



# ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ АЭЭГ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ В УСЛОВИИ СЕДАЦИИ

А. А. ЗАДВОРНОВ<sup>1</sup>, Е. В. ГРИГОРЬЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Областная детская клиническая больница, г. Кемерово, РФ

<sup>2</sup>НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, РФ

**Цель исследования:** изучить диагностическую и прогностическую ценность амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) у новорожденных в критическом состоянии в условиях седации путем исследования уровня протеина S100B.

**Материал и методы:** в исследование включено 44 пациента. Исследуемую группу составили пациенты, имевшие патологические паттерны 24-часовой аЭЭГ, контрольную – физиологический. Сравнивали уровень сывороточного протеина S100B между группами в 1-е и 7-е сутки жизни, а также ранний неврологический исход, на основании которого оценивали прогностическую значимость аЭЭГ. Рассчитывали также точку отсечения S100B в прогнозировании неблагоприятного исхода.

**Результаты.** Значимых различий уровня S100B первых суток жизни между группами не выявлено, однако имелась корреляция глубины депрессии с уровнем протеина S100B ( $\tau = -0,36, p < 0,001$ ). На 7-е сутки жизни уровень протеина S100B оказался значимо ( $p = 0,047$ ) выше в исследуемой группе (337 (251; 819) нг/л) по сравнению с контрольной (259 (136; 354) нг/л). Элевация протеина S100B к 7-м суткам жизни не ассоциирована ни с патологическими паттернами аЭЭГ, ни с исходом. Se аЭЭГ составила 87%, Sp – 62%. Точка отсечения S100B первых суток жизни составила 493 нг/л с чувствительностью (Se) 52% и специфичностью (Sp) 91%.

**Заклучение.** Имеется корреляция между тяжестью депрессии электрокортикальной активности, регистрируемой по аЭЭГ, с уровнем S100B 1-х и 7-х суток жизни, что подтверждает диагностическую ценность аЭЭГ у новорожденных в критическом состоянии несмотря на применение седации. Нарастание уровня S100B на первой неделе жизни не имеет ни диагностической, ни прогностической значимости. Наивысшая прогностическая чувствительность имеется у аЭЭГ, специфичность – у S100B выше 493 нг/л.

**Ключевые слова:** новорожденные, амплитудно-интегрированная электроэнцефалография, S100B

**Для цитирования:** Задворнов А. А., Григорьев Е. В. Диагностическая и прогностическая ценность аЭЭГ у новорожденных в критическом состоянии в условиях седации // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 6. – С. 23-29. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-23-29

## DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF AEEG IN NEWBORNS IN CRITICAL STATE UNDER SEDATION

A. A. ZADVORNOV<sup>1</sup>, E. V. GRIGORIEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Regional Pediatric Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup>Kuzbass Cardiology Center, Kemerovo, Russia

**The objective:** to study the diagnostic and prognostic value of amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) in sedated neonates in critical state, through testing the level of S100B protein.

**Subjects and methods:** 44 patients were enrolled in the study. The study group included patients with pathological patterns of 24-hour aEEG, in the control group, all patients had normal patterns. The level of serum S100B protein was compared in the groups on the 1st and 7th day of life as well as the early neurological outcome which was used to assess the prognostic significance of aEEG. In addition, the cut-off point of S100B in predicting an adverse outcome was estimated.

**Results.** There were no significant difference in the level of S100B of the 1st day of life between the groups, however, there was a correlation between the severity of depression of electrocortical activity and the level of S100B protein ( $\tau = -0.36, p < 0.001$ ). On the 7th day of life, the level of S100B protein was significantly ( $p = 0.047$ ) higher in the study group (337 (251; 819) ng/l) compared to the control group (259 (136; 354) ng/l). Elevation of S100B protein by the 7th day of life was not associated with pathological aEEG patterns or the outcome. aEEG sensitivity (Se) was 87%, specificity (Sp) – 62%. The cut-off point for S100B of the first day of life was 493 ng/l with Se of 52% and Sp of 91%.

**Conclusion.** There is a correlation between the severity of depression of electrocortical activity recorded by aEEG and S100B level on the 1st and 7th days of life, which confirms the diagnostic value of aEEG in newborns in critical state despite the use of sedation. The elevated level of S100B in the first week of life has neither diagnostic nor prognostic significance. aEEG has the highest predictive sensitivity, and S100B above 493 ng/l has the highest predictive specificity.

**Key words:** newborns, amplitude-integrated electroencephalography, S100B

**For citations:** Zadvornov A.A., Grigoriev E.V. Diagnostic and predictive value of aEEG in newborns in critical state under sedation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 6, P. 23-29. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-23-29

Острая церебральная недостаточность (ОЦН) у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, является важнейшей медико-социальной проблемой ввиду высокой распространенности и тяжелых последствий в виде хронического неврологического дефицита у детей, снижающего качество жизни [7]. Раннее выявление и лечение ОЦН зачастую позволяют снизить детскую инвалидиза-

цию. Тщательное неврологическое исследование является основным диагностическим инструментом выявления ОЦН, однако существенно ограничено в условиях применения седации. Для расширения диагностических возможностей разработана методика функциональной диагностики головного мозга – амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (аЭЭГ). аЭЭГ является модифицированным

вариантом стандартной электроэнцефалографии (ЭЭГ), позволяет применять ее прикроватно в круглосуточном режиме и не требует присутствия специалистов-нейрофизиологов. аЭЭГ в режиме реального времени позволяет регистрировать депрессию электрокортикальной активности (ЭКА), развивающейся вслед за тяжелым поражением головного мозга. Однако остается малоизученным вопрос влияния седативных препаратов на аЭЭГ-картину и ее диагностическую и прогностическую значимость. Данные литературы противоречивы, описано как наличие, так и отсутствие изменения фонового паттерна на фоне введения седативных препаратов.

Одним из инструментов оценки тяжести поражения мозга является сывороточный протеин S100B, повышение уровня которого свидетельствует о гибели астроцитов и повреждении гематоэнцефалического барьера [2, 3]. Таким образом, повышение содержания протеина S100B свидетельствует о структурных нарушениях, отличающихся от функциональных нарушений, вызванных введением седативных препаратов.

Цель исследования: изучить ассоциацию депрессии ЭКА, регистрируемой на аЭЭГ, с уровнем протеина S100B у доношенных новорожденных в критическом состоянии и получающих седативные препараты. Также представляет интерес оценка прогностической ценности комбинации данных аЭЭГ и уровня протеина S100B в первые сутки жизни.

Гипотеза заключается в том, что депрессия ЭКА, регистрируемая на аЭЭГ, является в основном следствием поражения головного мозга, нежели воздействия психотропных препаратов, и что она ассоциирована с повышением уровня S100B. Исходя из этого, аЭЭГ должна остаться эффективным диагностическим и прогностическим инструментом оценки ОЦН у новорожденных в критическом состоянии несмотря на применение седативных препаратов.

## Материал и методы

Исследование проведено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Областной детской клинической больницы (ОРИТН ОДКБ) г. Кемерово. В него включено

44 доношенных новорожденных ребенка в критическом состоянии, получавших седативные препараты и поступивших в стационар из роддомов Кузбасса в возрасте до 24 часов. Всем пациентам начата аЭЭГ аппаратом DigiTrack CFM/аЕЕГ (Elmico, Польша) в одноканальном режиме с использованием игольчатых электродов. В зависимости от регистрируемого фонового паттерна выборка разделена на две группы. Исследуемую группу составили новорожденные, имевшие в возрасте 24 часов жизни патологические паттерны аЭЭГ: прерывистый, вспышка – возбуждение, низковольтажный и плоский (28 новорожденных). Контрольная группа включала 16 новорожденных, имевших в возрасте 24 часов жизни физиологический непрерывный паттерн аЭЭГ.

У новорожденных при поступлении забирали кровь на протеин S100B. После центрифугирования отделялась сыворотка, которая помещалась в морозильную камеру при температуре  $-18^{\circ}\text{C}$ . Разморозке и повторной заморозке образцы не подвергались. После набора материала сыворотку 44 пациентов исследовали на анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-01 «Униплан» («Пикон», Россия) с использованием реактива Instant ELISA Kit for S100 Calcium Binding Protein B (Cloud-Clone corp., США). Производили повторный забор крови на протеин S100B в возрасте 7 суток жизни.

Также у пациентов оценивали ранний неврологический исход заболевания на момент выписки. Критериями неблагоприятного неврологического исхода была персистирующая патологическая симптоматика: депрессия сознания, бульбарные нарушения, симптоматическая эпилепсия и задержка психомоторного развития.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Характеристика исследуемых пациентов, проводимой седативной терапии и картины органного повреждения представлена в табл. 1, 2 и 3. Пациенты исследуемой группы статистически значимо чаще получали тиопентал натрия, имели метаболический ацидоз и неблагоприятный неврологический исход.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10.0 (Statsoft, США). Ввиду неправильного характера распределения количественных параметров (кри-

**Таблица 1.** Характеристика исследуемых пациентов

*Table 1.* Characteristics of patients enrolled into the study

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Число пациентов	28 (64%)	16 (36%)	–
Оперативные роды	13 (46%)	9 (56%)	0,377
Срок родов	39 (37; 40)	39 (38; 40)	0,881
Масса	3 252 (2 950; 3 665)	3 325 (3 050; 3 385)	0,751
Мужской пол ребенка	18 (64%)	8 (50%)	0,270
Оценка по Апгар на 5-й минуте жизни	5 (3;7)	7 (5;8)	0,084
Неблагоприятный исход	20 (71%)	3 (19%)	0,001

**Таблица 2. Применение седативных препаратов**

*Table 2. Use of sedative agents*

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Применение седативных препаратов	27 (89%)	16 (100%)	0,636
Возраст отмены седативных препаратов, часы жизни	66 (43; 128)	85 (62; 120)	0,400
Тиопентал натрия, частота применения	14 (50%)	3 (19%)	0,040
Длительность введения тиопентала натрия, дни	3 (2; 4)	2 (1; 3)	0,242
Диазепам, частота применения	8 (29%)	3 (19%)	0,365
Опиаты, частота применения	20 (71%)	16 (100%)	0,018
Длительность введения опиатов, дни	2 (1; 3)	2 (2; 5)	0,104

**Таблица 3. Показатели органного повреждения и поддержки витальных функций на момент поступления**

*Table 3. Parameters of organ failure and support of vital functions when admitted to the medical unit*

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Искусственная вентиляция легких	28 (100%)	16 (100%)	1,000
Инотропная терапия	19 (68%)	13 (81%)	0,276
Почечная недостаточность (темп диуреза менее 1,0 мл · кг <sup>-1</sup> · ч <sup>-1</sup> за 24 ч)	7 (25%)	3 (19%)	0,467
Печеночная недостаточность (АЛТ более 25 Ед/л)	12 (43%)	5 (31%)	0,333
Гастроинтестинальная недостаточность (неоднократная рвота, вздутие живота) за время наблюдения	7 (25%)	5 (31%)	0,456
Метаболический ацидоз (ВЕ ниже -10)	11 (40%)	1 (6%)	0,018
Уровень тромбоцитов ниже 150	5 (18%)	2 (13%)	0,496
АЧТВ более 50 с	16 (39%)	11 (69%)	0,333

терий Шапиро – Уилка,  $p < 0,050$ ) применяли непараметрический статистический анализ. Описание параметров осуществляли с использованием медианы, верхнего и нижнего квартилей, качественных – с использованием абсолютных и относительных показателей. Сравнительный статистический анализ количественных данных осуществляли с использованием критерия Манна – Уитни, качественных данных – таблицы сопряжения  $2 \times 2$  для абсолютных показателей с оценкой точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ порядковых и количественных признаков проводили с применением критерия ранговой корреляции Кендалла (тау).

**Результаты**

Уровень протеина S100B на 1-е сутки в исследуемой группе составил 422 (251; 1 220) нг/л и 326 (255; 509) нг/л в контрольной группе, без статистически значимых различий между группами ( $p = 0,176$ ). Однако выявлена значимая негативная корреляция между уровнем протеина S100B в 1-е сутки жизни и депрессией ЭКА по аЭЭГ (корреляция Кендалла,  $\tau = -0,36, p < 0,001$ ) (рис. 1). Наибольший уровень протеина S100B в 1-е сутки имелся в группе плоского паттерна (6 174 (1 097; 6 845) нг/л) по сравнению с 366,5 нг/л низковольтажного паттерна, 1 343,0 (1 074; 2 163) нг/л паттерна вспышка – угнетение, 265,8 (211,0; 421,8) нг/л прерывистого паттерна и 326,1 (254,8; 509,4) нг/л непрерывного паттерна.



**Рис. 1. Сравнение уровня протеина S100B на первые сутки жизни между паттернами аЭЭГ.**

1 – плоский паттерн, 2 – низковольтажный паттерн, 3 – вспышка-угнетение, 4 – прерывистый паттерн, 5 – непрерывный паттерн

**Fig. 1. Comparison of S100B protein level during the first day of life between aEEG patterns**

1 – flat pattern, 2 – low voltage pattern, 3 – burst-suppression, 4 – discontinuous pattern, 5 – continuous pattern

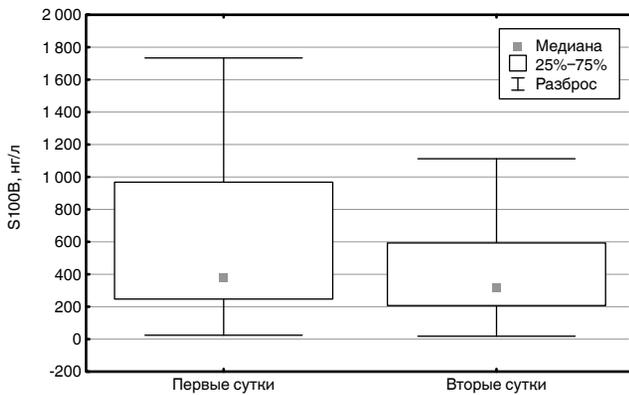
На 7-е сут наблюдения получены значимые ( $p = 0,047$ ) различия уровня протеина S100B с более высоким содержанием в исследуемой группе – 337 (251; 819) нг/л против 259 (136; 354) нг/л в контрольной группе (рис. 2).

К 7-м суткам жизни уровень S100B снижался в обеих группах, при этом в исследуемой группе снижение было значимым ( $p = 0,023$ ), а в контрольной группе – нет ( $p = 0,134$ ) (рис. 3).



**Рис. 2.** Сравнение уровня протеина S100B в возрасте 7 суток жизни

**Fig. 2.** Comparison of S100B protein level by the 7th day of life



**Рис. 3.** Динамика уровня протеина S100B в исследуемой группе, нг/л

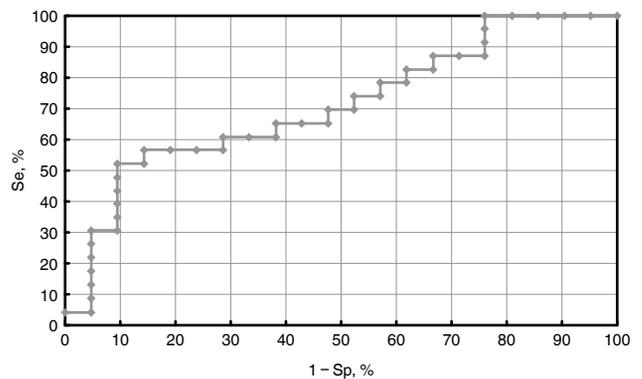
**Fig. 3.** Changes in S100B protein level in the studied group, ng/L

Несмотря на общую тенденцию к снижению, у 27% (12 из 44) пациентов в нашем исследовании уровень протеина S100B к 7-м сут возрос. Анализ распределения частоты не показал значимых различий между группами ни в частоте (у 7 (25%) в исследуемой группе против 5 (29%) в контрольной группе,  $p = 0,503$ ), ни в объеме повышения уровня

протеина S100B в течение первой недели жизни (88 (71; 165) нг/л в исследуемой группе против 41 (25; 141) нг/л в контрольной). Также не выявлено различий ( $p = 0,300$ ) в частоте элевации S100B к 7-м суткам жизни между группами неблагоприятного [5; (22%)] и благоприятного [7; (33%)] исхода.

**Ассоциация с исходом**

ROC-анализ выявил точку отсечения уровня протеина S100B 1-х суток жизни в прогнозировании неблагоприятного исхода на уровне 394 нг/л с чувствительностью 52%, специфичностью 91%, отношением правдоподобия положительного результата 5,8 (AUC – 0,708,  $p = 0,039$ ) (рис. 4).



**Рис. 4.** ROC-кривая уровня протеина S100B в прогнозировании неблагоприятного исхода

**Fig. 4.** ROC-curve of S100B protein level in prediction of an unfavorable outcome

Анализ предиктивной ценности патологических паттернов аЭЭГ в возрасте 24 часов жизни выявил чувствительность на уровне 87%, специфичность – 62% (табл. 4).

Расчет прогностической ценности комбинации патологического паттерна аЭЭГ в возрасте 24 часов жизни с уровнем протеина S100B выше 394 нг/л выявил чувствительность параметра на уровне 52%, специфичность – 81%, LR+ – 2,7 (табл. 5).

**Таблица 4.** Предиктивная ценность аЭЭГ в возрасте 24 часов жизни

**Table 4.** Predictive value of aEEG at the age of 24 hours

Исходы	Паттерны аЭЭГ в возрасте 24 часов жизни	
	патологические	непрерывный
Неблагоприятный	20	3
Благоприятный	8	13

**Таблица 5.** Предиктивная ценность комбинации патологических паттернов аЭЭГ в возрасте 24 часов жизни и повышения уровня S100B выше 394 нг/л

**Table 5.** Predictive value of combination of pathological aEEG patterns at the age of 24 hours and elevation of S100B protein level above 394 ng/L

Исходы	Патологические паттерны аЭЭГ в возрасте 24 часов жизни + S100B > 394 нг/л	
	да	нет
Неблагоприятный	12	11
Благоприятный	4	17

## Обсуждение

Оценка неврологического статуса является ведущим методом диагностики церебральной недостаточности, однако при использовании седации имеет существенные ограничения. Формально все пациенты, включенные в данное исследование, на момент поступления имели глубокую седацию. Фактически же на практике сложно выявить преобладающий фактор депрессии сознания, который, кроме седации, может быть обусловлен и тяжестью церебрального повреждения. В этих условиях аЭЭГ является альтернативным инструментом, гипотетически позволяющим выявить группу пациентов, имеющих церебральное повреждение и неблагоприятный неврологический исход.

Протеин S100B позиционируется как ранний маркер поражения головного мозга, уровень которого в пуповинной крови на 1-е сутки жизни ассоциируется с поражением головного мозга [9]. Определение селективного нейроспецифического протеина S100B теоретически имеет преимущество перед неселективным S100, однако клинических исследований, подтверждающих это, не проводилось. Необходимыми условиями для высвобождения протеина S100B из астроцитов является гибель астроцитов по типу некроза с высвобождением содержимого клетки в кровотоки через разрушенный гематоэнцефалический барьер [4, 9]. Таким образом, увеличение уровня сывороточного протеина S100B свидетельствует о гибели ткани головного мозга.

Полученная в нашем исследовании корреляция уровня протеина глубины депрессии ЭКА с уровнем протеина S100B на 1-е сутки жизни подтверждает гипотезу исследования о высокой диагностической значимости аЭЭГ в выявлении церебрального повреждения. Даже в условиях преобладания частоты применения тиопентала натрия в исследуемой группе, являющегося наиболее мощным депрессантом ЭКА, наблюдаемая депрессия фонового паттерна была ассоциирована с церебральным повреждением. Эти данные подтверждают и случаи применения тиопентала натрия в контрольной группе, который не вызывал депрессии ЭКА, регистрируемой с помощью аЭЭГ. Кроме того, более частое применение тиопентала натрия в исследуемой группе можно расценивать и как косвенный признак тяжелого церебрального повреждения, так как его применяли в исследовании с целью купирования судорожного синдрома.

Кроме того, диагностическую значимость 24-часовой аЭЭГ в условиях седации подтверждает и наличие значимых различий уровня протеина S100B на 7-е сутки жизни. Данное различие имеется несмотря на значимый темп снижения уровня S100B в исследуемой группе, что свидетельствует о более его высоком уровне, высвобождающемся из поврежденного головного мозга.

Несмотря на отсутствие между группами значимых различий в уровне протеина S100B 1-х суток

жизни, имелась значимая корреляция между тяжестью депрессии ЭКА в возрасте 24 часов жизни и уровнем протеина S100B. Наибольший вклад в повышении S100B принадлежит плоскому паттерну, что подтверждает наибольшую значимость структурных нарушений при регистрации данного паттерна. Среди прочих патологических паттернов значимым повышением уровня характеризуется и паттерн вспышка – угнетение. Ввиду схожести с плоским фоновым паттерном физиологического свойства низковольтажного паттерна можно предположить о столь же высокой его диагностической значимости, однако малочисленность случаев его регистрации не позволила подтвердить эти данные. Прерывистый же паттерн характеризуется схожим с непрерывным паттерном уровнем протеина S100B, что позволяет предположить, что депрессия ЭКА в данной группе в большей степени обусловлена воздействием седации. Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее диагностически значимыми паттернами аЭЭГ являются плоский, низковольтажный и вспышка – угнетение.

По мере санации очагов церебрального некроза и восстановления гематоэнцефалического барьера у большинства пациентов исследуемой выборки концентрация сывороточного протеина S100B снижалась, однако у 27% исследуемых его уровень нарастал. Нарастание уровня протеина S100B в течение 1-й недели жизни может служить маркером тяжелого церебрального повреждения. Однако наши данные, не выявившие преобладания частоты увеличения уровня протеина S100B ни в исследуемой группе, ни у детей с неблагоприятным исходом, не подтвердили диагностической значимости данного критерия.

Полученная нами точка отсечения уровня протеина S100B (394 нг/л) в прогнозировании неблагоприятного исхода значительно ниже, чем указывается в литературе (1 720–4 600 нг/л). Однако в этих исследованиях оценивался не исход, а картина развития гипоксически-ишемической энцефалопатии различной тяжести [1, 5, 6, 8]. Разброс имеющихся данных требует проведения масштабных исследований с целью выявления точки отсечения развития гипоксической энцефалопатии различной тяжести и неблагоприятного исхода, оцененного в возрасте 18–22 недель.

Сравнение прогностической ценности выявило наибольшую чувствительность у аЭЭГ (87%) по сравнению с протеином S100B в 1-е сутки жизни на уровне 394 нг/л (52%) и их комбинацией (52%). При этом наивысшая чувствительность наблюдалась у протеина S100B (91%) по сравнению с данными аЭЭГ (62%) и их комбинацией (81%). Таким образом, применение оценки аЭЭГ (наивысшая чувствительность) и уровня протеина S100B (наивысшая специфичность) имеет обоснованность клинического применения, однако оценка именно их комбинации преимуществ не несет.

**Заключение**

Депрессия фонового паттерна аЭЭГ у новорожденных в критическом состоянии в возрасте 24 часов жизни в целом не имеет значимой ассоциации с уровнем протеина S100B 1-х суток жизни. Однако такие паттерны, как плоский и вспышка – угнетение, ассоциированы с уровнем протеина S100B, что подтверждает их диагностическую значимость. Также диагностическую значимость аЭЭГ в условиях седации показывает ассоциация с уровнем протеина

S100B в возрасте 7 суток жизни. Динамика снижения уровня протеина S100B в исследуемой группе статистически значима, что также подтверждает диагностическую ценность аЭЭГ в условиях седации. Такой критерий, как нарастание уровня протеина S100B к 7-м суткам жизни, ассоциации с патологическим паттерном аЭЭГ не имеет. Наивысшая чувствительность в прогнозировании неблагоприятного исхода получена у аЭЭГ, наивысшая специфичность – у протеина S100B, но их комбинированная оценка преимуществ в прогнозировании исхода не имеет.

*Финансовая помощь (приобретение расходных материалов для аЭЭГ и диагностического набора S100B) оказывалась государственным автономным учреждением здравоохранения Кемеровской области «Областная детская клиническая больница».*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Андреева Н. Г. Белок S100B как маркер перинатального поражения ЦНС у новорожденных детей // Вестн. Рос. воен. мед. акад. – 2012. – № 4 (40). – С. 276–278.
2. Самсонова Т. В., Бенис Н. А., Назаров С. Б. и др. Диагностическое значение показателей белка S100 и нейротрофического фактора головного мозга BDNF в крови у глубококондоношенных детей // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – № 4 (63). – С. 40–42.
3. Bouvier D., Balayssac D., Durif J. et al. Assessment of the advantage of the serum S100B protein biomonitoring in the management of paediatric mild traumatic brain injury-PROS100B: protocol of a multicentre unblinded stepped wedge cluster randomised trial // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9 (5). – P. e027365
4. Gazzolo D., Vinesi P., Bartocci M., Geloso et al. Elevated S100 blood level as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Correlation with cerebral Doppler velocimetry // J. Neurol. Sci. – 1999. – Vol. 170 (1). – P. 32–35.
5. Hizli D., Altinbas S. K., Kosus A. et al. Cord blood S100B levels in low-risk term pregnancies with meconium-stained amniotic fluid // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2013. – Vol. 26 (3). – P. 233–236.
6. Martins R. O., Rotta N. T., Portela L. V. et al. S100B protein related neonatal hypoxia // Arq. Neuropsiquiatr. – 2006. – Vol. 64 (1). – P. 24–29.
7. Michael-Asalu A., Taylor G., Campbell H. et al. Cerebral Palsy: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, and Clinical Update // Adv. Pediatr. – 2019. – Vol. 66. – P. 189–208.
8. Qian J., Zhou D., Wang Y. W. Umbilical artery blood S100beta protein: a tool for the early identification of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // Eur. J. Pediatr. – 2009. – Vol. 168 (1). – P. 71–77.
9. Satriano A., Pluchinotta F., Gazzolo F. et al. The potentials and limitations of neuro-biomarkers as predictors of outcome in neonates with birth asphyxia // Early Hum. Dev. – 2017. – Vol. 105. – P. 63–67.

**REFERENCES**

1. Andreeva N.G. S100B protein as a marker of perinatal injury of CNS in newborns. *Vestn. Ros. Voen. Med. Akad.*, 2012, no. 4 (40), pp. 276–278. (In Russ.)
2. Samsonova T.V., Benis N.A., Nazarov S.B. et al. Diagnostic value of S100 protein and BDNF in the blood of severely preterm newborns. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*, 2015, no. 4 (63), pp. 40–42. (In Russ.)
3. Bouvier D., Balayssac D., Durif J. et al. Assessment of the advantage of the serum S100B protein biomonitoring in the management of paediatric mild traumatic brain injury-PROS100B: protocol of a multicentre unblinded stepped wedge cluster randomised trial. *BMJ Open*, 2019, vol. 9(5), pp. e027365
4. Gazzolo D., Vinesi P., Bartocci M., Geloso et al. Elevated S100 blood level as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Correlation with cerebral Doppler velocimetry. *J. Neurol. Sci.*, 1999, vol. 170 (1), pp. 32–35.
5. Hizli D., Altinbas S.K., Kosus A. et al. Cord blood S100B levels in low-risk term pregnancies with meconium-stained amniotic fluid. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2013, vol. 26(3), pp. 233–236.
6. Martins R.O., Rotta N.T., Portela L.V. et al. S100B protein related neonatal hypoxia. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2006, vol. 64(1), pp. 24–29.
7. Michael-Asalu A., Taylor G., Campbell H. et al. Cerebral Palsy: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, and Clinical Update. *Adv. Pediatr.*, 2019, vol. 66, pp. 189–208.
8. Qian J., Zhou D., Wang Y.W. Umbilical artery blood S100beta protein: a tool for the early identification of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur. J. Pediatr.*, 2009, vol. 168(1), pp. 71–77.
9. Satriano A., Pluchinotta F., Gazzolo F. et al. The potentials and limitations of neuro-biomarkers as predictors of outcome in neonates with birth asphyxia. *Early Hum. Dev.*, 2017, vol. 105, pp. 63–67.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

**Задворнов Алексей Анатольевич**

ГАУЗ КО «Областная детская клиническая больница»,  
врач анестезиолог-реаниматолог.  
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21.  
Тел./факс: 8 (3842) 39–68–11; 8 (3842) 39–62–00.  
E-mail: air.42@ya.ru

**FOR CORRESPONDENCE:**

**Aleksey A. Zadvornov**

Regional Pediatric Clinical Hospital,  
Anesthesiologist and Emergency Physician.  
21, Voroshilova St., Kemerovo, 650056.  
Phone/Fax: +7 (3842) 39–68–11; +7 (3842) 39–62–00.  
Email: air.42@ya.ru

***Григорьев Евгений Валерьевич***

*ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,*

*доктор медицинских наук, профессор,*

*заместитель директора по научной и лечебной работе.*

*650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6.*

*Тел.: 8 (3842) 64-46-24.*

*E-mail: grigoriev@hotmail.com*

***Eugeny V. Grigoriev***

*Kuzbass Cardiology Center,*

*Doctor of Medical Sciences, Professor,*

*Deputy Director for Research and Therapy.*

*6, Sosnovy Rd,*

*Kemerovo, 650002*

*Phone: +7 (3842) 64-46-24.*

*Email: grigoriev@hotmail.com*