D., Galazky I., Wunderlich M. T., Kunz W. S., Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke* 2000; 31:645–650.
9. Pfister D., Siegemund M., Il-Kuster S. et al. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit Care* 2008; 12:R63.
10. de Rooij S. E., Schuurmans M. J., Mast R. C. van der, Levi M. Clinical subtypes of delirium and their relevance for daily clinical practice: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20:609–615.
11. Meagher D. J., Trzepacz P. T. Motoric subtypes of delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5:75–85.
12. Ely E. W., Margolin R., Francis J. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29:1370-1379.
13. Piazza O., Russo E., Cotena S., Esposito G., Tufano R. Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis. *Br J Anaesth* 2007; 99(4):518-521.
14. 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.
15. Nguyen D. N., Spapen H., Su F. et al. Elevated serum levels of S-100 beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34(7):1967-74.
16. Kanner A. A., Marchi N., Fazio V. et al. Serum S100beta: a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer* 2003; 97(11):2806-13.