

МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ

Е. В. Григорьев^{1,2}, Е. А. Каменева¹, Т. Г. Гришанова¹, А. В. Будаев¹, О. А. Дербенева¹

¹ ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава,

² УРАМН НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

Markers of Brain Damage in Severe Concomitant Injury

Ye. V. Grigoryev^{1,2}, Ye. A. Kameneva¹, T. G. Grishanova¹, A. V. Budayev¹, O. A. Derbeneva¹

¹ Kemerovo State Medical Academy, Russian Agency for Health Care

² Research Institute of Integrated Problems of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo

Представлен обзор литературы о механизмах формирования энцефалопатии при тяжелой сочетанной травме без превалирования тяжелой ЧМТ: гемодинамические нарушения, повреждение эндотелия, апоптоз и антиапоптоз. Предложенные маркеры тяжести повреждения головного мозга могут быть использованы в качестве компонентов комплексной диагностики посттравматической энцефалопатии. **Ключевые слова:** сочетанная травма, энцефалопатия, диагностика, маркеры повреждения головного мозга.

The paper presents a review of literature on the mechanisms responsible for the development of encephalopathy, such as hemodynamic disorders, endothelial damage, apoptosis, and antiapoptosis, in severe concomitant injury without a preponderance of severe brain injury (BI). The proposed markers of the severity of brain damage may be used as components of complex diagnosis of posttraumatic encephalopathy. **Key words:** concomitant injury, encephalopathy, diagnosis, markers of brain damage.

Сочетанная травма является основной причиной смерти в возрастной группе от 20 до 60 лет, превышая летальность от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, вместе взятых, в два раза. У пострадавших с сочетанной травмой, сопровождающейся тяжелым шоком, более половины летальных исходов наступают в остром периоде травматической болезни [1–3]. Значимым осложнением сочетанной травмы является развитие посттравматической энцефалопатии, что может определять ухудшение качества жизни после перенесенной травмы [4].

Энцефалопатии, как осложнение травматической болезни, при активном подходе к их диагностике, выявляются не реже, чем в 20% наблюдений пострадавших, перенесших травматический шок. При тяжелой сочетанной травме ведущим патогенетическим звеном развития энцефалопатии является соотношение первичного воздействия факторов травмы и шока и эффектов вторичных повреждающих механизмов (эндотоксемия, системный воспалительный ответ, локальные и генерализованные инфекционные осложнения). Первичные факторы запускают множество патофизиологических механизмов, включая глутамат-индуцированную цитотоксичность, высвобождение провоспалительных цитокинов из клеток микроглии, нейронов и астроцитов, нарушение кортикального кровотока, оксидативный и нитрозативный стресс и, в конечном итоге, клеточную смерть или через апоптоз, или через некроз [5–8].

Одним из ведущих факторов вторичного повреждения мозга является нарушение церебральной гемодинамики, приводящее как к геморрагическим, так и к ишемическим осложнениям [10, 11]. У пострадавших с тяжелыми травмами и отрицательным прогнозом на выживание степень гипоксии такова, что преодолевает все защитные механизмы и непосредственно повреждает клетки головного мозга. Таким образом, уже в пер-

вые сутки после травмы развивается острая энцефалопатия вследствие длительной гипоксии.

Повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при гипоксии доказано многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями. Основным защитным механизмом при шокогенной травме является централизация кровообращения, не действующая непосредственно на церебральный кровоток. Однако централизация кровообращения создает предпосылки для развития вторичной гипоксии за счет увеличения доли анаэробного окисления в условиях энергетического дефицита, что отражается на тяжести течения реперфузионного периода.

Развитие вторичной гипоксии мозга обусловлено также нарушениями кровообращения и дыхания. В патогенезе гипоксии существенную роль играют изменения микроциркуляции и процессов транскапиллярного обмена, поддерживающих метаболический и гемодинамический гомеостаз. Микроциркуляторное русло быстро реагирует на различные факторы внешней и внутренней среды, а изменения в микрососудах оказываются ранними и стойкими. При критических состояниях практически у всех больных развиваются выраженные микроциркуляторные расстройства, возникают волевические нарушения, которые усугубляют вторичное поражение головного мозга и вызывают гибель других систем и органов — синдром полиорганной недостаточности (СПОН). Прогрессирование этого комплекса приводит к недостаточности кровообращения и дыхания, и, следовательно, к развитию соответствующих форм гипоксии.

Длительная гипоксия органов и тканей обуславливает дисфункции клеточных мембран, агрегацию клеток крови в просвете микрососудов, а также стаз и агглютинацию в обменных капиллярах и венолах. Нарушения микроциркуляции, распространенные в пределах всего организма, вызывают повреждение клеток и служат начальным звеном патогенеза полиорганной недостаточности [12]. Механизм постепенного повреждения клеток в зоне ишемии был изучен сравнительно недавно. Поскольку при ишемии, прежде всего, нарушается доставка кислорода, глюкоза начинает расщепляться путем ана-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Григорьев Евгений Валерьевич
E-mail: grigoriev@mail.ru

эробного гликолиза до молочной кислоты и возникает ацидоз. Избыточное высвобождение и недостаточный обратный захват астроцитами возбуждающего медиатора глутамата приводит к тому, что последний начинает оказывать нейротоксическое действие. Вследствие активации глутаматных NMDA-рецепторов в нейронах накапливается кальций. Это приводит к активации протеаз, липаз и других веществ, повреждающих клетку. Кроме того, развивается деполяризация мембран нейронов и возникает распространяющаяся нейрональная депрессия. В результате возрастает потребность нейронов в энергии и накопление глутамата во внеклеточном пространстве. Образуются свободные радикалы кислорода, повреждающие ДНК, белки и жирные кислоты. Повреждение клеток отчасти происходит и по механизму апоптоза.

Гипоксия инициирует запуск целого каскада патологических процессов, развитие которых в течение определенного промежутка времени приводит к гибели нервных клеток. Некоторые из этих процессов становятся причинами быстрого некроза клетки (нарушение ионных соотношений, внутриклеточный отек с последующим лизисом), другие — ведут к усилению апоптоза. К их числу можно отнести активацию фагоцитарных реакций, изменения в системе нейромодуляторов — накопление возбуждающих аминокислот (например, глутаминовой кислоты), активацию свободно-радикальных реакций. Одновременно индуцируется образование эндогенных нейропротекторов (ростовые нейрональные факторы NGF, IGF-1, FGF, CGRP) и формируются восстановительные механизмы [13, 14].

Огромное значение в развитии процессов ишемического повреждения ткани мозга имеет недостаточность трофического обеспечения, уровень которого определяет альтернативный выбор между генетическими программами апоптоза и антиапоптотической защиты, влияет на механизмы некротических и репаративных процессов. Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты ишемии является синтез трофических факторов и рецепторов к ним. При быстрой и активной экспрессии генов, кодирующих нейротрофины (факторы роста), ишемия мозга может длительно не приводить к инфарктным изменениям. В случае же формирования ишемического повреждения высокий уровень трофических факторов обеспечивает регресс неврологического дефицита даже при сохранении морфологического дефекта, вызвавшего его.

В современных представлениях о патогенезе хронической ишемии мозга значимую роль отводят эндотелиальной дисфункции церебральных артерий [15, 16], приводящей в конечном счете к нарушению гематоэнцефалического барьера и запуску нейрониммунной аутоагрессии [17–21]. На ранних стадиях ишемии мозга имеют место иммунопатологические нарушения в виде повышения содержания нейротропных аутоантител. Уже на начальных стадиях ишемии мозга при относительно минимальных клинических и инструментальных симптомах развивается генерализованная аутоиммунизация к структурным компонентам нервной ткани. Степень повреждения вещества мозга прямо коррелирует с выраженностью эндотелиальной дисфункции [22].

В результате гибели клеток мозга образуются нейротрофические факторы (НТФ) — вещества белковой природы, обеспечивающие нормальную жизнедеятельность нейронам и глиальным клеткам [23]. Наиболее изучены нейротрофины, близких друг к другу по структуре: фактор роста нервов (NGF), фактор роста, выделенный из головного мозга (BDNF), и нейротрофин-3 (NT-3), а также NT-6 и NT4/5 (у разных видов просто NT4 или NT5) [24–26]. В развивающемся организме они синтезируются клеткой-мишенью (например, мышечным веретеном), диффундируют по направлению к нейрону, связываются с молекулами рецепторов на его поверхности, что приводит к активному росту аксона. В результате аксон достигает клетки-мишени, устанавливая с ней синаптический контакт. Факторы роста поддерживают жизнь нейронов, которые в их отсутствие не могут существовать.

Среди нейроспецифических белков наиболее изученными в биохимическом и иммунологическом плане являются глиофи-

риллярный кислый протеин (GFAP) — белок глиальных filamentов дифференцированных астроцитов и нейроспецифическая енолаза (NSE) — белок, специфичный для «зрелых» нейронов.

Глиофибрилярный кислый протеин (GFAP) — маркер повреждения ткани головного мозга. Этот нейроспецифический белок является структурным компонентом дифференцированных клеток астроцитарной глии. В свою очередь, глиальные астроциты являются неотъемлемой частью сложной динамической системы, именуемой гемато-энцефалическим барьером (ГЭБ). Известно, что астроциты выполняют функцию клеток-сателлитов по отношению к нейронам. Их основной биологической задачей является создание оптимальной микросреды вокруг конкретного нейрона. Интимная связь астроцитарных глиоцитов, с одной стороны, с церебральными капиллярами, а с другой — с нейронами, позволяет клеткам до определенной степени контролировать интенсивность газообмена, водно-ионный баланс, аминокислотный и энергетический состав околонейронального периваскулярного пространства. Таким образом, нарушение целостности мембран астроцитарных клеток, регистрируемое по наличию повышенных концентраций нейроспецифического глиального фибриллярного кислого белка в сыворотке крови, свидетельствует, с одной стороны, о нарушении целостности ГЭБ, а с другой — является предиктором гибели нейрональных клеток. Динамическое определение концентрации данного белка в крови позволяет оценивать тяжесть повреждения головного мозга при развитии гипоксически-ишемических поражений [27].

Основным маркером повреждения собственно нейронов является нейрон-специфическая енолаза. Нейроспецифическая енолаза (NSE) — внутриклеточный фермент центральной нервной системы, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения (нейронах головного мозга и периферической нервной ткани). Является нейроспецифическим маркером. NSE — это единственно известный в настоящее время общий маркер всех дифференцированных нейронов. При заболеваниях, сопряженных с непосредственным вовлечением нервной ткани в патологический процесс, качественные и количественные определения этого белка в спинномозговой жидкости или сыворотке крови дают ценную информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях общей целостности гематоэнцефалического барьера. Также NSE характеризует степень постишемического повреждения мозга.

Нейроглиальный белок S-100 β (белок связывающий кальций), впервые описанный В. В. Моого в 1965 [28], вырабатывается и выделяется главным образом глиальными клетками и клетками Шванна центральной нервной системы [29–31]. Было установлено, что он является специфическим биохимическим маркером при травматических повреждениях головного мозга [32–35], даже незначительных [36], играющим также важную роль в прогнозировании исхода. Кроме того, повышенный уровень сыворотки S-100 β был также обнаружен при гипоксическом повреждении головного мозга после остановки сердца [37, 38], при хирургических операциях на сердце во время [39] и после аорто-коронарного шунтирования, при инсультах, при субарахноидальном кровоизлиянии [40].

Нейроглиальный белок S-100 является специфическим белком астроцитарной глии, способным связывать кальций. Своё название белок получил благодаря свойству оставаться в растворенном состоянии в насыщенном растворе сульфата аммония. Семейство белков S-100 состоит из 17 тканеспецифических мономеров, два из которых: α и β образуют гомо- и гетеродимеры, присутствующие в высокой концентрации в клетках нервной системы. S-100($\beta\beta$) присутствует в высоких концентрациях в глиальных и шванновских клетках, гетеродимер S-100($\alpha\beta$) находится в глиальных клетках, гомодимер S-100($\alpha\alpha$) — в поперечно-полосатых мышцах, печени и почках. Белок метаболизируется почками, время полураспада составляет 2 часа. Астроглиальные клетки — это наиболее многочисленные клетки в мозговой ткани. Они образуют трехмерную сеть, которая является опорным каркасом для нейронов. Увеличение концентрации S-100($\alpha\beta$) и

S-100($\beta\beta$) в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) и плазме является маркером повреждения головного мозга. При раннем определении содержания S-100 у пациентов с повреждениями мозга концентрация белка отражает степень повреждения мозга.

Некоторые зарубежные авторы [41–45] указывают на то, что характерный анализ кривых показателей S-100 одинаково точны для предсказания смертности в 24, 48, и 72 часа после травмы и самые точные к 84-му часу после травмы. Чувствительность для предсказания смертности более точна при травме головного мозга без множественной травмы, чем при травме головного мозга в сочетании с множественной травмой. Увеличение показателей S-100 может быть надежным маркером повреждения головного мозга у больных при травме головного мозга без множественной травмы через 24 часа после травмы и менее надежно при травме головного мозга в сочетании с множественной травмой. Все пациенты, вне зависимости от исхода, продемонстрировали заметное увеличение S-100 первоначально у всех оставшихся в живых наблюдали нормальный или умеренно увеличенный уровень S-100 в течение первых 48 ч после травмы. Напротив, у всех умерших больных уровень S-100 оставался увеличенным или пониженным и затем увеличивался снова к 48 ч после начального увеличения сразу после травмы.

Было доказано, что белок S-100 β и нейрон-специфическая енолаза (НСЕ) являются надежными маркерами травм головного мозга с различной степенью достоверности результата при травмах головы [46, 47], инсультах, остановках сердца [48] и хирургических операциях по шунтированию [49]. По сравнению с S-100 β , у нейрон-специфической енолазы (НСЕ) отсутствует специфичность, позволяющая оценить повреждение головного мозга при травматическом повреждении головы, но ее использование одинаково достоверно для оценки повреждений и прогнозирования исхода при инсульте [50] или после сердечной реанимации [51]. Исследования показывают, что при тяжелой клинической картине регистрация уровня нейрон-специфической енолазы (НСЕ), а не уровня S-100 β , может предсказать летальный исход [52].

Постановка диагноза главным образом осуществляется на основании использования шкалы комы Глазго [53]. Показатели по данной шкале могут быть хуже вследствие ацидоза, лихорадки или гиперкапнии [54], причем худшие показатели по шкале не всегда будут связаны с летальным исходом для пациента [55, 56]. Полагают, что показатели по шкале комы Глазго остаются неизменными или в пределах нормы длительное время у пациентов, находящихся на седации, что исключает, таким образом, оценку дисфункции мозга и обнаружение структурного повреждения, возникающего в тяжелых случаях [57, 58].

Nguyen с соавт. сравнили использование шкалы комы Глазго с использованием биомаркеров травм головного мозга в качестве способа предсказания исхода при тяжелом клиническом

повреждении и обнаружили, что смертность была связана с уровнями S-100 β , а не с баллами по шкале комы Глазго и не с уровнем НСЕ [59].

M. A. Weigand и др. сообщают, что регистрация уровней НСЕ помогает предсказать летальный исход (девятикратное увеличение риска смерти в течение первых 4-х дней после травмы), но они не релевантны в случае поздней смертности. Таким образом, уровни S-100 β на момент поступления в отделение лучше соотносятся с клинической тяжестью и представляют собой более надежный независимый показатель вероятности выживания пациента, чем баллы шкалы комы Глазго и уровни НСЕ.

Однако появляется все больше подтверждений того, что выделение S-100 β также вызывается другими причинами или даже происходит из тканей, расположенных вне головного мозга. Повышенный уровень S-100 β в сыворотке был обнаружен у пациентов сразу же после получения множественных травм без повреждения головного мозга и также на моделях животных с переломом кости без каких-либо других травм. Наиболее важно, по результатам последних экспериментальных исследований, повышение уровня S-100 β , вызванное геморрагическим шоком и связанное с тяжестью шока.

C. Routsis с соавторами после первоначального наблюдения, повышенного уровня белка S-100 β у пациентов с тяжелой органной недостаточностью, но без травмы головного мозга, выдвинули гипотезу, что гипоксия или любое другое нарушение в снабжении кислородом и/или перфузия тканей могут оказывать влияние на выделение белка S-100 β [60]. Низкий показатель среднего артериального давления, низкий гемоглобин, низкое содержание кислорода в артериальной крови (CaO₂) связаны с высоким уровнем S-100 β . Эти результаты совпадают с результатами последних исследований, демонстрирующими выделение белка S-100 β в отсутствие прямого повреждения тканей мозга.

По некоторым данным зарубежных авторов в ходе проведенных экспериментов на животных после искусственно созданных ишемии печени, почек, геморрагического шока, травм наблюдали увеличения NSE. С клинической точки зрения, как считают авторы, эти результаты указывают, что NSE нельзя считать надежным маркером травмы головного мозга, поскольку системный NSE увеличивается до подобных степеней как с травмой головного мозга, так и без нее.

Клиническая картина и данные традиционных методов исследования не всегда отражают истинную тяжесть состояния, степень поражения ЦНС и дальнейший прогноз развития заболевания. Это обосновывает потребность в поиске новых маркеров ранней и поэтапной диагностики хронической ишемии мозга с целью патогенетически обоснованного вмешательства в патологический процесс, восстановления нормальной деятельности нервной системы и снижения инвалидизирующих последствий.

Литература

1. Сингаевский А. Б., Карнаевич Ю. А., Малых И. Ю. Причины летальных исходов при тяжелой сочетанной травме. Вестн. хирургии им. И. И. Грекова 2002; 2: 62–65.
2. Шах Б. Н. Диагностика и коррекция нарушений гомеостаза у пострадавших с механическими шокогенными повреждениями в остром периоде травматической болезни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2006: 42.
3. Багненко С. Ф., Шах Б. Н., Теплов В. М. Возможности коррекции гипоксических и реперфузионных повреждений у пострадавших с сочетанной шокогенной травмой в остром периоде травматической болезни. В кн.: Тезисы докладов Всероссийской конференции «Реаниматология — наука о критических состояниях». М.; 2006. 11–12.
4. Ганнушкина И. В. Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений мозга. М.: Медицина; 1994.
5. Gentleman S. M., Leclercq P. D., Moyes L. et al. Long-term intracerebral inflammatory response after traumatic brain injury. Forensic. Sci. Int. 2004; 146 (2–3): 97–104.
6. Wang X., Feuerstein G. Z. Role of immune and inflammatory mediators in CNS injury. Drug News Perspect. 2000; 13 (3): 133–140.
7. Andrews P. J., Piper I. R., Dearden N. M., Miller J. D. Secondary insults during intrahospital transport of head injured patients. Lancet 1990; 335 (8685): 327–330.

8. Dorsch N. W., Zuryski Y. A. Post-traumatic vasospasm influences head injury outcome. Can. J. Neurol. Sci. 1993; 10: 28.
9. Шанин В. Ю. Патфизиология критических состояний. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2003. 436.
10. Будаев А. В. Тканевой кровоток головного мозга в постреанимационном периоде у животных, перенесших клиническую смерть. Общая реаниматология 2006; II (5–6): 79–84.
11. Заржецкий Ю. В., Аврущенко М. Ш., Волков А. В. Нейрофизиологические механизмы постреанимационного повреждения мозга. Общая реаниматология 2006; II (5–6): 101–110.
12. Острова И. В., Мороз В. В., Аврущенко М. Ш. Значение иммуногистохимических исследований белков теплового шока семейства HSP 70 для изучения постреанимационных изменений мозга. Общая реаниматология 2007; III (5–6): 91–96.
13. Aguilar L. C., Islas A., Rosique P. et al. Psychometric analysis in children with mental retardation due to perinatal hypoxia treated with fibroblast growth factor (FGF) & showing improvement in mental development. J. Intellect Disabil. Res. 1993; 37 (Pt 6): 507–520.
14. Kubo T. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) can prevent apoptosis of rat cerebellar granule neurons in culture. Brain Res. Dev. Brain Res. 1995; 85 (2): 249–258.
15. Петрищев Н. Н., Беркович О. А., Власов Т. Д. и соавт. Диагностическая ценность циркулирующих эндотелиальных клеток в крови. Клинич. лаб. диагностика 2001; 1: 50–52.

16. *Dimmeler S., Hermann C., Zeiher A. M.* Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis? *Eur. Cytokine Netw.* 1998; 9 (4): 697–698.
17. *Жданов Г. Н., Герасимова М. М.* Оценка роли аутоиммунной воспалительной реакции в патогенезе церебральной ишемии. *Невролог. вестн.* 2003; 35 (3–4): 13–17.
18. *Скворцова В. И., Шерстнёв В. В., Константинова Н. А. и соавт.* Участие аутоиммунных механизмов в развитии ишемического повреждения головного мозга. *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2005; 105 (8): 36–40.
19. *Чехонин В. П., Гурин О. И., Рябухин И. А. и соавт.* Иммуноферментный анализ нейронспецифической енолазы на основе моноклональных антител в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при нервно-психических заболеваниях. *Росс. психиатр. журн.* 2000; 4: 15–19.
20. *Lamers K. J., van Engelen B. G., Gabreels F. J. et al.* Cerebrospinal neuron-specific enolase, S-100 and myelin basic protein in neurological disorders. *Acta Neurol. Scand.* 1995; 92 (3): 247–251.
21. *Missler U., Wiesmann M., Friedrich C., Kaps M.* S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28 (10): 1956–1960.
22. *Шумахер Г. И., Воробьева Е. Н., Нецуняева Е. В. и соавт.* Роль дисфункции эндотелия в запуске иммунопатологических реакций при хронической ишемии головного мозга. *Бюл. Сибирской медицины* 2008; 5: 214–219.
23. *Крижановский Г. Н.* Общая патофизиология нервной системы. М.; 1997. 349.
24. *Гурин О. И.* Клинико-иммунохимическая оценка нарушений функций гемато-энцефалического барьера у недоношенных детей с перинатальными поражениями ЦНС: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1996.
25. *Moore B. W.* A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1965; 19 (6): 739–744.
26. *Zimmer D.B., Cornwall E.H., Landar A., Song W.* The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res. Bull.* 1995; 37 (4): 417–429.
27. *Donato R.* S-100: A multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2001; 33 (7): 637–668.
28. *Heizmann C. W.* Ca²⁺-binding S100 proteins in the central nervous system. *Neurochem. Res.* 1999; 24 (9): 1097–1100.
29. *Petzold A., Green A. J., Keir G. et al.* Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (12): 2705–2710.
30. *Raabe A., Grolms C., Sorge O. et al.* Serum of S-100 protein in severe head injury. *Neurosurgery* 1999; 45 (3): 477–483.
31. *Raabe A., Grolms C., Seifert V.* Serum markers of brain damage and outcome prediction after severe head injury. *Br. J. Neurosurg.* 1999; 13 (1): 56–59.
32. *Ingebrigtsen T., Waterloo K., Jacobsen E. A. et al.* Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioral outcome. *Neurosurgery* 1999; 45 (3): 468–476.
33. *Mussack T., Biberthaler P., Kanz K. G. et al.* Serum S-100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (12): 2669–2674.
34. *Bottiger B. W., Mobes S., Glatzer R. et al.* Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001; 103 (22): 2694–2698.
35. *Mussack T., Biberthaler P., Kanz K. G. et al.* Immediate S100B and neuron-specific enolase plasma measurements or rapid evaluation of primary brain damage in alcoholintoxicated, minor head-injured patients. *Shock* 2002; 18 (5): 395–400.
36. *Ali M. S., Harmer M., Vaughan R.* Serum protein S100 as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* 2000; 85 (2): 287–298.
37. *Wiesmann M., Missler U., Hagenstrom H., Gottmann D.* S-100 protein plasma levels after aneurismal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir. (Wien)* 1997; 139 (12): 1155–1160.
38. *Pelinka L. E., Bahrami S., Szalay L. et al.* Hemorrhagic shock induces an S100B increase associated with shock severity. *Shock* 2003; 19 (5): 422–426.
39. *Pelinka L. E., Szalay L., Jafarmadar M. et al.* Circulating S100B is increased after bilateral femur fracture without brain injury in the rat. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91 (4): 595–597.
40. *Pelinka L. E., Toegel E., Mauritz W., Redl H.* Serum S 100 B: a marker of brain damage in traumatic brain injury with and without multiple trauma. *Shock* 2003; 19 (3): 195–200.
41. *Biberthaler P., Linsenmeier U., Pfeifer K. J. et al.* Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: A prospective multicenter study. *Shock* 2006; 25 (5): 446–453.
42. *Hayakata T., Shiozaki T., Tasaki O. et al.* Changes in CSF S100b and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock* 2004; 22 (2): 102–107.
43. *Marangos P. J., Schmechel D. E.* Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu. Rev. Neurosci.* 1987; 10: 269–295.
44. *Woertgen C., Rothoerl R. D., Holzschuh M. et al.* Comparison of serial S-100 and NSE serum measurements after severe head injury. *Acta Neurochir. (Wien)* 1997; 139 (12): 1161–1165.
45. *Martens P., Raabe A., Johnsson P.* Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1998; 29 (11): 2363–2366.
46. *Georgiadis D., Berger A., Kowatchev E. et al.* Predictive value of S-100beta and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 119 (1): 138–147.
47. *Wunderlich M. T., Ebert A. D., Kratz T. et al.* Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999; 30 (6): 1190–1195.
48. *Rosen H., Sunnerhagen K. S., Herlitz J. et al.* Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2001; 49 (2): 183–191.
49. *Weigand M. A., Volkmann M., Schmidt H. et al.* Neuron-specific enolase as a marker of fatal outcome in patients with severe sepsis and septic shock. *Anesthesiology* 2000; 92 (3): 905–907.
50. *Moreno R., Vincent J. L., Matos R. et al.* The use of the maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care: Results of a prospective, multicenter study. *Intensive Care Med.* 1999; 25 (7): 686–696.
51. *Bleck T. P., Smith M. C., Pierre-Louis S. J. et al.* Neurologic complications of critical medical illness. *Crit. Care Med.* 1993; 21 (1): 98–103.
52. *Eidelman L. A., Putterman D., Putterman C., Sprung C. L.* The spectrum of septic encephalopathy: Definitions, etiologies and mortalities. *JAMA* 1996; 275 (6): 470–473.
53. *Gogos C. A., Lekkou A., Papageorgiou O. et al.* Clinical prognostic markers in patients with severe sepsis: A prospective analysis of 139 consecutive patients. *J. Infect.* 2003; 47 (4): 300–306.
54. *Young G. B.* Septic encephalopathy. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine.* Vincent J. L. (Ed.). New York: Springer; 2002: 748–753.
55. *Marshall J. C., Cook D. J., Christou N. V. et al.* Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1995; 23 (10): 1638–1652.
56. *Nguyen D. N., Spapen H., Su F. et al.* Elevated serum levels of S-100 β protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (7): 1967–1974.
57. *Routsi C., Stamataki E., Nanas S. et al.* Increased levels of serum s100b protein in critically ill patients without brain injury. *Shock* 2006; 26 (1): 20–24.

Поступила 14.01.10