БИОМАРКЕРЫ ПРОКАЛЬЦИТОНИН И БЕЛОК S100 β В КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОМ МОНИТОРИНГЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ НОВОРОЖДЕННЫХ

И. Б. Дмитриева, Н. В. Белобородова, Е. А. Черневская

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

The Biomarkers Procalcitonin and S100 β Protein in the Clinical and Laboratory Monitoring of Neonatal Critical Conditions

I. B. Dmitriyeva, N. V. Beloborodova, E. A. Chernevskaya

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Современные биомаркеры наиболее востребованы и перспективны в медицине критических состояний. *Цель исследования:* оценить целесообразность одновременного определения уровня биомаркеров PCT и S100 β в сыворотке крови новорожденных, нуждающихся в длительной интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения, в динамике — для оптимизации проводимого лечения. *Материалы и методы:* в группу исследования проспективно включены 69 новорожденных, поступивших в отделение реанимации новорожденных в критическом состоянии в возрасте более 2 сут. Всем больным при поступлении одновременно определяли уровень PCT (норма до 0,25 нг/мл) и белка S100 β (норма до 0,1 мкг/л). При отсутствии явной положительной динамики для решения вопроса о коррекции антимикробной терапии проводили повторное исследование маркеров на 2–4 сутки с момента поступления. Интерпретация результатов проведена с учетом динамики клинико-лабораторных показателей и результатов инструментального обследования. *Результаты:* показано, что у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, в большинстве случаев повышены оба биомаркера. Уровень PCT — от нормальных значений до 72 нг/мл, в среднем 1,03 (0,36–3,92) нг/мл, уровень белка S100 β — 0,339 (0,234–0,481) мкг/л. Выявлена корреляция между PCT и S100 β ($r=0,47$, $p<0,05$). В группах детей с исходно повышенным уровнем PCT в динамике отмечено его достоверное снижение, что расценивалось как адекватность проводимой антибиотикотерапии. Самые высокие уровни S100 β регистрировали у недоношенных детей на фоне инфекционно-септического процесса, в том числе — у детей без выраженного перинатального поражения ЦНС. Для S100 β было характерно снижение однонаправленно с PCT. Случаи повышения S100 β в динамике на фоне снижения PCT было ассоциировано с формированием перивентрикулярной лейкомаляции. Доказана прямая связь маркера S100 β с наличием судорожного синдрома (коэффициент Кендалла 0,36, $p<0,05$). *Заключение.* Таким образом показано, что повышение уровня S100 β характерно не только для новорожденных с травматическим, гипоксическим и геморрагическим поражением ЦНС, но и для больных с инфекционно-септической патологией. Для оптимизации лечения новорожденных высокого риска развития в условиях реанимационного отделения целесообразно в комплекс клинико-лабораторного мониторинга ввести биомаркеры PCT и S100 β . *Ключевые слова:* новорожденные, недоношенные, критические состояния, биомаркеры, прокальцитонин, белок S100 β , лабораторный мониторинг, перинатальная патология, антибактериальная терапия.

Objective: to determine quantitative changes in procalcitonin (PCT) and S100 β protein in serum from newborn infants under the long-term intensive care in an intensive care unit in order to optimize managing the care. *Subjects and methods.* A study group prospectively included 69 critically ill neonates of more than 2 days of birth admitted to the neonatal intensive care unit. The levels of PCT (normal values <0.25 ng/ml) and S100 β (normal values <0.1 μ g/l) were simultaneously determined in all the patients. If there were no obvious positive changes, the markers were retested on days 2–4 of admission to make a decision on a need in correction of antimicrobial therapy. The results were interpreted in terms of the changes in clinical and laboratory parameters and the results of instrumental studies. *Results.* In critically ill neonates, both biomarkers were shown to be increased in most cases. The level of PCT varied from the normal values up to 72 ng/ml [mean 1.03 (range 0.36–3.92 ng)]. Mean level of S100 β protein was 0.339 (range 0.234–0.481) μ g/l. Levels of PCT and S100 β positively correlated ($r=0.47$; $p<0.05$). The infants with the increased baseline levels of PCT demonstrated significant reduction of the biomarker over time that was considered as the adequacy of performed antibiotic therapy. The highest S100 β levels were recorded in premature babies with sepsis including those without significant perinatal lesion of the central nervous system (CNS). Unidirectional reduction was typical for both S100 β and PCT levels. Combination of increased S100 β serum concentration decreased PCT was a pattern of developing the periventricular leukomalacia. There was evidence for a direct relation of biomarker S100 β to the presence of convulsive syndrome (Kendal's coefficient 0.36; $p<0.05$). *Conclusion.* Similarly to newborn infants with traumatic, hypoxic, and hemorrhagic CNS lesions, patients with infectious and septic pathology exhibited elevated S100 β

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Белобородова Наталья Владимировна (Beloborodova N. V.)
E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

There was evidence for a direct relation of biomarker S100 β to the presence of convulsive syndrome (Kendal's coefficient 0.36; $p<0.05$). *Conclusion.* Similarly to newborn infants with traumatic, hypoxic, and hemorrhagic CNS lesions, patients with infectious and septic pathology exhibited elevated S100 β

levels. Both biomarkers PCT and S100 β are suggested to be included in a battery of clinical and monitoring tests to optimize treatment of high-risk neonates in the intensive care unit. **Key words:** newborn infants, premature infants, critical conditions, biomarkers, procalcitonin, S100 β protein, laboratory monitoring, perinatal pathology, antibacterial therapy.

Инфекции и сепсис представляют собой серьезную проблему для неонатальных отделений реанимации и интенсивной терапии, являясь одной из ведущих причин заболеваемости и смертности среди пациентов этих отделений. По данным различных исследований, частота сепсиса у данной категории пациентов составляет от 15 до 30% [1–5]. Перевод пациентов из реанимационных отделений и палат интенсивной терапии родильных домов в неонатальные реанимационные отделения стационаров ассоциирован с концентрированием пациентов с инфекционными процессами в этих отделениях стационаров. С одной стороны это связано с реализацией внутриутробной инфекции, а с другой — развитием инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и обусловленных длительными сроками пребывания новорожденных и особенно недоношенных пациентов в родильных домах и контактом с госпитальной флорой.

Своевременная диагностика таких инфекций затруднена ввиду отсутствия специфических клинических симптомов и биологических маркеров на ранней стадии заболевания. В данном случае ситуация осложняется еще и тем, что при переводе в реанимационное отделение стационара все пациенты уже получают антибактериальную терапию. Прокальцитонин (PCT) является наиболее специфичным маркером бактериальной инфекции у новорожденных и его уровень прямо коррелирует с тяжестью воспалительного процесса. Уровень 0,25 нг/мл свидетельствует о низком риске инфекционно-воспалительного процесса. Уровень от 0,5 до 2 нг/мл является свидетельством очагового инфекционного процесса, и ассоциирован с умеренным риском тяжелого сепсиса и/или септического шока, тогда как повышение содержания маркера более 2 нг/мл ассоциировано с высоким риском тяжелого сепсиса и/или септического шока (чувствительность 85%, специфичность 93%). Следует учитывать, что данные нормативные значения маркера приемлемы только с 3-х суток жизни новорожденного [6–12].

С той же частотой, что и инфекционные процессы, у новорожденных развиваются перинатальные гипоксические поражения головного мозга. Среди доношенных новорожденных детей частота данной патологии составляет 15–30% случаев, а у недоношенных детей может составлять около 40%. Гипоксико-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) и геморрагические поражения ЦНС увеличивают срок пребывания новорожденных в реанимационном отделении, что в свою очередь, повышает риск развития госпитальных инфекционных процессов [13–17].

Из клинических проявлений ГИЭ наиболее неблагоприятными в плане прогноза и отдаленных неврологических последствий являются рецидивирующие судороги, мышечная гипотония и переход фазы вялости и гипотонии в состояние выраженной гипервозбудимости

и гипертонии мышц-разгибателей. Согласно литературным источникам, у детей, которые перенесли асфиксию с последующей клинической картиной ГИЭ, чаще развивался детский церебральный паралич [17–20].

Одной из наиболее тяжелых и частых форм поражения головного мозга гипоксически-ишемического генеза является перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ). Частота ПВЛ в группе выживших недоношенных новорожденных составляет 4,8–7,7% в зависимости от метода визуализации [18–23].

Неврологические последствия ПВЛ обусловлены формированием фокального коагуляционного некроза перивентрикулярного белого вещества, объективным признаком которого является формирование кист в зонах ишемического некроза. Однако наличие их не всегда обуславливает тяжелые неврологические нарушения. Прогноз зависит от распространенности кистозной дегенерации, но наличие кист повышает риск развития тяжелых двигательных нарушений, задержки умственного развития разной степени, зрительных и слуховых нарушений, формирования микроцефалии [18–23].

В последнее время в практике неонатологии достаточно широко используется маркер повреждения нервной ткани — специфичный белок астроцитарной глии S100 β .

S100 β экспрессируется и секретируется в основном астроцитами и клетками микроглии, он участвует в трансдукции сигнала, в регуляции энергетического метаболизма клеток ЦНС, а также модулирует пролиферацию и дифференцировку нейронов и глии, определяет ряд иммунологических функций ЦНС. Секретируемый белок S100 β в нормальной концентрации оказывает нейротропное действие, напротив, при повышении его концентрации — обладает нейродегенеративным или проапоптотическим эффектом [19–36].

Повышенная концентрация данного маркера регистрируется при повреждении нервной ткани любого генеза, при травмах, ишемических и геморрагических инсультах, ГИЭ, внутрижелудочковых кровоизлияниях (ВЖК).

Динамика его концентрации при тяжелых поражениях ЦНС у новорожденных позволяет прогнозировать исход заболевания и корректировать терапию. Он используется как маркер прогноза развития ВЖК и оценки их тяжести. Однако эти исследования касаются только первых 7 дней жизни пациентов [24–32].

С другой стороны, этот же маркер рассматривают в качестве перспективного маркера септического процесса. Повышение маркера выявлено у пациентов с тяжелым сепсисом, на фоне положительной гемокультуры у детей с сепсисом и септической энцефалопатией. Предложен способ ранней диагностики сепсиса. Однако в литературе до сих пор остается спорным вопрос о корреляции тяжести септической энцефалопатии с уровнем S100 β [30–33].

Таблица 1

Динамика биомаркеров PCT и S100 β в группе больных с исходно низким уровнем прокальцитонина (PCT) медиана и интерквартильные размахи (25%–73%)

Гестационный возраст	PCT нг/мл		S100 β мкг/л	
	обследование при поступлении	повторное обследование	обследование при поступлении	повторное обследование
27–30 недель ($n=6$)	0,136 (0,12–0,191)	0,198 (0,1–0,27)	0,295(0,24–0,35)*	0,197(0,123–0,3)
37–40 недель ($n=4$)	0,157 (0,155–0,181)	—	0,106 (0,1–0,128)*	—

Примечание. * — статистически значимые различия признака в подгруппах доношенных и недоношенных пациентов, $p<0,05$.

Цель исследования — оценить целесообразность одновременного определения уровня биомаркеров PCT и S100 β в динамике при критических состояниях у новорожденных, нуждающихся в длительной интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения, для оптимизации проводимого лечения.

Материал и методы

В исследование проспективно включались новорожденные в возрасте старше 2 суток, поступающие в отделение реанимации новорожденных из реанимационных отделений и палат интенсивной терапии родильных домов в критическом состоянии, с дыхательной недостаточностью, требовавшей проведения ИВЛ на фоне врожденной пневмонии, неонатального сепсиса, аспирационного синдрома и/или гипоксико-ишемической энцефалопатии (ГИЭ). Таким образом, за период с 2010 по 2012 гг. в исследование последовательно включены 69 новорожденных в критическом состоянии. Гестационный возраст больных в среднем составил 35 (31–39) недель, 37 пациентов были доношенными и 32 недоношенными.

В исследование не включались пациенты на самостоятельном дыхании, больные с высоким риском летального исхода в течение суток с момента поступления (терминальное состояние), а также дети с множественными пороками развития, несовместимыми с жизнью.

В отделении реанимации новорожденных всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, по показаниям включавшее рентгенологическое исследование органов грудной полости, брюшной полости, нейросонографию и др. Производился отбор клинического материала для микробиологического исследования (кровь на стерильность, аспират из трахеи, моча и др. по показаниям).

Дополнительно в соответствии с протоколом данного исследования всем больным в первый день госпитализации в отделение одномоментно определяли в сыворотке крови уровень прокальцитонина (PCT) (норма до 0,25 нг/мл) и белка S100 β (норма 0,1 мкг/л). Эти исследования проведены на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 2010 с применением стандартных наборов для исследования и контрольных материалов (Elecsys BRAHMS PCT и Elecsys S100 β , соответственно).

На 3–4е сутки с момента поступления при отсутствии явной положительной динамики у детей, включенных в исследование, проводили повторное исследование маркеров для решения вопроса о показаниях к коррекции антимикробной терапии. Четыре ребенка с исходно нормальными значениями маркеров по клиническому состоянию не нуждались в повторном обследовании.

Формирование групп пациентов производили в зависимости от исходного уровня PCT: нормальный уровень маркера (до 0,25 нг/мл) — 1 группа; умеренное повышение (до 2 нг/мл) — 2 группа; высокий уровень (> 2 нг/мл) — 3 группа.

Группы характеризовались различной степенью выраженности инфекционно-воспалительного процесса бактериальной этиологии у новорожденных в критическом состоянии, оцененной с использованием объективного маркера.

В каждой группе анализ проведен в подгруппах доношенных и недоношенных пациентов с учетом физиологических особенностей.

Статистическая обработка результатов. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, минимального и максимального значения. При обработке данных был использован непараметрический критерий знаков. Значение $p<0,05$ считали статистически значимым. Для проведения корреляционного анализа использован метод Спирмена, для бинарных признаков — метод Кендалла. При статистической обработке данных был использован пакет SPSS12.0 (SPSSInc., Chicago, Ill, USA).

Результаты и обсуждение

При первичном обследовании на этапе поступления в реанимационное отделение уровень PCT у детей был различным и колебался от нормальных значений до высоких цифр (max 72 нг/мл). Среднее значение PCT у больных было в 4 раза выше нормальных значений и составило 1,03 (0,36–3,92) нг/мл (норма до 0,25 нг/мл). Концентрация белка S100 β так же была повышена и составила 0,339 (0,234–0,481) мкг/л (норма до 0,1 мкг/л).

Анализ 1 группы больных. В первую группу включены 10 (14%) больных, у которых уровень PCT при первичном обследовании на этапе поступления был в пределах нормы (0–0,25 нг/мл) (табл. 1).

У доношенных пациентов ($n=4$) этой группы не были выявлены признаки инфекционно-воспалительных процессов, а их поступление в реанимационное отделение связано с развитием дыхательной недостаточности на фоне респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных.

Недоношенные новорожденные, вошедшие в эту группу ($n=6$), имели клинические признаки инфекционно-воспалительных процессов. На фоне нормального уровня PCT, у детей были диагностированы пневмонии, флебиты, энтероколиты, а также их сочетания. Нормальный уровень маркера в данных случаях отражал адекватность проводимой антибактериальной терапии на момент поступления в реанимационное отделение.

У новорожденных в критическом состоянии с низким уровнем прокальцитонина маркер S100 β оказался достоверно ($p<0,05$) более высоким у недоношенных пациентов. При повторном исследовании уровень маркера оставался повышенным на фоне нормального уровня PCT. Поскольку у данных пациентов не было клинических данных о прогрессировании бактериальных процессов, сохраняющийся повышенный уровень S100 β мог указывать на возможный риск формирова-

Таблица 2

Динамика биомаркеров РСТ и S100 β в группе больных с умеренным повышением уровня прокальцитонина (РСТ) – не более 2 нг/мл медиана и интерквартильные размахи (25%–73%)

Гестационный возраст	РСТ нг/мл		S100 β мкг/л	
	обследование при поступлении	повторное обследование	обследование при поступлении	повторное обследование
28–36 недель ($n=15$)	0,66 (0,4–0,83)	0,36 (0,32–0,49)*	0,38 (0,27–0,43)	0,438 (0,28–0,64)*
37–40 недель ($n=14$)	0,55 (0,34–1,03)	0,32 (0,2–0,37)*	0,258 (0,22–0,43)	0,22 (0,1–0,38)

Примечание. * — достоверные различия результатов первичного и повторного обследования в подгруппах, $p<0,05$.

Таблица 3

Число больных с признаками и последствиями перинатального поражения ЦНС у пациентов с умеренным повышением прокальцитонина (РСТ), $n=29$

Признаки поражения ЦНС	Гестационный возраст	
	28–36 недель ($n=15$)	37–40 недель ($n=14$)
На момент поступления		
Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия I стадии	0	4
Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия II стадии	12*	2
Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия III стадии	3	1
ВЖК	9*	3
Неонатальные судороги	11*	4
Отек головного мозга	2	1
На момент выписки из стационара		
ПВЛ	5	0
Синдром двигательных нарушений	5	1
Синдром мышечной дистонии	5	4

Примечание. * — достоверные различия между подгруппами по признаку, $p<0,05$.

ния остаточных явлений перенесенной гипоксии, особенно у пациентов с клиническими признаками ГИЭ, судорожным синдромом и ВЖК.

Близкий к нормальным значениям уровень S100 β у доношенных пациентов в сочетании с нормальным уровнем РСТ при поступлении ассоциирован с более быстрым улучшением клинического состояния. Об этом свидетельствует тот факт, что перевод доношенных пациентов в отделение патологии новорожденных был возможен в достоверно более короткие сроки — на 6-е (5–8) сутки, а недоношенных только на 16 (14–19) ($p<0,05$). У доношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) без клинических признаков инфекции и ГИЭ, уровни маркеров РСТ и S100 β , как правило, находились в пределах нормальных значений, и поэтому повторное определение маркеров не требовалось.

Анализ 2 группы больных. В эту группу вошли 29 (42%) больных, при первичном обследовании которых выявлен повышенный уровень прокальцитонина, но не более 2 нг/мл, что характерно для очагового инфекционного процесса и умеренного риска развития сепсиса (табл. 2).

В подгруппе пациентов с гестационным возрастом более 36 недель среди инфекционно-воспалительных процессов наиболее часто диагностированы пневмонии — 9, флебиты пупочной вены на фоне омфалита — 5, неспецифический энтероколит (НЭК) — 2, нейроинфекция — 2 случая.

Клинически и при инструментальном обследовании в подгруппе недоношенных детей также были диа-

гностированы очаговые инфекционно-воспалительные процессы, среди которых преобладали инфильтративные изменения в легких, связанные с реализацией внутриутробной инфекции или развившиеся на фоне аспирации ($n=8$), энтероколита различной стадии ($n=6$), инфекции ЦНС ($n=1$), омфалит ($n=3$).

В обеих подгруппах на фоне проводимого лечения при повторном обследовании снижение уровня РСТ было достоверным, что свидетельствует о проведении адекватной антибактериальной терапии (табл. 2).

Признаки перинатального поражения ЦНС у доношенных пациентов были диагностированы только в половине случаев и были представлены гипоксическо-ишемической энцефалопатией легкой и средней тяжести. В подгруппе недоношенных пациентов ГИЭ средней и тяжелой степени диагностирована во всех наблюдениях. Помимо этого, в подгруппе недоношенных пациентов достоверно чаще диагностировали геморрагические церебральные повреждения (ВЖК), возникающие в перинатальный период, а также неонатальные судороги (табл. 3).

Обращает на себя внимание тот факт, что уровень S100 β при повторном обследовании в подгруппе недоношенных пациентов нарастал на фоне достоверного снижения уровня РСТ, что, скорее всего, связано с последствиями перенесенной гипоксии. Кроме того, именно среди недоношенных детей данной подгруппы к моменту выписки из стационара в пяти случаях была диагностирована перивентрикулярная лейкомаляция, а также синдромы двигательных нарушений и мышечной дистонии.

Таблица 4

Динамика биомаркеров в группе больных с исходно высоким уровнем прокальцитонина — более 2 нг/мл
медиана и интерквартильные размахи (25%–73%)

Гестационный возраст	PCT нг/мл		S100β мкг/л	
	обследование при поступлении	повторное обследование	обследование при поступлении	повторное обследование
28–36 недель (n=19)	8,4(4,2–22,6)	0,7 (0,27–1,35)*	0,433 (0,336–0,672)	0,372 (0,324–0,433)
37–40 недель (n=11)	9,7 (3,03–32,62)	3,3 (0,26–11,1)*	0,335 (0,32–0,48)	0,265 (0,139–0,226)*

Примечание. * — достоверные различия результатов первичного и повторного обследования в подгруппах, $p < 0,05$.

Таблица 5

Число больных с признаками и последствиями перинатального поражения ЦНС
у больных с пневмонией и сепсисом, n=29

Признаки поражения ЦНС	Гестационный возраст	
	28–36 недель (n=15)	37–40 недель (n=14)
Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия II стадии	16*	3
Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия III стадии	3	1
ВЖК	12	0
Судорожный синдром*	11*	2
ПВЛ	6	0
Синдром двигательных нарушений	7	0
Синдром мышечной дистонии	11	0

Примечание. * — достоверные различия признака между сравниваемыми подгруппами, $p < 0,05$.

Напротив, в подгруппе доношенных детей на фоне проводимой терапии маркер S100β снижался, вплоть до нормальных значений (в 2 случаях) (табл. 2), в этой подгруппе к моменту выписки из стационара не зарегистрировано ни одного случая формирования ПВЛ, в 2 раза реже регистрировались синдромы двигательных нарушений и мышечной дистонии (табл. 3).

Анализ 3 группы больных. В третью группу включены 30 (43%) детей, у которых при первичном обследовании уровень прокальцитонина был высоким (более 2 нг/мл), при этом у 8 больных PCT был > 10 нг/мл, что свидетельствовало о системном инфекционно-воспалительном процессе уже на момент поступления. В этой группе нами также зарегистрированы наиболее высокие значения белка S100β, в среднем составившие 0,37 (0,31–0,93) мкг/л.

В подгруппу недоношенных вошли 19 больных, доношенных — 11. У 14 недоношенных детей по данным рентгенологического исследования легких была диагностирована двусторонняя пневмония с нечеткими очагами инфильтрации в связи с отеком интерстициальной ткани, в 6 случаях отмечены ателектазы верхних долей легких, у 3 детей диагностирован пневмоторакс.

В третьей группе в 10 наблюдениях диагностированы клинические проявления первой стадии некротического энтероколита (НЭК), у 4 пациентов выявлен переход во вторую стадию клинических проявлений. Флебиты пупочной вены на фоне омфалита диагностированы в 7 наблюдениях, омфалиты у 4 детей. При первичном клиническом осмотре подозрение на нейроинфекцию возникло у 6 пациентов, впоследствии подтвердившееся только в 3 случаях. При поступлении, по клиническим признакам у 8 пациентов был поставлен диагноз генерализованной инфекции, сопровождающейся выраженной интоксикацией и признаками полиорганной недостаточности.

У доношенных новорожденных третьей группы инфекционно-воспалительный процесс проявлялся в основном пневмониями, развивающимися на фоне тяжелого аспирационного синдрома, в 3 случаях диагностирован неонатальный сепсис.

Важно отметить, что адекватность проводимой антибактериальной терапии подтверждалась как минимум трехкратным снижением уровня PCT, что было выявлено при повторном обследовании пациентов как в подгруппе доношенных, так и недоношенных детей (табл. 4).

Среди доношенных детей признаки перинатального поражения ЦНС, представленные гипоксическо-ишемической энцефалопатией средней тяжести, проявлялись только в 4 случаях, а к моменту выписки из стационара клинических признаков перенесенной гипоксии не было.

Среди недоношенных детей ГИЭ средней и тяжелой степени тяжести была диагностирована во всех наблюдениях, кроме того у большинства больных выявлены ВЖК различной степени, неонатальные судороги и др. В двух случаях была диагностирована окклюзионная гидроцефалия (табл. 5).

В динамике у 6 недоношенных детей выявлена перивентрикулярная лейкомаляция. У подавляющего большинства больных третьей группы при выписке из стационара был диагностирован синдром двигательных нарушений и/или мышечной дистонии (табл. 5).

У доношенных детей этой группы при повторном обследовании динамика исходно повышенного уровня S100β совпадала с динамикой PCT, снижение обоих маркеров было достоверно. У недоношенных детей, в клинической картине которых имели место одновременно и выраженные перинатальные поражения и инфекционно-воспалительные процессы, при повторном обследовании снижение уровня PCT было достоверно, а снижение S100β прослеживалось в виде тенденции (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют об особенностях интерпретации показателей биомаркеров в зависимости от того, является ли ребенок доношенным. Так, у доношенных пациентов без перинатальных поражений ЦНС исходно повышенный уровень S100 β ассоциирован с выраженным инфекционно-воспалительным процессом. Доказательством вышесказанному является тот факт, что на фоне проведения адекватной антибактериальной терапии (при повторном исследовании) достоверно снижается уровень и S100 β , и PCT. Другими словами, у доношенных новорожденных среди которых не было пациентов с тяжелыми перинатальными поражениями ЦНС, исходно высокие уровни биомаркеров однонаправленно и достоверно снижались на фоне проводимого лечения, что преимущественно отражало адекватность антибиотикотерапии. Таким образом, повышение S100 β у таких больных было обусловлено именно тяжестью инфекционного процесса.

В то же время, у недоношенных детей исходно повышенный уровень S100 β чаще связан с перинатальными поражениями ЦНС, поэтому, даже на фоне выраженного инфекционно-воспалительного процесса, при повторном обследовании регистрируется снижение только PCT при сохранении повышенного уровня S100 β .

Проведенное исследование показало, что у новорожденных в критических состояниях, в большинстве случаев регистрируется повышение концентрации обоих маркеров (S100 β и прокальцитонина). Статистическая обработка данных выявила наличие достоверной корреляционной взаимосвязи между исследуемыми маркерами ($r=0,47$, $p<0,05$). Повышение уровня S100 β , выявлено не только у больных с травматическим, гипоксическим и геморрагическим поражением ЦНС, но и при тяжелых септических процессах, особенно сопровождающихся клиническими признаками энцефалопатии. Таким образом, маркер S100 β у новорожденных отражает поражение нервной ткани вне зависимости от этиологии действующего агента.

В результате проведенного исследования доказана прямая связь маркера S100 β с наличием судорожного синдрома (коэффициент Кендалла 0,36, $p<0,05$). Так, в 34-х наблюдениях, где были зарегистрированы неонатальные судороги, уровень белка составил 0,43 (0,342–0,597) мкг/л, а при отсутствии данного симптома — 0,247 (0,199–0,325) мкг/л ($p<0,05$). Также прослеживалась слабая взаимосвязь с тяжестью ГИЭ (коэффициент Кендалла 0,35, $p<0,05$). Таким образом, маркер S100 β дает дополнительную информацию клиницистам о тяжести постгипоксических изменений нервной ткани у новорожденных.

Как было показано, наиболее высокие уровни белка S100 β в сыворотке крови регистрировались у недоношенных детей с тяжелыми инфекционно-воспалитель-

ными процессами. Данная подгруппа включила наиболее тяжелые случаи перинатального поражения ЦНС. При этом на фоне проводимого лечения достоверное снижение было зарегистрировано только для PCT, что клинически подтверждалось эффективностью проводимой антибактериальной терапии, тогда как динамика S100 β была разнонаправленной. Повышение S100 β в динамике на фоне проводимой терапии при снижении PCT при последующем анализе было ассоциировано с формированием ПВЛ. Формирование ПВЛ в свою очередь повышает риск неблагоприятных неврологических исходов. Важно подчеркнуть, что лабораторные данные о высоких уровнях маркеров клиницистами были получены раньше, чем результаты инструментальных методов исследований о наличии кистозных изменений. Таким образом, динамическое исследование маркеров S100 β и PCT у новорожденных может иметь прогностическое значение уже в ранние сроки.

Заключение

Результаты исследования подтвердили, что повышенный уровень S100 β в сыворотке крови новорожденных детей является маркером повреждения нервной ткани различной этиологии, связанного как с инфекционным процессом, так и с перенесенной гипоксией, ВЖК и др. Целесообразно одновременное определение маркеров в динамике, так как у новорожденных с тяжелым инфекционным процессом S100 β наряду с PCT отражает эффективность проводимой антибактериальной терапии, а при наличии перинатального поражения ЦНС S100 β является информативным для оценки прогноза течения заболевания, опережая результаты инструментальных исследований.

Таким образом, для оптимизации лечения новорожденных высокого риска, нуждающихся в длительной интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения, целесообразно в комплекс клинико-лабораторного мониторинга ввести биомаркеры PCT и S100 β . Улучшению результатов лечения новорожденных, находящихся в критическом состоянии, будет способствовать адекватная терапия, эффективность которой может быть объективно оценена по динамике тандема PCT и S100 β .

Исследование выполнено на средства гранта Минобрнауки России ГК № 16.512.11.2071 от 16 февраля 2011 г. «Разработка методики неонатального скрининга с применением современных методов обследования с целью персонализации терапии», в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007–2013 гг.»

Литература

1. Black R.E., Cousens S., Johnson H.L., Lawn J.E., Rudan I., Bassani D.G., Jha P., Campbell H., Walker C.F., Cibulskis R., Eisele T., Liu L., Mathers C.; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010; 375 (9730): 1969–1987.
2. Blencowe H., Cousens S., Mullany L.C., Lee A.C., Kerber K., Wall S., Darmstadt G.L., Lawn J.E. Clean birth and postnatal care practices to reduce neonatal deaths from sepsis and tetanus: a systematic review and Delphi estimation of mortality effect. *BMC Public Health*. 2011; 11 (Suppl 3): S11.
3. Rosenberg R.E., Ahmed A.S., Saha S.K., Chowdhury M.A., Ahmed S., Law P.A., Black R.E., Santosh M., Darmstadt G.L. Nosocomial sepsis risk score

- for preterm infants in low-resource settings. *J. Trop. Pediatr.* 2010; 56 (2): 82–89.
4. Bartels D.B., Schwab F., Geffers C., Poets C.F., Gastmeier P. Nosocomial infection in small for gestational age newborns with birth weight <1500 g: a multicentre analysis. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92 (6): F449–F453.
  5. Becerra M.R., Tantaleán J.A., Suárez V.J., Alvarado M.C., Candela J.L., Urcia F.C. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC Pediatr.* 2010; 10: 66.
  6. Stocker M., Hop W.C., van Rossum A.M. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPinS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: A multi-centre randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. *BMC Pediatr.* 2010; 10: 89.
  7. Jacquot A., Labaune J.M., Baum T.P., Putet G., Picaud J.C. Rapid quantitative procalcitonin measurement to diagnose nosocomial infections in newborn infants. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94 (5): F345–F348.
  8. Клиническое применение прокальцитонина для диагностики и мониторинга сепсиса. Руководство BRAHMS. 2004: 24.
  9. López Sastre J.B., Solís D.P., Serradilla V.R., Colomer B.F., Cotallo G.D., Grupo de Hospitales Castrillo. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatr.* 2007; 7: 9.
  10. Brunkhorst F.M., Heinz U., Forycki Z.F. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (8): 888–889.
  11. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (6): 448–454.
  12. Joram N., Boscher C., Denizot S., Loubersac V., Winer N., Roze J.C., Gras-Le Guen C. Umbilical cord blood procalcitonin and C-reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2006; 91 (1): F65–F66.
  13. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В. Причины острой интернатальной и постнатальной гипоксии у новорожденных. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (6): 17–23.
  14. Медведев М.И., Дегтярева М.Г., Горбунов А.В., Гребенникова О.В., Дуленков А.Б., Воронов В.В. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорожденных: диагностика и принципы восстановительного лечения. *Педиатрия.* 2011; 90 (1): 66–70.
  15. Lai M.C., Yang S.N. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011; 2011: 609813.
  16. Володин Н.Н. Неонатология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 848.
  17. Allen K.A., Brandon D.H. Hypoxic ischemic encephalopathy: pathophysiology and experimental treatments. *Newborn Infant Nurs. Rev.* 2011; 11 (3): 125–133.
  18. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: Руководство для врачей. СПб.: Питер; 2000: 224.
  19. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных. Казань: изд-во Казанского ГУ; 1995: 367.
  20. Martinez-Biarge M., Diez-Sebastian J., Kapellou O., Gindner D., Allsop J.M., Rutherford M.A., Cowan F.M. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology.* 2011; 76 (24): 2055–2061.
  21. Distefano G., Praticò A.D. Actualities on molecular pathogenesis and repairing processes of cerebral damage in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ital. J. Pediatr.* 2010; 36: 63.
  22. Deng W., Pleasure J., Pleasure D. Progress in periventricular leukomalacia. *Arch. Neurol.* 2008; 65 (10): 1291–1295.
  23. Ricardo-Garcell J., Harmony T., Porras-Katz E., Colmenero-Batallán M.J., Barrera-Reséndiz J.E., Fernández-Bouzas A., Cruz-Rivero E. Epileptic encephalopathy in children with risk factors for brain damage. *Epilepsy Res. Treat.* 2012; 2012: 747565.
  24. Thorngren-Jerneck K., Alling C., Herbst A., Amer-Wahlin I., Marsal K. S100 Protein in serum as a prognostic marker for cerebral injury in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr. Res.* 2004; 55 (3): 406–412.
  25. Gazzolo D., Frigiola A., Bashir M., Iskander I., Mufeed H., Aboulgar H., Venturini P., Marras A., Serra G., Frulio R., Michetti F., Petraglia F., Abella R., Florio P. Diagnostic accuracy of S100B urinary testing at birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death. *PLoS One.* 2009; 4 (2): e4298.
  26. Gazzolo D., Bruschetti M., Lituanina M., Serra G., Bonacci W., Michetti F. Increased urinary S100B protein as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants: correlation with the grade of hemorrhage. *Clin. Chem.* 2001; 47 (10): 1836–1838.
  27. Douglas-Escobar M., Weiss M.D. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Front. Neurol.* 2012; 3: 144.
  28. Giuseppe D., Sergio C., Pasqua B., Giovanni L.V., Salvatore C., Frigiola A., Petra H., Maurizio A. Perinatal asphyxia in preterm neonates leads to serum changes in protein S-100 and neuron specific enolase. *Curr. Neurovasc. Res.* 2009; 6 (2): 110–116.
  29. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В., Мельниченко В.А. Воспалительные изменения в плаценте и бактериальная инфекция у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (3): 18–25.
  30. Berger R.P., Adelson P.D., Pierce M.C., Dulani T., Cassidy L.D., Kochanek P.M. Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. *J. Neurosurg.* 2005; 103 (1 Suppl): 61–68.
  31. Spapen H., Nguyen D.N., Troubleyn J., Huyghens L., Schiettecatte J. Drotrecogin alfa (activated) may attenuate severe sepsis-associated encephalopathy in clinical septic shock. *Crit. Care.* 2010; 14 (2): R54.
  32. Белобородова Н.В., Дмитриева И.Б., Черневская Е.А. Диагностическая значимость белка S100B при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (6): 72–76.
  33. Pfister D., Siegemund M., Dell-Kuster S., Smielewski P., Rüegg S., Strebel S.P., Marsch S.C., Pargger H., Steiner L.A. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit. Care.* 2008; 12 (3): R63.
  34. Hamed S.A., Hamed E.A., Abdella M.M. Septic encephalopathy: relationship to serum and cerebrospinal fluid levels of adhesion molecules, lipid peroxides and S-100B protein. *Neuropediatrics.* 2009; 40 (2): 66–72.
  35. Hamed S.A., Hamed E.A., Zakary M.M. Oxidative stress and S-100B protein in children with bacterial meningitis. *BMC Neurol.* 2009; 9: 51.
  36. Аврущенко М. III., Мороз В.В., Острова И.В. Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (4): 69–79.

References

1. Black R.E., Cousens S., Johnson H.L., Lawn J.E., Rudan I., Bassani D.G., Jha P., Campbell H., Walker C.F., Cibulskis R., Eisele T., Liu L., Mathers C.; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet.* 2010; 375 (9730): 1969–1987.
2. Blencowe H., Cousens S., Mullany L.C., Lee A.C., Kerber K., Wall S., Darmstadt G.L., Lawn J.E. Clean birth and postnatal care practices to reduce neonatal deaths from sepsis and tetanus: a systematic review and Delphi estimation of mortality effect. *BMC Public Health.* 2011; 11 (Suppl 3): S11.
3. Rosenberg R.E., Ahmed A.S., Saha S.K., Chowdhury M.A., Ahmed S., Law P.A., Black R.E., Santosham M., Darmstadt G.L. Nosocomial sepsis risk score for preterm infants in low-resource settings. *J. Trop. Pediatr.* 2010; 56 (2): 82–89.
4. Bartels D.B., Schwab F., Geffers C., Poets C.F., Gastmeier P. Nosocomial infection in small for gestational age newborns with birth weight <1500 g: a multicentre analysis. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92 (6): F449–F453.
5. Becerra M.R., Tantaleán J.A., Suárez V.J., Alvarado M.C., Candela J.L., Urcia F.C. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC Pediatr.* 2010; 10: 66.
6. Stocker M., Hop W.C., van Rossum A.M. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPinS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: A multi-centre randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. *BMC Pediatr.* 2010; 10: 89.
7. Jacquot A., Labaune J.M., Baum T.P., Putet G., Picaud J.C. Rapid quantitative procalcitonin measurement to diagnose nosocomial infections in newborn infants. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94 (5): F345–F348.
8. Клиническое применение прокальцитонина для диагностики и мониторинга сепсиса. Руководство BRAHMS. [Clinical use of procalcitonin for the diagnosis and monitoring of sepsis]. BRAHMS manual 2004: 24. [In Russ.]
9. López Sastre J.B., Solís D.P., Serradilla V.R., Colomer B.F., Cotallo G.D.; Grupo de Hospitales Castrillo. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatr.* 2007; 7: 9.
10. Brunkhorst F.M., Heinz U., Forycki Z.F. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (8): 888–889.
11. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (6): 448–454.
12. Joram N., Boscher C., Denizot S., Loubersac V., Winer N., Roze J.C., Gras-Le Guen C. Umbilical cord blood procalcitonin and C-reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2006; 91 (1): F65–F66.
13. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В. Причины острой интернатальной и постнатальной гипоксии у новорожденных. [Causes of acute intranatal and postnatal hypoxia in neonatal infants]. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (6): 17–23. [In Russ.]

14. Medvedev M.I., Degtyareva M.G., Gorbunov A.V., Grebennikov O.V., Dulenkova A.B., Voronov V.V. Posledstviya perinatalnykh gipoksicheski-ishemicheskikh porazhenii golovnogogo mozga u donoshennykh novorozhdennykh: diagnostika i printsipy vosstanovitelnogo lecheniya. [Consequences of perinatal hypoxic-ischemic lesions of the brain in full-term neonates: Diagnosis and principles of medical rehabilitation]. *Pediatrics*. 2011; 90 (1): 66–70. [In Russ.]
15. Lai M.C., Yang S.N. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011; 2011: 609813.
16. Volodin N.N. Neonatologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. [Neonatology: National Guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007: 848. [In Russ.]
17. Allen K.A., Brandon D.H. Hypoxic ischemic encephalopathy: pathophysiology and experimental treatments. *Newborn Infant Nurs. Rev.* 2011; 11 (3): 125–133.
18. Palchik A.B., Shabalov N.P. Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya novorozhdennykh. Rukovodstvo dlya vrachei. [Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Manual for the physician]. Saint Petersburg: Piter; 2000: 224. [In Russ.]
19. Ratner A.Yu. Nevrologiya novorozhdennykh. [Neonatal neurology]. Kazan: Izd-vo Kazanskogo GU; 1995: 367. [In Russ.]
20. Martinez-Biarge M., Diez-Sebastian J., Kapellou O., Gindner D., Allsop J.M., Rutherford M.A., Cowan F.M. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology*. 2011; 76 (24): 2055–2061.
21. Distefano G., Praticò A.D. Actualities on molecular pathogenesis and repairing processes of cerebral damage in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ital. J. Pediatr.* 2010; 36: 63.
22. Deng W., Pleasure J., Pleasure D. Progress in periventricular leukomalacia. *Arch. Neurol.* 2008; 65 (10): 1291–1295.
23. Ricardo-Garcell J., Harmony T., Porras-Kattz E., Colmenero-Batallán M.J., Barrera-Reséndiz J.E., Fernández-Bouzas A., Cruz-Rivero E. Epileptic encephalopathy in children with risk factors for brain damage. *Epilepsy Res. Treat.* 2012; 2012: 747565.
24. Thorngren-Jerneck K., Alling C., Herbst A., Amer-Wahlin I., Marsal K. S100 Protein in serum as a prognostic marker for cerebral injury in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr. Res.* 2004; 55 (3): 406–412.
25. Gazzolo D., Frigiola A., Bashir M., Iskander I., Mufeed H., Aboulgar H., Venturini P., Marras M., Serra G., Frulio R., Michetti F., Petraglia F., Abella R., Florio P. Diagnostic accuracy of S100B urinary testing at birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death. *PLoS One*. 2009; 4 (2): e4298.
26. Gazzolo D., Bruschettini M., Lituania M., Serra G., Bonacci W., Michetti F. Increased urinary S100B protein as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants: correlation with the grade of hemorrhage. *Clin. Chem.* 2001; 47 (10): 1836–1838.
27. Douglas-Escobar M., Weiss M.D. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Front. Neurol.* 2012; 3: 144.
28. Giuseppe D., Sergio C., Pasqua B., Giovanni L.V., Salvatore C., Frigiola A., Petra H., Maurizio A. Perinatal asphyxia in preterm neonates leads to serum changes in protein S-100 and neuron specific enolase. *Curr. Neurovasc. Res.* 2009; 6 (2): 110–116.
29. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V., Alekseyeva S.V., Melnichenko V.A. Vospalitelnye izmeneniya v platsente i bakterialnaya infektsiya u nedonoshennykh novorozhdennykh s dykhatelnoi nedostatochnostyu. [Placental inflammatory changes and bacterial infection in premature neonates with respiratory failure]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (3): 18–25. [In Russ.]
30. Berger R.P., Adelson P.D., Pierce M.C., Dulani T., Cassidy L.D., Kochanek P.M. Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. *J. Neurosurg.* 2005; 103 (1 Suppl): 61–68.
31. Spapen H., Nguyen D.N., Troubleyn J., Huyghens L., Schiettecatte J. Drotrecogin alfa (activated) may attenuate severe sepsis-associated encephalopathy in clinical septic shock. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): R54.
32. Beloborodova N.V., Dmitrieva I.B., Chernetskaya E.A. Diagnosticheskaya znachimost belka S100B pri kriticheskikh sostoyaniyakh. [Diagnostic value of S100B protein in critical conditions]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (6): 72–76. [In Russ.]
33. Pfister D., Siegemund M., Dell-Kuster S., Smielewski P., Rüegg S., Strebel S.P., Marsch S.C., Pargger H., Steiner L.A. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit. Care*. 2008; 12 (3): R63.
34. Hamed S.A., Hamed E.A., Abdella M.M. Septic encephalopathy: relationship to serum and cerebrospinal fluid levels of adhesion molecules, lipid peroxides and S-100B protein. *Neuropediatrics*. 2009; 40 (2): 66–72.
35. Hamed S.A., Hamed E.A., Zakary M.M. Oxidative stress and S-100B protein in children with bacterial meningitis. *BMC Neurol.* 2009; 9: 51.
36. Avrushchenko M.Sh., Moroz V.V., Ostrova I.V. Postreanimatsionnye izmeneniya mozga na urovne neironalnykh populyatsii: zakonomernosti i mekhanizmy. [Postresuscitation changes in the brain at the level of neuronal populations: Patterns and mechanisms]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 69–79. [In Russ.]

Поступила 09.02.13