

Бусыгин С.Н.<sup>1</sup>, Клиник Ю.П.<sup>2</sup>, Бубнова И.Д.<sup>3</sup>

## Регуляция гемодинамики и сывороточный белок S100 при различных клинических формах септической энцефалопатии

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

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

### Hemodynamics regulation and serum level of protein S100 in septic encephalopathy

#### Резюме

С целью изучения автономной регуляции гемодинамики при септической энцефалопатии в исследование было включено 35 пациентов с установленным сепсисом. Они были разделены на 2 группы (гиперактивный и гипоактивный делирий) посредством применения метода CAM-ICU для диагностики наличия/отсутствия делирия с последующей оценкой по шкале RASS. В контрольные даты проводилась оценка психического статуса методом CAM-ICU и RASS, а также лабораторные исследования и оценка параметров гемодинамики. При анализе показателей гемодинамики наиболее яркие различия получены в параметрах, характеризующих пульсацию периферических сосудов. Имелись достоверные различия и при оценке сывороточного уровня протеина S100. При этом нормальный уровень протеина S100 не был зафиксирован ни у одного из пациентов. Вывод: ранние проявления септической энцефалопатии по типу гипоактивного делирия сочетаются с выраженными нарушениями центральной регуляции гемодинамики, являются отражением тяжелого септического процесса и признаком неблагоприятного прогноза.

**Ключевые слова:** сепсис, септическая энцефалопатия, делирий, белок S100, регуляция гемодинамики, вариабельность, шкала RASS, CAM-ICU

#### Summary

To study autonomous regulation of septic encephalopathy hemodynamics 35 septic patients were engaged. They were subdivided into two groups (hyperactive and hypoactive delirium) by way of CAM-ICU to diagnose delirium presents/absence and further estimation according to RASS scale. Mental status was estimated (by way of CAM-ICU and RASS) in certain checkpoint as well as laboratories data and hemodynamic parameters. Analyzing hemodynamics the most strongly pronounced distinction was revealed in pulsation peripheral blood vessels parameters. There were marked difference between serum levels of protein S100. The normal serum level of protein S100 was not revealed in any patient. Thus, early manifestation of hypoactive delirium septic encephalopathy is combined with marked malfunction of hemodynamics central regulation reveal grave sepsis and foretell unfavorable prognosis for a disease.

**Key words:** sepsis, septic encephalopathy, delirium, protein S100, hemodynamic regulation, variability, RASS, CAM-ICU

#### Введение

Септическая энцефалопатия в настоящее время рассматривается как общемозговая дисфункция, вызванная системной воспалительной реакцией и не связанная с печеночной или почечной недостаточностью, прямой инфекцией или иной патологией головного мозга [1]. Частота церебральной дисфункции при сепсисе по данным разных авторов варьирует от 23 до 70% [1-4]. В настоящее время механизмы патогенеза септической энцефалопатии являются до конца неизвестными. Разнообразие ее клинических проявлений отражает вероятные различия в

патогенезе септической энцефалопатии: умеренные случаи подобны другим метаболическим энцефалопатиям и определяются обратимыми метаболическими, нейромедиаторными или микроциркуляторными нарушениями. В тяжелых случаях нейроны и нейроглия могут быть потеряны из-за ишемического необратимого повреждения, эксайтотоксичности, оксидантного стресса или активации апоптотических механизмов [4].

Высокая частота энцефалопатии при сепсисе, возможно, отражает необратимое повреждение головного мозга, вызванное неблагоприятным воздействием па-

Таблица 1. Характеристики групп сравнения

| Характеристики                           | Гиперактивный делирий | Гипоактивный делирий | U-критерий Манна-Уитни |
|--|-----------------------|----------------------|------------------------|
| Количество пациентов                     | 15                    | 20                   |                        |
| Количество исследований                  | 35                    | 39                   |                        |
| Возраст, лет                             | 47 ± 16,4             | 52,7 ± 19,1          | >0,05                  |
| Мужской пол, чел.                        | 10 (66,7%)            | 12 (60%)             | >0,05                  |
| Женский пол, чел.                        | 5 (33,3%)             | 8 (40%)              | >0,05                  |
| Летальность, чел.                        | 5 (30%)               | 13 (65%)             | <0,05                  |
| Срок наступления летального исхода, день | 8,4 ± 4,8             | 7,8 ± 5,0            | >0,05                  |

тофизиологических механизмов. В качестве одного из маркеров повреждения головного мозга при различных болезнях используется протеин S100 [5], который принадлежит семье кальций-связывающих белков, вырабатываемых преимущественно астроцитами, и экспрессируется в головном мозге как интра-, так и экстрацеллюлярно [6]. Сывороточный уровень протеина S100B обычно увеличивается в результате повреждения головного мозга посредством функционального нарушения целостности клеточных мембран глиоцитов и/или увеличенную проницаемость гематоэнцефалического барьера. Повышенные сывороточные уровни протеина S100, как показано, были связаны с травмой головного мозга, критической ишемией в результате остановки глобального кровообращения, с делирием у пациентов после операций на органах брюшной полости [7], после кардиохирургических операций [8], с сепсисом [9].

**Целью** исследования являлось установление взаимосвязи между повышением сывороточного уровня протеина S100, а также одного из маркеров системного воспаления – прокальцитонина и изменением спектров вариабельности параметров гемодинамики у септических пациентов с разной степенью выраженности септической энцефалопатии. Предполагалось, что исследование взаимосвязи между состоянием центральной регуляции гемодинамики (как одним из компонентов системы автономной мозговой регуляции), маркерами повреждения астроцитов, системной воспалительной реакции и различными клиническими проявлениями септической энцефалопатии может помочь выяснению роли автономного отказа в развитии последней.

## Материалы и методы

В исследование было включено 35 пациентов с установленным сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком на основании критериев Согласительной конференции Американской коллегии торакальных хирургов и общества специалистов интенсивной терапии. Все пациенты были поделены на 2 группы (группа гиперактивного делирия и группа гипоактивного делирия) посредством применения метода CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the ICU) для диагностики наличия/отсутствия делирия с последующей их оценкой по шкале RASS (Richmond Agitation Sedation Scale). Пациенты с оценкой менее нуля по шкале RASS были отнесены к группе ги-

поактивного делирия, пациенты с оценкой более нуля отнесены к группе гиперактивного делирия. Данный методологический подход был использован в связи с тем, что различие в клинических формах расстройства сознания при вторичном поражении головного мозга, находит свое отражение в показателях летальности. На 1, 3, 7 и 21 сутки течения заболевания проводилась оценка психического статуса методом CAM-ICU и RASS, а также лабораторные исследования (клинический анализ крови, общий билирубин, креатинин сыворотки, кислотно-щелочное равновесие, газовый состав артериальной крови, протеин S100, прокальцитонин) и оценка параметров гемодинамики с помощью неинвазивного биоимпедансного мониторинга. Каждый пациент в указанные сроки оценивался по шкалам SOFA, SSS (Septic Severity Score).

Таким образом, к группе гиперактивного делирия (группа 1) были отнесены 15 пациентов (число исследований - 37) среднего возраста 47±16,4 лет, из них 10 мужчин (66,7%), 5 женщин (33,3%). К группе гипоактивного делирия (группа 2) отнесено 20 пациентов (число исследований - 39) среднего возраста 52,7±19,1 лет, из них 12 мужчин (60%) и 8 женщин (40%). Группы оказались однородными по половому составу и возрасту ( $p>0.05$ ) (табл.1). Критерием прекращения наблюдения служила смерть пациента до истечения 21 суток, либо превышение им этого срока.

Исследование общего билирубина проводилось дианым методом на автоматическом анализаторе Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics).

Исследование креатинина проводилось кинетическим методом Яффе в буфере без депротеинизации на автоматическом анализаторе Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics).

Количественное исследование прокальцитонина проводилось с помощью наборов Elecsys BRAHMS PCT методом электрохемилюминисцентного иммуноанализа ECLIA на автоматическом анализаторе Cobas e 411 analyzer (Roche Diagnostics).

Подсчет форменных элементов крови производился на автоматическом анализаторе Abacus Junior апертурным методом Coulter.

Исследование газового состава и кислотно-щелочного состояния проводилось на автоматическом анализаторе ABL 700 Series (Radiometer Copenhagen).

Исследование уровня протеина S100 проводилось методом электрохемилюминисцентного иммуноанализа

Таблица 2. Результаты исследования

| Показатель  | Гиперактивный делирий | Гипоактивный делирий | U-критерий Манна-Уитни |
|---|-----------------------|----------------------|------------------------|
| Оценка по шкале SOFA  | 5,1 ± 3,4             | 8,1 ± 4,69           | p<0,01                 |
| Оценка по шкале SSS   | 24,6 ± 9,9            | 36,1 ± 7,5           | p<0,01                 |
| Оценка по шкале RASS  | 2±1,05                | -3,7±1,5             | p<0,01                 |
| Парциальная мощность вариабельности сердечного ритма в диапазоне UVLF               | 1,95 ± 0,7            | 0,96 ± 0,5           | p<0,05                 |
| Общая мощность вариабельности пульсации сосудов пальца стопы                        | 127,2 ± 38,4          | 57,84 ± 29,9         | p<0,05                 |
| Парциальная мощность вариабельности пульсации сосудов пальца стопы в диапазоне UVLF | 38,5 ± 4,5            | 10,9 ± 4,1           | p<0,05                 |
| Парциальная мощность вариабельности пульсации сосудов пальца стопы в диапазоне VLF  | 81,86 ± 10,9          | 29,87 ± 5,55         | p<0,05                 |
| Парциальная мощность вариабельности пульсации сосудов пальца стопы в диапазоне LF   | 12,11 ± 2,25          | 9,56 ± 4,7           | p<0,05                 |
| Концентрация протеина s100, мкг/л   | 0,171±0,07            | 0,417±0,09           | p<0,01                 |
| Концентрация прокальцитонина, нг/мл   | 1,97±1,0              | 21,6±22,5            | p<0,01                 |

за ECLIA на автоматическом анализаторе Cobas e 411 analyzer (Roche Diagnostics).

Исследование показателей гемодинамики проводилось с помощью системы неинвазивного биоимпедансного мониторинга (Астахов А.А., 1996) [28]. Проводилась синхронная регистрация основных параметров гемодинамики за 500 кардиоинтервалов в режиме реального времени (регистрировалась электрокардиограмма, биоимпедансная реограмма, фотоплетизмограмма). С помощью программы Kentaview методом быстрого преобразования Фурье рассчитывались мощности колебаний параметров гемодинамики всего спектра (частота 0-0,5 Гц), а также четырех его диапазонов: UVLF (частота 0-0,025 Гц), соответствующего метаболической регуляции гемодинамики, VLF (частота 0,025-0,075 Гц), соответствующего гуморальной регуляции кровообращения, LF (частота 0,075-0,15 Гц), соответствующего барорегуляции кровообращения и HF (частота 0,15-0,5 Гц), соответствующего респираторной регуляции кровообращения. Мощность диапазонов определялась в абсолютных и относительных (%) величинах. На основании оценки вариабельности параметров гемодинамики по алгоритмам, разработанным Бубновой И.Д. (2001) [24], определялся доминирующий топический уровень центральной регуляции кровообращения.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Значимость различий количественных показателей оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни, различия считали достоверными при p<0,05. Оценку степени корреляции проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

## Результаты и обсуждение

При оценке тяжести состояния пациентов по шкалам SOFA и SSS были получены достоверные различия между группой гиперактивного делирия (группа 1) и группой гипоактивного делирия (группа 2). SOFA: 5,1±3,4 против 8,1±4,69 (p<0,01), SSS: 24,6±9,9 против 36,1±7,5 (p<0,01). Т.е. пациенты группы 2 имели большую тяжесть состояния по сравнению с группой 1 (табл.2).

Так же достоверные различия получены при оценке психического статуса по шкале RASS: 2±1,05 в группе 1, -3,7±1,5 в группе 2 (p<0,01), однако это различие объясняется тем, что пациенты были изначально распределены в группы по оценке шкалы RASS (табл.2).

При анализе показателей гемодинамики наиболее яркие различия получены в параметрах, характеризующих пульсацию периферических сосудов (в трех диапазонах из четырех, и общей мощности параметра), а также в ультранизкочастотном диапазоне UVLF (0-0,025 Гц) вариабельности сердечного ритма. Так, общая мощность параметра амплитуды пульсации сосудов пальца стопы (АПСП) в группе 1 составляла 127,2±38,4 против 57,84±29,9 во второй группе (p<0,05). Мощности параметра АПСП в диапазонах распределялась следующим образом: UVLF 38,5±4,5 и 10,9±4,1 (p<0,05), VLF 81,86±10,9 и 29,87±5,55 (p<0,05), LF 12,11±2,25 и 9,56±4,7 (p<0,05) в группах 1 и 2 соответственно. Достоверные различия (p<0,05) получены также при анализе парциальной вариабельности сердечного ритма в диапазоне UVLF (1,95±0,7 против 0,96±0,5), в то время как общая мощность вариабельности ритма статистически не различалась (табл.2). Аналогичные данные были получены в исследованиях

[21-23]. Низкая общая мощность вариабельности сердечного ритма (низкий тонус вегетативной нервной системы) была связана с повышенной смертностью. Низкое отношение высокочастотного и низкочастотного компонентов (относительно высокий тонус симпатической нервной системы) было связано с повышением выживаемости, особенно у пациентов с низким вегетативным тонусом. В нашем исследовании достоверное различие общей мощности амплитуды пульсации сосудов пальца стопы как меры активности парасимпатической регуляции системной гемодинамики также сопровождалось достоверным ( $p < 0.01$ ) различием летальности: 30% (5 человек) в группе 1 и 65% (13 человек) в группе 2, при этом сроки наступления летального исхода существенно не различались:  $8,4 \pm 4,8$  день и  $7,8 \pm 5,0$  день соответственно ( $p > 0,05$ ) (табл.1).

Достоверные различия были получены при анализе концентрации прокальцитонина в сыворотке крови: в группе 1 она составляла  $1,97 \pm 1,0$  нг/мл, в группе 2 -  $21,6 \pm 22,5$  нг/мл ( $p < 0,01$ ). Такое различие в содержании прокальцитонина как одного из маркеров системного воспаления соответствует различиям в тяжести состояния, в том числе органной дисфункции (оценки по шкалам SOFA и SSS) у обеих исследуемых групп (табл.2).

Имелись достоверные различия и при оценке сыровоточного уровня протеина S100. В группе 1 его уровень составлял  $0,171 \pm 0,07$  мкг/л, в группе 2 -  $0,417 \pm 0,09$  мкг/л ( $p < 0,01$ ). При этом следует отметить, что нормальный уровень протеина S100 не был зафиксирован ни у одного из пациентов (табл.2).

Несмотря на наличие статистически значимых различий по сыровоточному содержанию протеина S100, не найдено корреляции этого показателя и оценки психического статуса по шкале RASS (для группы 1  $r_s = 0,296$ ,  $p > 0,05$ , для группы 2, соответственно,  $r_s = -0,8$ ,  $p > 0,05$ ). Для нас данный факт оказался неожиданным, однако изучение соответствующей литературы показало его закономерность: некоторые исследователи пришли к выводу, что не существует корреляции между сыровоточным уровнем протеина S100 и оценкой по шкалам тяжести поражения головного мозга, в частности Шкалой комы Глазго [30, 33]. Вероятно, что существующие в настоящее время методы определения не способны дифференцировать протеин S100 церебрального происхождения от внецеребрального. В то же время имеются работы, в которых протеин S100 предлагается в качестве маркера тяжести повреждения головного мозга [31, 32].

При анализе коэффициентов корреляции различных показателей внутри каждой из групп обнаружен интересный факт: в группе 1 (гиперактивный делирий) отсутствуют статистически значимые корреляции между оценкой по RASS, уровнем S100, уровнем прокальцитонина, общей мощностью вариабельности пульсации периферических сосудов и парциальной в диапазонах UVLF и VLF. В то же время в группе 2 (гипоактивный делирий) выявлена корреляция между оценкой по шкале RASS и вариабельностью амплитуды пульсации периферических сосудов в диапазоне метаболической регуляции

кровообращения (UVLF ( $r_s = 0,85$ ,  $p < 0,05$ )), что, по всей вероятности, свидетельствует о повреждении нейронов обширных областей головного мозга, включая корковые и стволовые отделы, что в свою очередь приводит к серьезным нарушениям автономной нервной регуляции и вторичной метаболической депрессии. Данные факты свидетельствуют в пользу гипотезы нарушения нейрон-нейрональных взаимодействий и так называемого «автономного отказа» при септической энцефалопатии.

Также во второй группе выявлена корреляция между оценкой по шкале RASS и концентрацией прокальцитонина ( $r_s = -0,914$ ,  $p < 0,05$ ), что может быть объяснено развитием эндотелиальной дисфункции как типового процесса при системном воспалении, в том числе и в церебральных микрососудах, диффузным ухудшением церебрального кровообращения, что с наряду с метаболической депрессией нейронов способствует снижению фонового уровня возбудимости центральной нервной системы.

Установленные в этой же группе корреляции между концентрациями протеина S100 и прокальцитонина ( $r_s = 0,83$ ,  $p < 0,05$ ) можно рассматривать не только как проявление системного воспаления и повреждения астроцитов, но и как выраженное нарушение на этом фоне функционирования гематоэнцефалического барьера, способствующее значительно повышению уровня протеина S100 в плазме.

## Выводы

1. Механизмы развития септической энцефалопатии представляют собой сочетание нескольких процессов, при этом при гиперактивном типе делирия они носят менее выраженный и, вероятно, обратимый характер, при гипоактивном типе затрагивают структуры головного мозга, ответственные за автономную нервную регуляцию процессов в организме, в том числе центральную регуляцию гемодинамики, что значительно увеличивает летальность.
2. При гипоактивном типе септического делирия по сравнению с гиперактивным более значительно нарушается центральная регуляция ритма сердца и периферического сосудистого тонуса, что находит отражение в изменении вариабельности пульсации периферических сосудов с затуханием колебаний в медленноволновом (симпатическом) диапазоне регуляции.
3. Сочетание признаков угнетения сознания с нарушением регуляции ритма сердца и периферического кровообращения и высоким уровнем протеина S100 характеризует гипоактивную форму септического делирия как процесс тяжелой тканевой дисфункции, имеющей генерализованный характер. ■

*Бусыгин С.Н., врач отделения реанимации и интенсивной терапии №1 ГБУЗ Областная клиническая больница №3, г. Челябинск; Клиник Ю.П., врач отделения реанимации и интенсивной терапии №1 МБУЗ Городская клиническая больница №8, г. Челябинск; Бубнова И.Д., д.м.н., профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи ГБОУ ВПО Челябинская государ-*

ственная медицинская академия Минздрава России, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку: Бусыгин Сергей Николаевич 454021, г. Челябинск, пр.

Победы, д. 287. ГБУЗ Областная клиническая больница №3, отделение реанимации и интенсивной терапии №1, тел. (351) 7499706, 7415363, e-mail: sergeybusygin@list.ru

## Литература:

1. Бельшев С.Ю., Давыдова Н.С., Левит А.Л. Септическая энцефалопатия: неспецифический синдром или важное звено патогенеза системной воспалительной реакции? - Медицина неотложных состояний. - 2009 - 2(21)
2. Eggers V., Schilling A., Cox W.J., Spies C. Septic encephalopathy. Diagnosis and therapy // Anaesthesist. 2003 Apr; 52(4): 294-303.
3. Raicevic R., Jovicic A., Dimitrijevic R., Surbatovic M., Marenovic T. Septic encephalopathy — prognostic value of the intensity of consciousness disorder to the outcome of sepsis // Vojnosanit. Pregl. 2001 Mar-Apr; 58(2).
4. Wilson J.X., Young G.B. Sepsis-Associated Encephalopathy: Evolving Concepts. Can. J. Neurol. Sci. 2003; 30: 98-105
5. Goncalves C. A., Leite M. C., Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. Clin Biochem 2008; 41:755-763.
6. Basile A. M., Fusi C., Conti A. A. et al. S100 protein and neuron-specific enolase as markers of subclinical cerebral damage after cardiac surgery: preliminary observation of a 6-month follow-up study. Eur Neurol 2001; 45:151-159.
7. Rasmussen L. S., Christiansen M., Rasmussen H., Kristensen P. A., Moller J. T. Do blood concentrations of neurone-specific enolase and S100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery. Br J Anaesth 2000; 84:242-244.
8. Herrmann M., Ebert A. D., Galazky I., Wunderlich M. T., Kunz W. S., Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. Stroke 2000; 31:645-650.
9. Pfister D., Siegemund M., Il-Kuster S. et al. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. Crit Care 2008; 12:R63.
10. Maekawa T., Fuji Y., Sadanitsu D. Cerebral circulation and metabolism in patients with septic encephalopathy. Am J Emerg Med 1981; 9: 239-245.
11. Glauser M.P., Zanetti G., Baumgartner J.D., Cohen J. Septic shock: pathogenesis. Lancet 1991; 732-736.
12. Rosengarten B., Hecht M., Auch D., Ghofrani H.A., Schermuly R.T., Grimminger F., Kaps M. Microcirculatory dysfunction in the brain precedes changes in evoked potentials in endotoxin-induced sepsis syndrome in rats. Cerebrovasc Dis. 2007; 23:140-147.
13. Saper C.B., Breder C.D. The neurologic basis of fever. N Engl J Med 1994; 330:1880-1886.
14. Chrousos G.P., Gold P.W. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA 1992; 267:1244-1252.
15. Chrousos G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal-axis and immunemediated inflammation. N Engl J Med 1995; 332:1351-1362.
16. Kacem K., Lacombe P., Seylaz J., Bonvento G. Structural organization of the perivascular astrocyte endfeet and their relationship with the endothelial glucose transporter: a confocal microscopy study. Glia. 1998; 23:1-10.
17. Kadekaro M., Liu H., Terrell M.L., Gestl S., Bui V., Summy-Long J.Y. Role of NO on vasopressin and oxytocin release and blood pressure during osmotic stimulation in rats. Am J Physiol 1997; 273:R1024-R1030.
18. Landgraf R., Neumann I., Holsboer F., Pittman Q.J. Interleukin-1b stimulates both central and peripheral release of vasopressin and oxytocin in the rat. Eur J Neurosci 1995; 7:592-598.
19. Reid I.A. Role of vasopressin deficiency in vasodilatation of septic shock. Crit Care Med 1997; 95:1108-1110.
20. Annane D., Trabold F., Sharshar T., Jarrin I., Blanc A.S., Raphael J.C., Gajdos P. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:458-465.
21. Goldstein B., Kempinski M.H., Stair D., Tipton R.B., De Asla R., Cox C., Lund N., Woollf P.D. Autonomic modulation of heart rate variability during endotoxin shock in rabbits. Crit Care Med 1995; 23:1694-1702.
22. Winchell R.J., Hoyt D.B. Spectral analysis of heart rate variability in the ICU: a measure of autonomic function. J Surg Res 1996; 63:11-16.
23. Korach M., Sharshar T., Jarrin I., Fouillot J.P., Raphael J.C., Gajdos P., Annane D. Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. Crit Care Med 2001; 29:1380-1385.
24. Dantzer R., Konsman J.P., Bluth R.M., Kelley K.W. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent. Auton Neurosci 2000; 85: 60-65.
25. Sewerynek E., Abe M., Chen L., Ortiz G.G., Reiter R.J. Oxidative changes in the liver, brain and lens of lipopolysaccharide-treated rats. Arch Med Res 1995; 26: S109-S115.
26. Gray F., Sharshar T., De La Grandmaison G.L., Annane D. Neuropathology of septic shock. Neuropathol Appl Neurobiol 2002; 28: 159.
27. Moore B.W. A soluble protein characteristic of the nervous system // Biochem Biophys Res Commun 1965; V. 19: 739-744.
28. Астахов А.А. Физиологические основы биоимпедансного мониторинга гемодинамики в анестезиологии (с помощью системы «Кентавр»): Учеб. пособие для врачей - анестезиологов. В 2 т./А.А.Астахов. - Челябинск: Микролюкс, 1996
29. Астахов А.А., Бубнова И.Д. Повреждение головного мозга и регуляция кровообращения. - Екатеринбург, УрОПАН, 2001. - 150 с.
30. Piazza O., Russo E., Cotena S., Esposito G., Tufano R. Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis. British Journal of Anaesthesia 2007; 99(4):518-521
31. Nguyen D.N., Spapen H., Su F., Schiettecatte J., Shi L., Hachimi-Idrissi S., Huyghens L. Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2006 Jul; 34(7):1967-74.
32. Kanner A.A., Marchi N., Fazio V., Mayberg M.R., Koltz M.T., Siomin V., Stevens G.H., Masaryk T., Aumayr B., Vogelbaum M.A., Barnett G.H., Janigro D. Serum S100beta: a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. Cancer. 2003 Jun 1; 97(11):2806-13.
33. Panni J.K., Panni M.K. Changes in S100B levels rather than absolute values may be a better marker of severity of septic encephalopathy. Br J Anaesth 2008; 100 (3): 419-420.