

ДИАГНОСТИКА И МОНИТОРИНГ НЕЙРОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

М. А. Молдованов, В. Е. Клименко, А. В. Полещук, В. Б. Шуматов,
Н. А. Андреева, Д. Н. Кирилин

ГОУ ВПО «Владивостокский Государственный Медицинский Университет» Росздрава,
МУЗ «Городская клиническая больница № 2», Владивосток

Diagnosis and Monitoring of Neuronal Lesion in Severe Brain Injury

M. A. Moldavanov, V. Ye. Klimenko, A. V. Poleshchuk,
V. B. Shumatov, N. A. Andreyeva, D. N. Kirilin

Vladivostok State Medical University,
Vladivostok City Clinical Hospital Two, Vladivostok

Цель исследования — поиск доступного, надежного и простого метода диагностики и мониторинга нейронального повреждения при ТЧМТ. **Материалы и методы.** Проведено обследование 33 пациентов с изолированной ТЧМТ в возрасте 18–55 лет (уровень сознания при поступлении в стационар 6 ± 2 балла по ШКГ), с последующим анализом содержания нейронспецифического протеина S-100B в сыворотке крови. **Результаты и обсуждение.** Концентрация маркера клеточного повреждения значительно повышалась в остром периоде черепно-мозговой травмы. При благоприятном течении патологического процесса уровень S-100B значительно снижался уже на 2-е сутки болезни. При отрицательной динамике концентрация S-100B оставалась практически неизменной или даже повышалась, что свидетельствовало о вторичных реперфузионных повреждениях головного мозга. Показано, что средние значения начального уровня маркера различались в зависимости от вида ЧМТ, диагностированного КТ, причем наибольшие цифры отмечались в группах, где выявлялось значительное повреждение мозговой ткани. **Ключевые слова:** тяжелая черепно-мозговая травма, прогноз, белок S-100B.

Objective: to search for an accessible, valid, and easy-to-use method for the diagnosis and monitoring of a neuronal lesion in severe brain injury (SBI). **Subjects and methods.** Thirty-three patients aged 18–55 years with isolated SBI (the Glasgow coma scores for admission consciousness were 6 ± 2) were examined; the serum content of neuron-specific protein S-100B was further analyzed. **Results and discussion.** The cell damage marker concentration was substantially increased in the acute period of brain injury. When the pathological process followed a favorable course, S-100B was considerably decreased just on day 2 of the disease. When the changes were negative, S-100B concentrations remained virtually unchanged or even increased, which was indicative of secondary brain reperfusion/ischemic lesions. The mean baseline marker level varied with the type of brain injury diagnosed by computed tomography; the highest figures being noted in the groups where significant brain tissue lesion was detected. **Key words:** severe brain injury, prognosis, S-100B protein.

С начала XXI века среди всех повреждений наиболее распространена черепно-мозговая травма (ЧМТ), составляющая 30–35%, а при транспортных катастрофах — до 70% случаев [1–3]. Частота ЧМТ колеблется от 180 до 220 на 100 тыс. населения в год [4]. Свыше 30% пострадавших получают травму в состоянии алкогольного или наркотического опьянения [2]. Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ) сопровождается сдавлением головного мозга внутримозговыми гематомами у 44–47% больных. При изоли-

рованной ЧМТ летальность составляет 39%, а при сочетанной — достигает 68% и выше [1]. Немаловажно и то, что большинство пострадавших с ЧМТ получают травму в возрасте от 20 до 50 лет, то есть в период наибольшей трудоспособности, причем мужчины в 2,5 раза чаще, чем женщины [1, 4].

Алгоритм обследования пациентов с повреждениями головного мозга включает в себя комплекс диагностических мероприятий, позволяющих выставить достаточно точный диагноз. Золотым стандартом диагностики ЧМТ является компьютерная томография головного мозга. Однако, непреложным правилом при обследовании пострадавшего в тяжелом состоянии должно быть параллельное проведение диагностических и реанимационных мероприятий [5].

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Молдованов Михаил Алексеевич
E-mail: mold_mix@pochtamt.ru

Необходимость объективной интегральной оценки тяжести состояния пациента при ТЧМТ не вызывает сомнения. По мнению большинства авторов, шкала комы Глазго (ШКГ) является не только простым способом оценки тяжести состояния больных с ЧМТ, но и прогнозирования госпитальной и ранней летальности у пациентов с ТЧМТ, тогда как АРАСНЕ II и III более точны в прогнозировании позднего летального исхода [5–9].

При обследовании пациентов с подозрением на черепно-мозговую травму значительную сложность представляет наличие алкогольной интоксикации и/или медикаментозной седации, которые могут оказывать влияние на уровень сознания [11]. Это может приводить к занижению суммы баллов по ШКГ и проведению более интенсивного лечения, чем необходимо. С другой стороны, посттравматические повреждения мозга могут проявляться внутримозговыми или внутримозговыми гематомами, отеком мозга. В этом случае тяжесть состояния пациента требует безотлагательной и надежной диагностики для проведения неотложных терапевтических мероприятий или оперативного вмешательства [1, 10].

В некоторых учреждениях применяется мультимодальный нейромониторинг, проводимый посредством измерения внутримозгового давления (ВЧД), прямого артериального давления, центрального перфузионного давления, электроэнцефалографии, оксиметрии оттекающей от мозга крови и других показателей, проведением микродиализа, транскраниальной доплерографии [5, 12, 13].

Электроэнцефалография, как малоинвазивный метод, не эффективна для определения тяжести и прогноза ТЧМТ, а мониторинг ВЧД и микродиализ доступны лишь некоторым клиникам в нашей стране, и сами по себе сопряжены с риском дополнительного повреждения мозговой ткани с образованием внутримозговых гематом и присоединением гнойно-септических осложнений, и, кроме того, для интерпретации результатов требуют КТ, МРТ, МР-спектроскопию, церебральную/югулярную оксиметрию, ангиографию и др. [14].

В связи с высокой инвазивностью, необходимостью наличия дорогостоящего оборудования и расходного материала, а в некоторых случаях относительно малой информативностью, в последнее время предпринимаются попытки поиска и внедрения в клиническую практику биохимических и иммунологических маркеров, по уровню которых было бы возможно оценить тяжесть поражения головного мозга, степень повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), определить прогноз течения травматической болезни головного мозга.

В работе некоторых авторов были продемонстрированы результаты исследования содержания белковых маркеров (альбумина, иммуноглобулина G, α 2-макроглобулина) с различной молекулярной массой в СМЖ, по уровню которых судили о проницаемости ГЭБ и прогнозе пациентов с ТЧМТ [15]. В других работах продемонстрирована прогностическая ценность изменения активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) в плазме крови [16, 17], СМЖ [18] и изменения активности холинэ-

стеразы в оттекающей от мозга крови в сравнении с притекающей [19].

В последнее время в отечественной и зарубежной практике активно используется иммуноферментный анализ, основанный на обнаружении нейронспецифического белка S-100B в сыворотке крови при повреждении ГЭБ и выходе его в системный кровоток, не зависимо от механизма повреждения головного мозга [20–22]. Анализ Elecsys S-100B — это сэндвич-метод, основанный на иммуноферментном анализе, предназначенный для использования на автоматических анализаторах и способный выявлять B-субъединицу S-100 в сыворотке крови. По данным многоцентровых зарубежных исследований, высокая чувствительность (98,8%) и отрицательная прогностическая значимость (99,7%) анализа Elecsys S100B позволяют использовать данный тест как предиктор отрицательного результата КТ у пациентов с подозрением на легкие травматические повреждения головного мозга [20, 23–26].

Белок S-100B — малый димерный протеин (молекулярная масса около 10,5 кД), относящийся к полиморфной семье кальций-связывающих протеинов [27–30]. В настоящее время идентифицировано около 21 различного представителя этого семейства [31]. Первыми были описаны S-100A1 ($\alpha\alpha$) и S-100B ($\beta\beta$), изолированные из мозга крупного рогатого скота как нефракционированная смесь Мооге, получившие название после растворения в 100% растворе сульфата аммония [32].

Изоформы $\alpha\beta$ и $\beta\beta$ в норме находятся в клетках астроглии ЦНС (глиальные и шванновские клетки) [20, 27, 28, 33] и, выделяясь при повреждении и разрушении последних, проникают через разрушенный ГЭБ и определяются в сыворотке крови и ликворе, превышая физиологические значения в десятки раз [25, 29, 33–36]. Элиминация происходит с мочой, а период полувыведения составляет меньше 30 минут [37, 38]. Референтное значение уровня белка S-100B в крови у здоровых лиц, а также *in vitro* при комнатной температуре в течение 24 часов, составляет 0–0,105 мкг/мл и значительно не варьирует от возраста и пола [25, 39].

Являясь специфичным маркером нейротравмы, повышение уровня белка S-100B высоко коррелирует с тяжестью ЧМТ [30, 40], с видом повреждения мозговой ткани, выявляемым на КТ (не эвакуированном объеме, отеке (смещение свыше 0,5 см) и/или очаговых повреждений) [20, 40, 41], с повышением ВЧД свыше 25 мм рт. ст. [42], с тяжестью черепно-мозговой травмы и нейропсихическими дисфункциями [29, 43–46], с оценкой состояния по ШКГ и расширенной ШКГ [23, 24, 29, 40, 47, 48]. При уровнях белка S-100B в пределах нормы вероятность внутримозговых повреждений минимальна [49]. Алкогольная интоксикация не влияет на содержание маркера в сыворотке крови [50].

Сразу после травмы происходит резкое увеличение уровня белка S-100B и потом ежедневное снижение в течение первых часов, поэтому для получения максимума информации пробы необходимо брать как можно быстрее (до 12 часов) [25, 48, 51, 52].

Таблица 1

Распределение пациентов по виду повреждения по данным КТ ($n=33$)

Вид повреждения	Количество больных	Относительная величина, %
Диффузное аксональное повреждение	5	15,2
УГМ, сдавление мозга субдуральной и/или внутримозговой гематомой	13	39,4
УГМ, сдавление мозга эпидуральной гематомой	4	12,1
УГМ, контузионные очаги	11	33,3
Всего	33	100

Таблица 2

Динамика уровня белка S-100В в сыворотке крови пациентов ($M \pm m$)

Группа (n)	Белок S-100В (мкг/мл) на этапах исследования, сутки		
	1-е (до 12 часов)	2-е	7-е
I — выжившие ($n=16$)	0,83±0,256	0,21±0,0359**	0,09±0,002***
II — умершие ($n=17$)	2,79±1,189	0,84±0,247*	0,32±0,123*

Примечание. * — достоверная разница между группами ($p<0,05$); ** — достоверная разница по сравнению с предыдущим периодом в группе ($p<0,05$); *** — достоверная разница по сравнению с предыдущим периодом в группе ($p<0,001$).

Повышение концентрации белка S-100В $> 0,78$ мкг/мл является признаком неблагоприятного прогноза. При уровне маркера $> 0,32$ мкг/мл вероятно тяжелое течение посттравматического периода с грубым неврологическим дефицитом с чувствительностью 93%, специфичностью 72% и отрицательной прогностической значимостью 99% [20, 23, 24].

Цель исследования — поиск доступного, надежно и простого метода диагностики и мониторинга нейронального повреждения при ТЧМТ.

Материалы и методы

Клиническое исследование проводилось на базе отделения реанимации и интенсивной терапии МУЗ ГКБ №2 г. Владивостока.

Был сформирован протокол, определивший критерии отбора больных для исследования и регламентирующий отдельные его этапы. Критерии включения пациентов в исследование: нарушение сознания при поступлении в стационар до уровня комы (6 ± 2 балла по ШКГ), наличие изолированной ТЧМТ (по классификации А. Н. Коновалова, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. 1992), подтвержденной на КТ. Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 55 лет, беременность, сочетанная травма, сопутствующая соматическая патология.

В группу исследования вошли 33 пациента с изолированной ТЧМТ в возрасте 18–55 лет: 51,5% (17 больных) с уровнем сознания при поступлении в стационар кома I, и 48,5% (16 больных) с уровнем сознания кома II. Средний возраст составил — $34,09 \pm 1,89$ года.

Всем пациентам выполнялся полный комплекс обследования, включавший: клиничко-биохимическое, неврологическое, рентгенологическое обследование, компьютерную томографию головного мозга, эхоэнцефалографию, УЗИ, ЭКГ. Люмбальную пункцию, ангиографию и оперативное вмешательство проводили по показаниям. Лечение проводили согласно протоколу интенсивной терапии, составленному с учетом современных рекомендаций [5], принятому в клинике. По видам внутричерепной патологии пациенты распределились следующим образом (табл. 1).

У всех больных проводили забор крови в момент поступления в ОРИТ, но не позднее 12 часов с момента травмы, а также через 24 часа и 7 суток. Уровень S-100В определялся методом электрохемилюминисценции на анализаторе Elecsys 2010

(F.Hoffman-La Roche, Швейцария) с использованием набора Elecsys S100. Верхняя граница нормы определена, как точка разделения (cut point) нормы и патологии, полученная в результате многоцентровых клинических исследований. Диагностически значимым уровнем S-100В было принято значение 0,105 мкг/мл.

По окончании исследования полученные данные были разделены на 2 основные группы: I группа (выжившие) — 16 больных и II группа (умершие) — 17 больных. В группе выживших мужчин 68,75% (11 больных) и женщин 31,25% (5 больных) средний возраст составил — $29,81 \pm 2,55$ лет, в группе умерших мужчин 94% (16 больных) и женщин 6% (1 больная) средний возраст составил — $38,12 \pm 2,7$ лет.

Все числовые величины, полученные при исследовании, обработаны при помощи методов математической статистики и представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка средней, p — статистические различия.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов в первые 12 часов с момента травмы начальный уровень белка S-100В превышал нормальные значения в среднем в 22 раза, причем в группе выживших пациентов этот показатель был ниже в 3,3 раза по сравнению с группой умерших. В дальнейшем в процессе лечения уровень маркера изменялся на 2-е и 7-е сутки, однако эти изменения носили не одинаковый характер и зависели от исхода (табл. 2).

Как видно из представленной таблицы в группе выживших пациентов определялось значительное снижение уровня маркера нейронального повреждения: на 2-е сутки в 4 раза по сравнению с первыми, и на 7-е сутки — в 2,3 раза по сравнению со вторыми сутками. Все вышеуказанные изменения носили достоверный характер ($p<0,05$). В группе умерших пациентов так же отмечалось снижение уровня белка S-100В на 2-е и 7-е сутки, однако эти изменения были менее выражены и носили недостоверный характер ($p>0,05$).

При сравнении обеих групп отмечалось, что различие между уровнями маркера в первые сутки носило недостоверный характер. Однако, уже на вторые сутки

Динамика изменений уровня S-100 в зависимости от вида повреждения головного мозга по данным КТ ($M \pm m$)

Группа (n)	Белок S-100В (мкг/мл) на этапах исследования, сутки		
	1-е (до 12 часов)	2-е	7-е
ДАП (n=5)	0,68±0,02	0,32±0,035*	0,17±0,08*,**
УГМ, сдавление мозга субдуральной и/или внутримозговой гематомой (n=13)	2,56±1,76	0,61±0,2	0,23±0,11*
УГМ, сдавление мозга эпидуральной гематомой (n=4)	0,32±0,08	0,24±0,1	0,08±0,07*
УГМ, контузионные очаги (n=11)	3,96±3,56	0,41±0,2	0,21±0,2

Примечание. * — достоверная разница по сравнению с первыми сутками ($p < 0,05$); ** — достоверная разница по сравнению с предыдущим периодом в группе ($p < 0,05$).

уровень белка нейронального повреждения в группе выживших был достоверно в 4 раза ниже по сравнению с группой умерших пациентов ($p < 0,05$), что имело большее прогностическое значение исхода ТЧМТ, нежели начальный уровень маркера. На 7-е сутки уровень S-100В в группе выживших пациентов был в 3,5 раза ниже, чем в группе умерших и находился в интервале референтных значений ($p < 0,001$).

При оценке карт пациентов, включенных в исследование, были выявлены следующие различия между группами. Развитие рецидивов внутричерепных гематом, потребовавших дополнительного оперативного вмешательства в остром периоде ТЧМТ в группе умерших было выявлено у 6-и пациентов (35,3%), в группе выживших подобное течение травматической болезни было выявлено у 3-х (18,75%) пациентов.

Оценивая потребность в вазопрессорах для стабилизации гемодинамики и/или увеличения перфузионного давления, в течение первых 7-и суток с момента поступления, были получены следующие данные: в группе умерших потребность в вазопрессорах была в 2 раза выше по сравнению с группой выживших и составила 70,6 и 37,5%, соответственно.

Как видно из представленной табл. 3 начальный уровень маркера различался в зависимости от вида ТЧМТ: наибольшие значения определялись в группах, где происходило значительное повреждение мозговой ткани. Так, в группе пациентов с контузионными очагами уровень S-100В в 1-е сутки превышал нормальные значения в среднем в 39 раз, однако на 2-е и 7-е сутки отмечалось резкое снижение значений, превышающих нормальные показатели в 4 и 2 раза, соответственно, однако эти изменения носили недостоверный характер. В группе пациентов со сдавлением мозга субдуральной и/или внутримозговой гематомой отмечалась динамика, сходная с предыдущей группой, снижение уровня на 7-е сутки бы-

ли достоверны. В группе пациентов с ДАП начальный уровень маркера превышал нормальные значения в 7 раз, с последующим достоверным снижением на 2-е и 7-е сутки в 2 раза и в 4 раза, соответственно. Наименьшее значение первичного подъема белка S-100В в 1-е сутки после ТЧМТ было отмечено в группе пациентов со сдавлением мозга эпидуральной гематомой и превышало норму в 3 раза, с последующим достоверным снижением показателя вплоть до нормальных значений на 7-е сутки.

Выводы

1. После травмы головного мозга происходит значительное повышение уровня белка S-100В, который обнаруживается в течение продолжительного времени после травмы.

2. Подъем уровня белка S-100В, а так же динамика дальнейшего снижения зависят не только от вида повреждения головного мозга, диагностированного при компьютерной томографии, но и от объема мозговой ткани, вовлеченной в патологический процесс.

3. С целью прогнозирования исхода ТЧМТ необходимо определять сывороточный уровень белка S-100В в 1-е (не позднее 12 часов с момента травмы) и 2-е сутки.

4. В случае благоприятного исхода черепно-мозговой травмы тенденция к значительному снижению концентрации белка S-100В в сыворотке крови наглядно прослеживается уже на вторые сутки болезни.

5. При отрицательной динамике течения черепно-мозговой травмы уровень белка S-100В незначительно снижается, остается неизменным или даже повышается. Такие волнообразные изменения свидетельствуют о продолжающемся патологическом процессе в головном мозге и возникновении вторичных реперфузионных повреждений.

Литература

1. Назаров И. П. Тяжелая черепно-мозговая травма как экстремальное состояние организма. Вестн. интенс. терапии 2000; 3: 14–18.
2. Братищев И. В., Бузов Н. Е., Каверина К. П. Оценка тяжести состояния и принципы коррекции при внутрибольничной транспортировке больных с черепно-мозговой травмой. Вестн. интенс. терапии 2003; 3: 36–39.
3. Валеев Е. К., Ибатуллин И. А., Иванов В. С., Иванова О. Г. Клинико-морфологические параллели сосудистых реакций при тяжелой черепно-мозговой травме. Казанский мед. журнал 1993; LXIV (2): 111–114.

4. Крылов В., Лебедев В. Черепно-мозговая травма. Врач 2000; 11: 13–18.
5. Потапов А. А., Крылов В. В., Лихтерман Л. Б. и соавт. Современные рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой. Журн. Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко 2006; 1: 3-8.
6. Гельфанд Б. Р., Ярошецкий А. И., Проценко Д. Н., Романовский Ю. Я. Интегральные системы оценки тяжести состояния больных при политравме. Вестн. интенс. терапии 2004; 1: 1–10.
7. Болотников Д. В., Арзуманян В. М., Бабаков А. С., Еремеева Л. Ф. Сравнительный анализ шкал оценки тяжести состояния АРАСНЕ III, АРАСНЕ II, SAPS II и шкалы ком Глазго у нейроанестезируемых больных. Вестн. интенс. терапии 2004; 5: 217–225.

8. Болотников Д. В., Заболотских И. Б. Дифференцированная интенсивная терапия острого периода черепно-мозговой травмы. Вестн. интенс. терапии 2004; 5: 219–225.
9. Стороженко И. Н., Вахницкая В. В. Догоспитальный этап оказания помощи больным и пострадавшим с острой нейрохирургической патологией. Анестезиология и реаниматология 2001; 3: 44–46.
10. Taheri P. A., Karamanoukain H., Gibbons K. et al. Can patients with minor head injuries be safely discharged home? Arch. Surg. 1993; 128 (3): 289–292.
11. Лебедев В. В., Крылов В. В., Мартыненко А. В., Халчевский В. М. Проблемы КТ-классификации ушибов головного мозга. Вестн. рентгенологии и радиологии 2003. 6: 33–37.
12. Мартыненко В. Я., Чурляев Ю. А., Денисов Э. Н. и соавт. Состояние церебрального перфузионного давления и церебральной оксигенации в остром периоде черепно-мозговой травмы. Анестезиология и реаниматология 2001; 6: 29–30.
13. Семенович В. Б. Расстройство кровообращения в перифокальной зоне очаговых поражений головного мозга у нейрохирургических больных. Клин. мед. патофизиол. 1996; 2: 21–30.
14. Сафин А. М., Мадорский С. В., Парфенов А. Л., Ошоров А. В. Нарушение мозгового кровотока при черепно-мозговой травме различной степени тяжести по данным транскраниальной доплерографии. Журн. Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко 2007; 2: 16–21.
15. Харитонова Т. В., Александрович Ю. С. Использование церебрального микродиализа в практике нейроинтенсивной терапии. Вестн. интенс. терапии 2006; 1: 1–9.
16. Куксинский В. А., Чурляев Ю. А., Никифорова Н. В. и соавт. Содержание белков-маркеров в спинно-мозговой жидкости при тяжелой черепно-мозговой травме. Клин. лаб. диагностика 1997; 11: 11–12.
17. Иванов Д. Е., Меламуд Э. Е., Пучиньян Д. М. Динамика активности аминотрансфераз в плазме крови как отражение особенностей патологического процесса у больных с черепно-мозговой травмой. Патологич. физиол. эксперимент. терапия 1998; 4: 6–7.
18. Иванов Д. Е., Пучиньян Д. М., Нинель В. Г. Диагностическое значение изменений активности аминотрансфераз у больных с черепно-мозговой травмой. Клин. лаб. диагностика 1999; 3: 44.
19. Одинак М. М., Запорощенко И. А. Исследование некоторых ферментов и продуктов метаболизма в цереброспинальной жидкости при острой черепно-мозговой травме. Врачебное дело 1989; 1: 99–100.
20. Крылов В. Е., Лазарева Л. В., Зянгилова С. Т. Прогнозирование динамики течения черепно-мозговой травмы. Казанский мед. журнал 1992; LXXIII (2): 92–96.
21. de Kruijk J. R., Leffers P., Menheere P. P. et al. S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. Acta Neurol. Scand. 2001; 103 (3): 175–179.
22. Gonzalez-Martinez T., Perez-Pinera P., Diaz-Esnal B., Vega J. A. S-100 Proteins in the human peripheral nervous system. Microsc. Res. Techniq. 2003; 60 (6): 633–638.
23. Скворцова В. И., Шерстнев 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.
24. Raabe A., Grolms C., Seifert V. Serum markers of brain damage and outcome prediction in patients after severe head injury. Brit. J. Neurosurg. 1999; 13 (1): 56–59.
25. Herrmann M., Curio N., Jost S. et al. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2001; 70 (1): 95–100.
26. Raabe A., Kopetsch O., Woszczyk A. et al. Serum S-100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury. Restor. Neurol. Neurosci. 2003; 21 (3–4): 159–169.
27. Ingebrigtsen T., Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: A short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. Restor. Neurol. Neurosci. 2003; 21 (3–4): 171–176.
28. Donato R. S100: 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.
29. Unden J., Bellner J., Astrand R., Romner B. Serum S100B levels in patients with epidural haematomas. Brit. J. Neurosurg. 2005; 19 (1): 43–45.
30. Woertgen C., Rothoel L. D., Brawanski A. Early S-100B serum level correlates to quality of life in patients after severe head injury. Brain Injury 2002; 16 (9): 807–816.
31. Vos P. E., van Gils M., Beems T. et al. Increased GFAP and S 1010β but not NSE serum levels after subarachnoid haemorrhage are associated with clinical severity. Eur. J. Neurol. 2006; 13 (6): 632–638.
32. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. Microsc. Res. Tech. 2003; 60 (6): 540–551.
33. Moore B. W. A soluble protein characteristic of the nervous system. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1965; 19 (6): 739–744.
34. Marchi N., Rasmussen P., Kapural M. et al. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction. Restor. Neurol. Neurosci. 2003; 21 (3–4): 109–121.
35. Педаченко Е. Г., Лисянский Н. И., Тухтаев Н. Х. Клинико-иммунологические сопоставления острого периода легкой черепно-мозговой травмы. Журн. Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко 1993; 1: 19–21.
36. Unden J., Cristensson B., Bellner J. et al. Serum S100B levels in patients with cerebral and extracerebral infectious disease. Scand. J. Infect. Dis. 2004; 36 (1): 10–13.
37. Rasmussen L. S., Poulsen M. G., Christiansen M., Jansen E. C. Biochemical markers for brain damage after carbon monoxide poisoning. Acta Anaesthesiol. Scand. 2004; 48 (4): 469–473.
38. Ytrebo L. M., Nedredal G. I., Korvald C. et al. Renal elimination of protein S-100 beta in pigs with acute encephalopathy. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2001; 61 (3): 217–226.
39. Johnson P. S100-B in blood: a marker of brain damage or simply a covariate? Scand. Cardiovasc. J. 2000; 34 (6): 548–549.
40. Wiesmann M., Missler U., Gottman D., Gehring D. S. Plasma S-100 b protein concentration in healthy adults is age and sex independent. Clin. Chem. 1998; 44: 1056–1058.
41. Herrmann M., Curio N., Jost S. et al. Protein S-100B and neuron specific enolase as early neurobiochemical markers of the severity of traumatic brain injury. Restor. Neurol. Neurosci. 1999; 14 (2–3): 109–114.
42. Biberthaler P., Mussack T., Wiedemann E. et al. Evaluation of S-100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma. World J. Surg. 2001; 25 (1): 93–97.
43. Pelinka L. E., Kroepfl A., Leixnering M. et al. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. J. Neurotrauma 2004; 21 (11): 1553–1561.
44. 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.
45. Mussack T., Biberthaler P., Wiedemann E. et al. S-100b as a screening marker of the severity of minor head trauma (MHT)-a pilot study. Acta Neurochir. Suppl. 2000; 76: 393-396.
46. Rasmussen L. S., Christiansen M., Eliassen K. et al. Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery – time profile and correlation with cognitive dysfunction. Acta Anaesthesiol. Scand. 2002; 46 (5): 547–551.
47. Snyder-Ramos S. A., Gruhke T., Bauer H. et al. Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. Anaesthesia 2004; 59 (4): 344–349.
48. de Kruijk J. R., Leffers P., Menheere P. P. et al. Prediction of posttraumatic complaints after mild traumatic brain injury. Early symptoms and biochemical markers. J. Neural. Neurosurg. Psychiatry 2002; 73 (6): 727–732.
49. Chatfield D. A., Zemlan F. P., Day D. J., Menon D. K. Discordant temporal patterns of S100? and cleaved tau protein elevation after head injury: a pilot study. Br. J. Neurosurg. 2002; 16 (5): 471–476.
50. Biberthaler P., Mussack T., Kanz K. G. et al. Identifikation von Hochrisikopatienten nach leichtem Schadel-Hirn-Trauma Messung des neuroglial Proteins S100. Unfallchirurg. 2004; 107 (3): 197–202.
51. Biberthaler P., Mussack T., Wiedemann E. et al. Elevated serum levels of S-100B reflects the extent of brain injury in alcohol intoxicated patients after mild head trauma. Shock 2001; 16 (2): 97–101.
52. Rothoerl R., Woertgen C., Holzschuh M. et al. Rapid evaluation of S-100 serum levels. Case report and comparison to previous results. Brain Injury 1999; 13 (13): 387-391.
53. Jackson R. G., Samra G. S., Radcliffe J. et al. The early fall in levels of S-100 beta in traumatic brain injury. Clin. Chem. Lab. Med. 2000; 38 (11): 1165–1167.

Поступила 01.10.09