

## SMEGENŲ PAŽEIDIMO ŽYMENŲ (S100B IR NSE) KITIMAS NAUJAGIMIŲ IR KŪDIKIŲ PERIOPERACINIŲ LAIKOTARPIU

Ilona Razlevičė, Danguolė Rugytė, Andrius Macas

*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Anestezijos klinika*

**Raktažodžiai:** smegenų pažeidimo žymenys, naujagimiai, bendroji anestezija, smegenų įsotinimas deguonimi, S100B, NSE.

### Santrauka

Tikslas. Įvertinti perioperacinio laikotarpio įtaką smegenų ląstelių pažeidimą atspindinčių baltymų S100B ir NSE koncentracijos kitimui kraujo plazmoje prieš operaciją ir po jos naujagimiams ir kūdikiams bei nušatyti šių baltymų ryšį su operacijos metu stebėtu smegenų įsotiniu deguonimi ( $rSO_2c$ ). Darbo metodika. Perspektyvusis, stebimasis, kliniškinis tyrimas. Įtraukti 46 naujagimiai ir kūdikiai iki 3 mėn. amžiaus, kuriems atliktos išplėstinės pilvo, dubens ar krūtinės organų operacijos. Tiriamiesiems atlikta standartinė bendrinė anestezija, taikant įprastinę stebėseną. Smegenų įsotinimas deguonimi stebėtas visos operacijos metu. S100B ir NSE žymenų koncentracijai kraujo plazmoje nušatyti buvo imamas kraujas prieš operaciją ir 24 val. po operacijos. Buvo apskaičiuotas skirtumas tarp pradinės žymens reikšmės ir 24 val. po operacijos ir išreikštas procentais nuo pradinės reikšmės (delta S100B%, delta NSE%).

Rezultatai. Tyrimo metu buvo analizuojami 46 naujagimiai ir kūdikiai. Po 24 valandų po operacijos S100B žymuo padidėjo 10 (21,7%), NSE 11 (23,9%) operuotų pacientų. Rašta vidutinė tiesinė koreliacija tarp abiejų tiriamų biožymenų,  $r=0,5$ ,  $p=0,002$ , tarp delta S100B% ir  $rSO_2c$   $r=0,42$ ,  $p=0,004$ , delta S100B% ir vidurinio arterinio spaudimo (VAS)  $r=-0,3$ ,  $p=0,04$ ,  $rSO_2c$  koreliavo su VAS  $r=0,3$ ,  $p=0,037$ . Negauta statistiškai reikšmingo ryšio tarp smegenų pažeidimo žymenų didėjimo ir nepageidaujamų neurologinių pažeidimų nušatyto neurosonografijos metu.

Išvados. Pirmąją parą po operacijos didžiajai daugumai pacientų reikšmingo CNS ląstelių pažeidimo ar kraujo-smegenų barjero pralaidumo padidėjimo

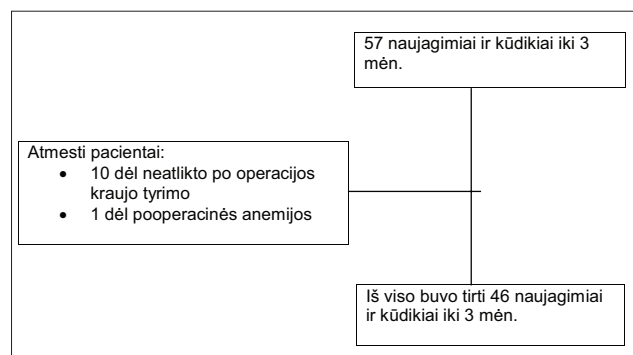
nebuvo. Pacientams, kuriems galimai galėjo būti smegenų audinio hiperoksija, stebėtas S100B padidėjimas. Svarbus perioperacinis faktorius, galintis turėti įtakos naujagimių ir kūdikių smegenų įsotinimui deguonimi ir smegenų pažeidimo žymenų didėjimui, yra arterinis kraujo spaudimas.

### Įvadas

Atliktos retrospektyvinės studijos aprašo, kad naujagimiai, sergantys nekrotiniu enterokolitu ir patyrę chirurginį gydymą, dažniau serga cerebraliniumi paralyžiumi ir turi nervų sistemos raidos sutrikimų negu gydyti konservatyviais būdais (1). Blogesnės neurologinės baigtys stebimos ir tiems vaikams, kuriems buvo atliktos įgimtų širdies ydų chirurginės operacijos (2). Kiti tyrimai aprašo, kad kuo ankstesniame amžiuje kūdikis patiria anesteziją ir operaciją, tuo blogesni vėlesni mokymosi pasiekimai (3). Perioperaciniu laikotarpiu daug faktorių gali sutrikdyti smegenų kraujotaką ir sukelti nepageidaujamas neurologines baigtis: arterinio kraujo spaudimo svyravimai, anglies dvideginio ( $CO_2$ ) kiekio pokyčiai, įkvepiamo  $O_2$  koncentracija, gliukozės kiekis kraujyje, temperatūros svyravimai (1). Neurologinį pažeidimą taip pat gali sąlygoti: nepakankamas smegenų subrendimas, užtrukusi smegenų hipoksija, nepakankama smegenų kraujotaka dirbtinės apytakos sąlygomis, sedacija ir kt. (4). Specifiniai serumo biocheminiai žymenys smegenų ląstelių pažeidimui nušatyti padėtų išvengti galimų komplikacijų ir užtikrintų savalaikio gydymo taktiką (5). Labiausiai ištirti naujagimiams, vaikams ir suaugusiems smegenų ląstelių pažeidimo žymenys yra NSE (neuronams specifinė enolazė) ir S100B, tačiau jie nebuvo tirti naujagimiams ir kūdikiams perioperaciniu laikotarpiu ne širdies operacijų metu (4). Šie baltymai atsiranda plazmoje, esant smegenų ląstelių ar kraujo-smegenų barjero pažeidimui. NSE – glikolitinis citoplazmos fermentas, esantis neuronuose, daugiausia pilkojoje centrinės nervų sistemos (CNS) medžiagoje, neuroendokrininėse ir navikinėse ląstelėse. Įvykus ląstelės destrukcijai šis baltymas pasyviai pereina į ekstraceliulinį tarpą. Jo biologinis

gyvavimo pusperiodis 48 val. (6). S100B – rūgštinis  $\text{Ca}^{2+}$  surišantis proteinas, didžiausiais kiekiais aptinkamas CNS: astrocituose, Švano ląstelėse, baltojoje CNS medžiagoje. Pažeidus nervinio audinio struktūrą S100B pereina į cerebrospinalinį skystį ir difunduoja pro kraujo-smegenų barjerą į sisteminę kraujotaką. Po smegenų pažeidimo S100B išsiskyrimas šėbimas apie 4 paras (6). S100B unikalus ir tuo, kad kol kas tai vienintelis iš žymenų, kuris buvo susietas su anestetikų sukelta smegenų ląstelių apoptoze gyvūnams (7). Artimosios infraraudonosios spektroskopijos, skirtos naujagimių galvos smegenų įsotinimui deguonimi ( $\text{rSO}_2\text{c}$ ) vertinti, parametrai patikimai koreliuoja su S100B koncentracija šlapime tiriant išnešiotus ir neišnešiotus naujagimius per pirmąsias 6 gyvenimo valandas (8).

**Darbo tikslas** – įvertinti perioperacinio laikotarpio įta-



1 pav. Pacientų įtraukimo į tyrimą diagrama

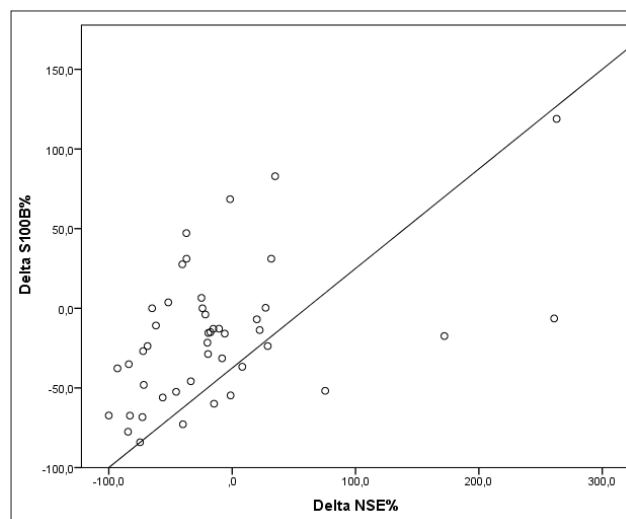
**1 lentelė.** Demografiniai ir klinikiniai pacientų duomenys. Nurodyta duomenų mediana, minimali ir maksimali reikšmės arba proporcija (n(%))

Požymis	Iš viso (n = 46)
Amžius (dienos)	10,5 (0-90)
Naujagimiai (n(%))	37 (80,4)
Kūdikiai (n(%))	9 (19,6)
Geštacinis amžius (savaitės)	38 (30-42)
Išnešioti (n(%))	30 (65,2)
Neišnešioti (n(%))	16 (34,8)
Svoris (g)	3398 (1340-6300)
Lytis	
Beraiukai (n(%))	26 (56,5)
Mergaitės (n(%))	20 (43,5)
Operacijos pobūdis:	
Krūtinės ląstos (n(%))	2 (4,3)
Pilvo (n(%))	30 (65,2)
Urologinės (n(%))	6 (13)
Kitos (n(%))	8 (17,4)
Kelinta operacija (pirma/pakartotina)	42 (91,3)/4 (8,7)
Anestezijos trukmė (min)	80 (30-260)

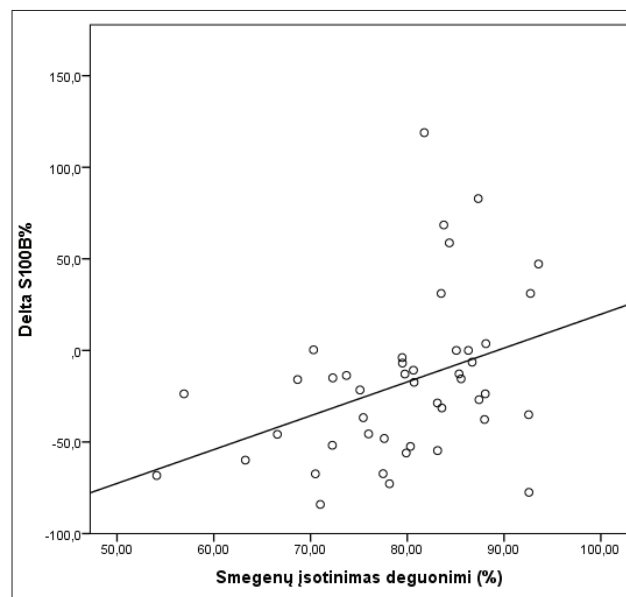
ką smegenų ląstelių pažeidimą atspindinčių baltymų S100B ir NSE koncentracijos kitimui kraujo plazmoje prieš operaciją ir po jos naujagimiams ir kūdikiams bei nušatyti šių baltymų ryšį su operacijos metu šėbėtu smegenų įsotinimu deguonimi.

## Tyrimo medžiaga ir metodai

Perspektyvusis, šėbėmasis, klinikinis tyrimas atliktas



2 pav. Koreliacija tarp delta S100B% ir delta NSE% (Spearman'o koreliacijos koeficientas,  $r=0,5$ ,  $p=0,002$ ).



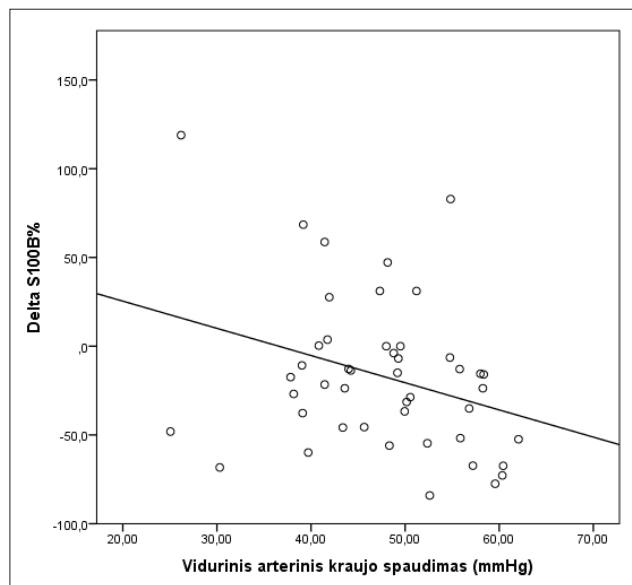
3 pav. Koreliacija tarp delta S100B% ir smegenų įsotinimo deguonimi (%), (Spearman'o koreliacijos koeficientas,  $r=0,42$ ,  $p=0,004$ ).

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Anestezilogijos klinikoje. Kauno regioninis biol. medicininis tyrimų etikos komitetas patvirtino protokolą ir išdavė leidimą Nr. BE-2-43. Tyrimas atliktas 2013 - 2015 metais. Į tyrimą įtraukti naujagimiai ir kūdikiai iki 3 mėn. amžiaus, kuriems atliktos išplėstinės pilvo, dubens ar krūtinės organų operacijos (laparotomijos, torakotomijos, šernotomijos, lumbotomijos) ir kurių tėvai davė raštišką sutikimą dalyvauti tyrime.

Į tyrimą neįtraukti naujagimiai ir kūdikiai operuojami dėl auglių, kuriems diagnozuotas sepsis, anemija, sergantys kaulų-raumenų ligomis bei operuojami dėl širdies ir kraujagyslių bei neurologinės patologijos. Detali pacientų įtraukimo į tyrimą diagrama pavaizduota 1 paveiksle.

Į tyrimą įtraukti 57 pacientai, 11 pacientų vėliau buvo atmešti, tad iš viso buvo tirti 46 naujagimiai ir kūdikiai.

Tiriamiesiems atlikta standartinė bendrinė anestezija, taikant įprastinę šėbėseną: neinvazinį arterinį kraujo spaudimą (AKS), širdies susitraukimų dažnį (ŠSD), hemoglobino įsotinimą deguonimi - pulsinę oksimetriją ( $SpO_2$ ), elektrokardiogramą (EKG), temperatūrą ( $T^{\circ}$ ).  $SpO_2$  palaikytas  $\geq 90\%$  neišnešiotiems naujagimiams ir  $\geq 94\%$  išnešiotiems naujagimiams ir kūdikiams. Šios ribos rekomenduotinos dėl mažesnės nekrotizuojančio enterokolito rizikos ir geresnio naujagimių išgyvenamumo (9). Tiksliam AKS matavimui buvo parinkta manžetė, dengianti du trečdalius žasto, ir matavimas atliekamas kas 5 min. Visiems pacientams atlikta bendrinė neįtraukta su trachėjos intubacija ir



**4 pav.** Koreliacija tarp delta S100B% ir vidurinio arterinio kraujo spaudimo (VAS), (Spearman'o koreliacijos koeficientas,  $r=-0,3$ ,  $p=0,04$ ).

dirbtine plaučių ventilacija. Anestezijos indukcija atlikta tiekiant deguonies, oro ir sevoflurano mišinį per veido kaukę, vėliau skirti raumenų relaksantai ir fentanilis  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  į veną. Anestezijos metu slėgis kvėpavimo takuose neviršijo  $15 \text{ mmHg}$  ir anglies dvideginio kiekis iškvėpime ( $EtCO_2$ ) buvo palaikomas  $35-45 \text{ mmHg}$ . ŠSD ir AKS buvo palaikomi  $20\%$  ribose nuo pradinio matavimo. Analgezijai palaikyti buvo skiriamas fentanilis  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  pagal reikalą, taip pat pagal reikalą skirti raumenų relaksantai. Infuzoterapija kristaloidais taikyta  $6-10 \text{ ml}/\text{kg}/\text{val}$ . Papildoma infuzinė terapija buvo skiriama atsižvelgiant į AKS, ŠSD pokyčius, operacijos eigą. Normotermija operacijos metu palaikyta šildomais čiužiniais ir šildančiomis lempomis.

Smegenų įsotinimo deguonimi šėbėjimui operacijos metu kaktos srityje buvo klijuojami du lipnūs elektrodai. Duomenys registruoti INVOS SYSTEM aparatu nepertaukiamai visą operaciją iki operacinio pėjūvio užsiuvimo. Po operacijos pacientai buvo neekstubuoti ir perkelti tolesniam gydymui į intensyviosios terapijos skyrių.

S100B ir NSE žymenų koncentracijai kraujo plazmoje nušatyti buvo imamas kraujas prieš operaciją ir 24 val. po operacijos. Žymenys nušatyti ELISA (*enzym-linked immunosorbent assay*) metodu (*Bio Vendor Human S100B ELISA* ir *CanAg NSE EIA*). Reagentų rinkinys biožymenų nušatymui buvo tiekiamas to paties gamintojo, tačiau su ilgais laiko tarpais, todėl siekiant išvengti netikslumų buvo apskaičiuotas skirtumas tarp pradinės žymens reikšmės ir 24 val. po operacijos ir išreikštas procentais nuo pradinės reikšmės (delta S100B%, delta NSE%).

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant IBM SPSS statistics 20 programinį paketą. Taikant Kolmogorovo-Smirnovo testą, nušatyta, kad kintamieji netenkino pasiskirstymo normališkumo sąlygos, todėl tolesniems skaičiavimams taikyti neparametriniai analizės metodai. Kiekybiniai kintamieji aprašyti paskaičiavus medianą, minimalią ir maksimalią reikšmes. Kiekybinių duomenų palyginimui tarp grupių taikytas Mann-Whitney U kriterijus. Kokybinių požymių vertinimui grupėse taikytas chi kvadrato kriterijus ( $\chi^2$ ). Siekiant nušatyti, ar buvo ryšys tarp delta S100B%, delta NSE% ir perioperacinių veiksnių apskaičiuotas Spearman'o koreliacijos koeficientas. Duomenys statistiškai patikimai skyrėsi, kai reikšmingumo lygmuo  $p$  buvo mažiau nei  $0,05$ .

## Rezultatai

Tyrimo metu buvo analizuojami 46 pacientai, iš kurių 30 (65,2%) buvo išnešiotų ir 16 (34,8%) neišnešiotų naujagimių ir kūdikių. Demografiniai ir klinikiniai požymiai parodyti 1 lentelėje.

Po 24 valandų po operacijos S100B žymuo padidėjo 10

(21,7%), NSE 11 (23,9%) operuotų naujagimių ir kūdikių. Rašta vidutinė tiesinė koreliacija tarp abiejų tiriamų biožymenų,  $r=0,5$ ,  $p=0,002$  (2 pav.).

Rašta koreliacija tarp delta S100B% ir  $rSO_2c$   $r=0,42$ ,  $p=0,004$  (3 pav.), tarp delta S100B% ir vidurinio arterinio spaudimo (VAS)  $r=-0,3$ ,  $p=0,04$  (4 pav.),  $rSO_2c$  koreliavo su VAS  $r=0,3$ ,  $p=0,037$ .

Naujagimiai buvo palyginti tarp grupių, kuriems didėjo smegenų pažeidimo žymenys ir ne. Nei pagal anestetikų, nei seduojančių medžiagų kiekį naujagimių grupės nesiskyrė. Didžioji dalis pacientų (91,3%) patyrė vieną operaciją ir skirtumo tarp smegenų pažeidimo žymenų kitimo ir operacijos skaičiaus bei anestezijos trukmės nebuvo. Negauta statistiškai reikšmingo ryšio tarp smegenų pažeidimo žymenų didėjimo ir nepageidaujamų neurologinių pažeidimų, nuštatytų neurosonografijos metu (subependiminės, intraskilvelinės kraujosruvos).

### Tyrimo rezultatų aptarimas

Sveikų suaugusių žmonių organizme aptinkamas NSE kiekis yra labai mažas, o S100B koncentracija kraujo plazmoje neišmatuojama. NSE padidėjimas nušatomas pacientams, turintiems piktybinių neuroendokrininių navikų, smulkiųjų ląstelių plaučių karcinomos, neuroblastomos atvejais, o ištikus išeminiam ar hemoraginiam insultui, CNS traumai padidėja ir NSE ir S100B (10). Atliktuose tyrimuose aprašoma, kad aukščiausia S100B koncentracija aptinkama naujagimių kraujyje ir vėliau mažėja iki neišmatuojamos (11). Atsakymo dar nėra, kodėl S100B randamas naujagimiams be aiškių CNS pažeidimų. Manoma, kad naujagimių kraujo-smegenų barjeras yra mažiau selektyvus ir yra didesnė baltymų kaita nervų ląstelėse dėl sparčiai bręstančios CNS (12), taip pat mažesnis išsiskyrimas per inkstus (13). Suaugusiems pacientams perioperaciniu periodu, kuriems nėra pažeidimų CNS pažeidimų, S100B padidėjimas aiškinamas subklinikiniais smegenų ląstelių pakenkimais, kurių metu vyksta grįžtami pokyčiai (difuzinė mikroembolizacija ir padidėjęs kraujo-smegenų barjero pralaidumas) (4). Tiriant intensyviosios terapijos skyriuose gydomus naujagimius, nušatyta, kad pacientų būklės sunkumas patikimai koreliuoja su didesnėmis S100B ir NSE koncentracijomis (6, 14). Didžiausi šių žymenų kiekiai nušatyti po invazyvių, didelės apimties operacijų, pavyzdžiui, įgimtų širdies defektų korekcijos, organų transplantacijos (14).

Visi bendrieji anestetikai sukelia širdies ir kraujagyslių sistemos slopinimą, dėl to smegenų kraujotaka ir oksigenacija gali būti nepakankama. Egzištuoja ir kiti faktoriai, galintys paveikti naujagimių ir kūdikių smegenų aprūpinimą deguonimi ir normalią jų funkciją (kvėpavimo funkci-

jos sutrikimai, medžiagų apykaitos sutrikimai, hiperoksija, ypač neišnešiotiems naujagimiams ir kt.) (1). Atliktas tyrimas atskleidė reikšmingą koreliaciją tarp smegenų įsotinimo deguonimi ir smegenų ląstelių pakenkimo žymens delta S100B%. Tiriant sunkiai sergančius vaikus iki 18 metų, kurie buvo gydomi intensyviosios terapijos skyriuje, rašta neigiama koreliacija tarp S100B ir smegenų įsotinimo deguonimi, tačiau įrodymų apie minėtų tyrimų diagnostinę vertę nuspėjant neurologinę būklę dar trūksta (15). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad  $rSO_2c$  ir S100B yra: priklausomi nuo amžiaus, koreliuoja su hemodinaminiais svyravimais, kurių metu didėja hematoencefalinio barjero pralaidumas, kuris gali būti tiek dėl fiziologinio CNS vystymosi, tiek dėl smegenų pakenkimo (16, 12). Nemoto su kolegomis aprašė, kad suaugusiems pacientams, patyrusiems galvos smegenų insultą, buvo stebėtos aukštesnės  $rSO_2c$  reikšmės pažeistose galvos smegenų srityse, kas reikštų, kad pažeisti arba mirę neuronai suvartoja mažiau arba visai nevartoja deguonies (17). Tiriant besivystančių gyvūnų smegenis dėl smegenų pažeidimo ir neuronų mirties taip pat stebėtas mažesnis deguonies suvartojimas pirmąsias 24-78 val. (18). Panašūs radiniai aprašomi ir naujagimiams, gimusiems asfiksijoje ir patyrusiems nepageidaujamas neurologines baigtis (16, 19). Mes stebėjome S100B padidėjimą 7 pacientams, kuriems smegenų įsotinimas deguonimi buvo per 85% (3 pav.). Net trumpas hiperoksijos periodas naujagimiams sukelia nepageidaujamas ilgalaikes pasekmes, sustiprina galvos smegenų išemiją, lydimą neuronų apoptozės. Naujagimiams ir kūdikiams širdies ir kraujagyslių operacijų metu deguonies koncentracija tiekama atsižvelgiant į artimosios infraraudonosios spektroskopijos parodymų rezultatus, siekiant išvengti hiperoksijos sukeltos vazokonstrikcijos (20). Kadangi atokiųjų neurologinio vystymosi baigčių netyrėme, nežinome, ar mūsų tyrimo metu raštą koreliaciją tarp  $rSO_2c$  ir smegenų biožymenų didėjimo galime paaiškinti sumažėjusiu deguonies metabolizmu smegenų ląstelėse ir galimu ląstelių pažeidimu. Žymenų padidėjimo susiejimas su neurologine ligonių būkle padėtų atsakyti į klausimą, ar žymenų tyrimas yra naudingas stebėjimo būdas.

Normalaus arterinio kraujo spaudimo ribos naujagimiams vis dar išlieka diskusijų objektu. Aprašoma saugi apatinė vidurinio arterinio kraujo spaudimo riba yra ne žemesnė negu amžius pagal gestacines naujagimio savaites ir ne žemesnė negu 30 mmHg net neišnešiotiems naujagimiams. Atlikti keli tyrimai, kuriuose pateikiami duomenys apie blogesnes naujagimių neurologines baigtis, kuriems buvo stebėtas mažesnis arterinis kraujo spaudimas (21). Tiriant vaikus iki 12 metų, vėlyvučiu pooperaciniu laikotarpiu, kuriems atlikta širdies ir kraujagyslių operacija, buvo pastebėta, kad po operacijos išsivysčiusi hipotenzija

štipriai koreliavo su S100B (11). Sepsinio šoko metu vaikų kraujyje buvo rašta ir S100B ir NSE žymenų kiekio padidėjimas (22). Svarbu įsidėmėti, kad ne tik anestetikai, bet ir kiti perioperaciniai veiksniai gali pažeisti smegenų ląsteles ir sukelti blogas neurologines baigtis (11). Mūsų atliktame tyrime gavome tiesioginę koreliaciją tarp VAS ir rSO<sub>2c</sub> bei atvirkštinę koreliaciją tarp VAS ir delta S100B%. Gauti rezultatai parodo, kad esant hipotenzijai galimai smegenų kraujotaka vyksta pasyviai dėl sutrikdytos autoreguliacijos galvos smegenyse, ypač neišnešiotiems naujagimiams.

Keletas tyrimų aprašo slopinantį propofolio ir sevofurano poveikį sveikų suaugusių pacientų smegenų kraujotakai, tačiau duomenų apie naujagimių populiaciją nėra pateikta (23). Mūsų atliktame tyrime nepašėbėjome jokios koreliacijos tarp smegenų pažeidimo žymenų padidėjimo ir vartotų anestetikų koncentracijos iki 24 val. po operacijos.

### Išvados

Pirmąją parą po operacijos didžiajai daugumai pacientų reikšmingo CNS ląstelių pažeidimo ar kraujo-smegenų barjero pralaidumo padidėjimo, kuris būtų susijęs su smegenų pažeidimo žymenų koncentracijos padidėjimu po operacijos, nebuvo. Pacientams, kuriems galimai galėjo būti smegenų audinio hiperoksija, stebėtas S100B padidėjimas. Tik tolesni tyrimai padės išaiškinti hiperoksijos įtaką smegenų kraujotakai ir įsotinimui deguonimi. Svarbus perioperacinis faktorius, galintis turėti įtakos naujagimių ir kūdikių smegenų įsotinimui deguonimi ir smegenų pažeidimo žymenų didėjimui, yra arterinis kraujo spaudimas. Žymenų pokyčio susiejimas su neurologine ligonių būkle padėtų atsakyti į klausimą, ar žymenų tyrimas yra naudingas stebėjimo būdas.

### Literatūra

- McCann ME, Soriano SG. Perioperative central nervous system injury in neonates. *Br J Anaesth* 2012; 109 (S1):i60-i67. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aes424>
- Wise-Faberowski L, Loepke A. Anesthesia during surgical repair for congenital heart disease and developing brain: neurotoxic or neuroprotective? *Pediatr Anesth* 2011; 21:554-559. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2011.03586.x>
- Block RI, Thomas JJ, Bayman EO, Choi JY, Kimble KK, Todd MM. Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood? *Anesthesiology* 2012; 117:494-503. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182644684>
- Liu Y, Xu Y, Li DZ, Shi Y, Ye M. Comparison of S100B and NSE between cardiac surgery and interventional therapy for children. *Pediatr Cardiol* 2009;30(7):893-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-009-9454-x>
- Šuškevičienė I, Nekrašienė M., Rugytė D.Č., Vilkė A., Bukauskas T., Bilskienė D., Macas A. Naujagimių ir kūdikių smegenų ląstelių apoptozė ir perioperacinis periodas: ar yra ryšys? *Sveikatos mokslai*, 2013;1:133-137.
- Vos PE, Verbeek MM. Brain specific proteins in serum: do they reliably reflect brain damage? *Shock* 2002;18(5):481-482. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-200211000-00017>
- Wang S, Peretich K, Zhao Y, Liang G, Meng Q, Wei H. Anesthesia-induced neurodegeneration in fetal rat brains. *Pediatr Res* 2009 Oct;66(4):435-40. <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181b3381b>
- Tina LG, Frigiola A, Abella R, Artale B, Puleo G, D'Angelo S, Musmarra C, Tagliabue P, Li Volti G, Florio P, Gazzolo D. Near Infrared Spectroscopy in Healthy Preterm and Term Newborns: Correlation with Gestational Age and Standard Monitoring Parameters. *Curr Neurovasc Res* 2009;6:148-54. <http://dx.doi.org/10.2174/156720209788970090>
- Neumann RP, von Ungern-Sternberg BS. The neonatal lung-physiology and ventilation. *Pediatr Anesth* 2014;24(1):10-21. <http://dx.doi.org/10.1111/pan.12280>
- Bonacchi M, Prifti E, Maiani M, Bartolozzi F, Di Eusanio M, Leacche M. Does-off pump coronary revascularization reduce the release of the cerebral markers, S-100beta and NSE? *Heart Lung Circ* 2006;12:314-319. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2006.05.007>
- Lardner D, Davidson A, McKenzie I, Cochrane A. Delayed rises in serum S100B levels and adverse neurological outcome in infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth* 2004;14:495-500. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2004.01230.x>
- Micheti F, Gazzolo D. S100B protein in biological fluids: a tool in perinatal medicine. *Clin Chem* 2002; 48:2097-104.
- Spinella PC, Dominguez T, Drott HR, Huh J, McCormick L, Rajendra A, Argon J, McIntosh T, Helfaer M. S-100 beta protein serum levels in healthy children and its association with outcome in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2003;31:939-945. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000053644.16336.52>
- Vanhorebeek I, Gielen M. Glucose dysregulation and neurological injury biomarkers in critically ill children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(10):4669-79. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0805>
- Subbaswamy A, Hsu AA, Weinstein S, Bell MJ. Correlation of cerebral near-infrared spectroscopy (cnirs) and neurological markers in critically ill children. *Neurocrit Care* 2009;10:129-135. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-008-9122-7>
- Toet MC, Lemmers PM, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics* 2006; 117:333-339. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-0987>

17. Nemoto E, Yonas H, Kassam A. Clinical experience with cerebral oximetry in stroke and cardiac arrest. *Crit Care Med* 2000;28:1052-1054.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200004000-00023>
18. Peeters-Scholte C, Košter J, Veldhuis W, van den Tweel E, Zhu C, Kops N, Blomgren K, Bar D, van Buul-Offers S, Hagberg H, Nicolay K, van Bel F, Groenendaal F. Neuroprotection by selective nitric oxide synthase inhibition at 24 hours after perinatal hypoxia-ischemia. *Stroke* 2002;33:2304-2310.  
<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000028343.25901.09>
19. Cady EB, Amess PN, Penrice J, Wylezinska M, Sams V, Wyatt JS. Early cerebral-metabolite quantification in perinatal hypoxicischaemic encephalopathy by proton and phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 1997; 15:605-611.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0730-725X\(97\)00017-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0730-725X(97)00017-9)
20. Habre W, Petak F. Perioperative use of oxygen: variabilities across age. *Br J Anaesth* 2014;113 (S2):ii26-ii36.  
<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu380>
21. Cerbo RM, Cabano R, Di Comite A, Longo S, Maragliano R, Stronati M. Cerebral and somatic rSO<sub>2</sub> in sick preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(S4):97-100.
22. Hsu AA, Fenton K, Weinstein S, et al. Neurological injury markers in children with septic shock. *Pediatr Crit Care* 2008;9:245-51.  
<http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181727b22>
23. Vutskits L. Cerebral blood flow in the neonate. *Pediatr Anesth* 2014;24:22-29.  
<http://dx.doi.org/10.1111/pan.12307>

**CHANGES OF BRAIN INJURY MARKES (S100B AND NSE) IN NEWBORNS AND INFANTS PERIOPERATIVE PERIOD**

**I. Razlevičė, D. Rugytė, A. Macas**

Key words: brain injury markers, neonates, general anaesthesia, cerebral oxygenation, S100B, NSE.

**Summary**

The aim of our study was to evaluate the influence of perioperative period (first 24 hours) on brain specific proteins S100B and NSE concentration in plasma and to correlate it with intraoperative cerebral oxygen saturation (rSO<sub>2c</sub>) in neonates and infants. Methods: The prospective observational clinical study included 46 newborns and infants younger than 3 months. All patients required elective or urgent abdominal, urological, thoracic or other major general surgery. After arrival to the OR, standard monitoring was started before anaesthesia. All patients underwent general anaesthesia with tracheal intubation and controlled ventilation. Monitoring of regional cerebral saturation of oxygen was started before anaesthesia and data were captured throughout the surgery. Blood samples for plasma S100B and NSE analysis were collected before surgery and 24 h after the operation. The difference between markers initial (before anaesthesia) values and 24 h after operation was calculated and expressed as a percent of the initial value (delta S100B%, delta NSE%). Results: 46 patients were enrolled in this study. 24 h after operation we found that S100B increased in 10 (21.7%) and NSE in 11 (23.9%) neonates. Delta NSE and delta S100B well correlated  $r=0.5$ ,  $p=0.002$ . Delta S100B% correlated with rSO<sub>2c</sub>  $r=0.42$ ,  $p=0.004$  and with mean arterial pressure (MAP)  $r=-0.3$ ,  $p=0.04$ . The correlation was also observed between rSO<sub>2c</sub> and MAP  $r=0.3$ ,  $p=0.037$ . We did not find statistically significant relationship between the brain specific markers and abnormal neurosonography. In conclusion, 24 h after operation for the vast majority of patients brain cell damage or increased brain blood barrier permeability, which could result in increased concentration of brain specific proteins, did not occur. However, increased S100B values were observed in infants with presumable brain hyperoxia (rSO<sub>2c</sub> >85%). Diminished arterial blood pressure may affect newborns and infants cerebral oxygenation and cause higher release of brain cell damage proteins perioperatively.

Correspondence to: ilonos\_paštas@yahoo.com

Gauta 2016-06-19