

Галиб С.М., Свиридов С.В., Веденина И.В., Некрасова В.С.

СЕПСИС-ИНДУЦИРОВАННАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва

♦ Представлен обзор литературы по теме сепсис-индуцированная энцефалопатия (СИЭ). СИЭ – это нарушение когнитивных функций, часто встречаемое при сепсисе и не связанное с воспалением центральной нервной системы. Она является актуальной проблемой на фоне увеличения числа больных с инфекцией и сепсисом. Основным патофизиологическим механизмом СИЭ считается нарушение гематоэнцефалического барьера, а также повышение концентрации ароматических аминокислот. Клиническая симптоматика СИЭ характеризуется нарушением уровня сознания, а также нарушением сна, дефицитом внимания, делирием вплоть до комы. Для подтверждения диагноза СИЭ используют различные диагностические шкалы, инструментальные и лабораторные методы диагностики. В лечении данной патологии ключевыми моментами является устранение инфекции и коррекции метаболических нарушений.

Ключевые слова: обзор; сепсис-индуцированная энцефалопатия; сепсис; гемато-энцефалический барьер.

Для цитирования: Галиб С.М., Свиридов С.В., Веденина И.В. Сепсис индуцированная энцефалопатия. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(2): 99-103. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-2-99-103>

Для корреспонденции: Галиб Софья Мустафаевна, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, E-mail: dr-galib-sm@yandex.ru

Rhalib S.M., Sviridov S.V., Vedenina I.V.

THE SEPSIS-INDUCED ENCEPHALOPATHY

The N.I. Pirogov Russian national research medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

♦ The article presents a review of publications concerning sepsis-induced encephalopathy. The sepsis-induced encephalopathy is a disorder of cognitive functions frequently occurring in sepsis without any relationship with inflammation central nervous system. This condition is an actual problem against the background of increasing of number of patients with infection and sepsis. The main pathophysiologic mechanism of sepsis-induced encephalopathy is considered derangement of hematoencephalic barrier and also increasing of concentration of aromatic amino acids. The clinical symptomatic of hematoencephalic barrier is characterized by disorder of consciousness level and also by disorders of sleep, deficiency of attention, delirium down to coma. To confirm diagnosis of sepsis-induced encephalopathy various diagnostic scales are applied and instrumental and laboratory diagnostic techniques. In treatment of the given pathology key positions are elimination of infection and correction of metabolic disorders.

Keywords: sepsis-induced encephalopathy; sepsis; hematoencephalic barrier.

For citation: Rhalib S.M., Sviridov S.V., Vedenina I.V. The sepsis-induced encephalopathy. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(2): 99-103. (In Russ.)
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-2-99-103>

For correspondence: Sofiya M. Rhalib, post-graduate student of the chair anesthesiology and resuscitation science of the medical faculty «The N.I. Pirogov Russian national research medical university», 117997, Moscow, E-mail: dr-galib-sm@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 14.12.17
Accepted 26.12.17

Сепсис-индуцированная энцефалопатия (СИЭ) – это нарушение когнитивных функций, часто встречаемое при сепсисе и не связанное с воспалением центральной нервной системы (ЦНС). СИЭ сопровождается беспокойством, нарушением ориентации, внимания, концентрации, эпизодами делирия, летаргическим состоянием вплоть до потери сознания и комы. По данным Т. Goftonetal эти нарушения встречаются у 70% больных с системным воспалительным ответом [1]. Считается, что данный процесс является обратимым, но сепсис может сопровождаться очаговым поражением головного мозга (ГМ). Таким образом, СИЭ часто предшествует яркая клиническая картина сепсиса, что является пусковым фактором для поиска локализации очага поражения.

Патофизиологические аспекты развития СИЭ

Пусковым механизмом СИЭ считается нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), которое происходит вследствие активации эндотелия [2]. Она сопровождается нарушением функций ЦНС из-за изменения церебральной микроциркуляции, тем самым нарушая

транспортировку кислорода, метаболитов и питательных веществ через ГЭБ и позволяет нейротоксическим веществам как медиаторам воспаления проникать в паренхиму ГМ. Этот процесс доказан с помощью гистопатологических методов исследования [3, 4] и МРТ [5–7].

Липополисахариды (ЛПС) и провоспалительные цитокины активируют проявление на эндотелии рецепторов CD₄₀, Е-селектин, VCAM₁, Е-CAM₁ и синтез циклооксигеназы [8]. ЛПС стимулируют проявление на эндотелии рецепторов на ИЛ-1, ФНОα, синтез ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНОα, активацию окиси азота [9]. В ряде исследований показано, что у больных с СИЭ наблюдается снижение мозгового кровотока и церебрального потребления O₂, но без признаков церебральной ишемии, что доказывает эффективность ауторегуляции мозгового кровотока в целом (способность к поддержанию относительно постоянного церебрального кровотока в условиях различного артериального давления) и цереброваскулярной реактивности на CO₂ [10]. Доказано, что интратекальное введение ИЛ-1 снижает уровень бодрствования [11], тогда как введение ФНОα снижает мозговой кровоток

и церебральное потребление O_2 [12]. К. Moller и соавт. в исследованиях с участием добровольцев показали, что внутривенное введение эндотоксина *E. coli* вызывало через несколько часов обратимую клиническую картину сепсиса. Полученная гемодинамическая картина не отличалась от клинической картины при септическом шоке: гипердинамический шок с уменьшением систолической функции миокарда [13]. В двух исследованиях более прицельно изучено влияние такого введения на ГМ. Объём мозгового кровотока сохранялся, но отмечалась тенденция к уменьшению церебрального потребления кислорода, даже при значительном увеличении уровня ФНО, ИЛ-1 ИЛ-6 и клинической картине гипердинамического шока. Эти результаты показывают, с одной стороны, отсутствие гипоперфузии ГМ, с другой – сохранение адекватной вазореактивности и церебральной ауторегуляции.

Нарушение целостности ГЭБ как следствие активации эндотелия доказано с помощью техники окрашивания, гранулоцитарной миграции и электронной микроскопии в различных экспериментальных исследованиях. Активация системы комплемента и выброс ФНО играют большую роль в этом патологическом процессе, при подавлении которого уменьшается воспаление и церебральный отёк [14]. По данным исследования Н. Toklu и соавт. глутамат также играет большую роль в проницаемости ГЭБ [15]. Как показывают исследования Т. Sharshar и соавт., на магниторезонансной томограмме пациентов с септическим шоком видны три вида патологических изменений [6]:

- ♦ лейкоэнцефалопатия;
- ♦ ишемические и геморрагические изменения, происходящие вследствие коагулопатии;
- ♦ гемодинамическое повреждение мозга.

W. Bartynski и соавт. отмечают, что у семи пациентов после реабилитации при контрольной МРТ выявляется поражение белого вещества ГМ, также у пациентов с септическим шоком развивается синдром обратимой задней энцефалопатии [16].

Нарушение доставки O_2 , нутриентов и метаболитов провоцирует состояние окислительного стресса, увеличение содержания недоокисленных форм кислорода (свободных радикалов) в крови, нарушение работы митохондрий (в основном локализованных в области гиппокампа и коры) [17]. Свободные радикалы и NO ингибируют дыхательную цепь митохондрий [18]. Указанные патологические процессы потенцируются выбросом NO и провоспалительных цитокинов, гипоксемией и гипергликемией [19].

Большинство исследований, посвящённых изучению дисфункции митохондрий при сепсисе, выполняется на экспериментальных моделях животных, у которых так же, как у человека, окислительный стресс ведёт к апоптозу. У крысы с сепсисом нейротропный апоптоз происходит из-за выброса цитохрома с [20], который в свою очередь обусловлен снижением трансмембранного потенциала митохондрий вследствие открытия митохондриальных пор и повышения проницаемости митохондриальной мембраны. Процесс апоптоза может быть также запущен при высокой концентрации NO, глутамата, цитокинов, глюкозы и ФНО [21]. В литературе обсуждают вопросы значимости фермента индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) для выработки NO [22].

За последние годы накоплен большой клинический и экспериментальный материал о роли ароматических аминокислот (АА) в нейротрансмиссии. Известно, что фени-

ланин, тирозин, триптофан являются ароматическими предшественниками нейромедиаторов (допамина и серотонина) в периферической и центральной нервной системе. По результатам исследования Р. Pandharipande и соавт. [23] диагностика когнитивной дисфункции у больных в тяжёлом состоянии связана с увеличением концентрации тирозина и триптофана по отношению к общей концентрации аминокислот. Введение триптофана или фенилаланина снижает уровень бодрствования [11]. Увеличение концентрации в крови АА и их соотношение с аминокислотами с разветвлёнными боковыми цепями может нарушать их проходимость через ГЭБ и синтез нейромедиаторов [24]. Это является одной из гипотез, в частности, патофизиологии печёночной энцефалопатии. Такие же изменения наблюдаются при сепсисе. Соотношение АА и аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями больше у больных СИЭ с сепсисом, чем у больных без сепсиса [25]. Также это соотношение выше у больных с септическим шоком и СИЭ, чем у больных с сепсисом. В исследовании В. Mizock и соавт. [24] показано различие между пациентами с СИЭ и пациентами с печёночной энцефалопатией: у больных с сепсисом в ликворе и в крови был нарушен только уровень фенилаланина, тогда как у пациентов с печёночной энцефалопатией уровень всех АА был повышен. Не исключено, что это может быть связано с нарушением функции печени при сепсисе.

Клинические проявления СИЭ

Классическая клиническая картинка СИЭ характеризуется нарушением уровня сознания, а также нарушением сна, дефицитом внимания, возможностью развития делирия вплоть до комы, при этом делирий встречается наиболее часто [26]. В англоязычной литературе при описании СИЭ используется термин *sepsis delirium* [27]: нарушение ориентации в пространстве и во времени, реверсия циркадного ритма, расстройство и дезорганизация мышления, галлюцинации [28]. В литературе широко описаны факторы риска СИЭ. С. Ract представила наиболее значимые факторы в виде табл. 1 [29].

Для подтверждения диагноза СИЭ важно использовать различные диагностические шкалы, инструментальные и лабораторные методы диагностики.

Диагностические критерии СИЭ

Диагностика СИЭ основывается на ежедневной оценке неврологического статуса. Для этого можно использовать различные психо-неврологические шкалы. В 2013 г. Американская психиатрическая ассоциация опубликовала отработанную версию диагностических критериев делирия *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)* – DSM-5:

- ♦ **А.** Нарушение сознания (угнетение, способность фокусировать внимание, поддерживать и переводить его с одного объекта на другой).
- ♦ **В.** Быстрое изменение когнитивных функций (в течение нескольких часов или суток) и нестабильное состояние в течение суток.
- ♦ **С.** Нарушение ещё одной когнитивной функции: памяти, речи, восприятия, дезориентации, галлюцинации.
- ♦ **Д.** А и С не связаны с другими патологиями нервной системы.
- ♦ **Е.** Очевидная взаимосвязь между выявляемыми нарушениями (клинический осмотр, сбор анамнеза, диагностика) и соматической патологией.

Таблица 1

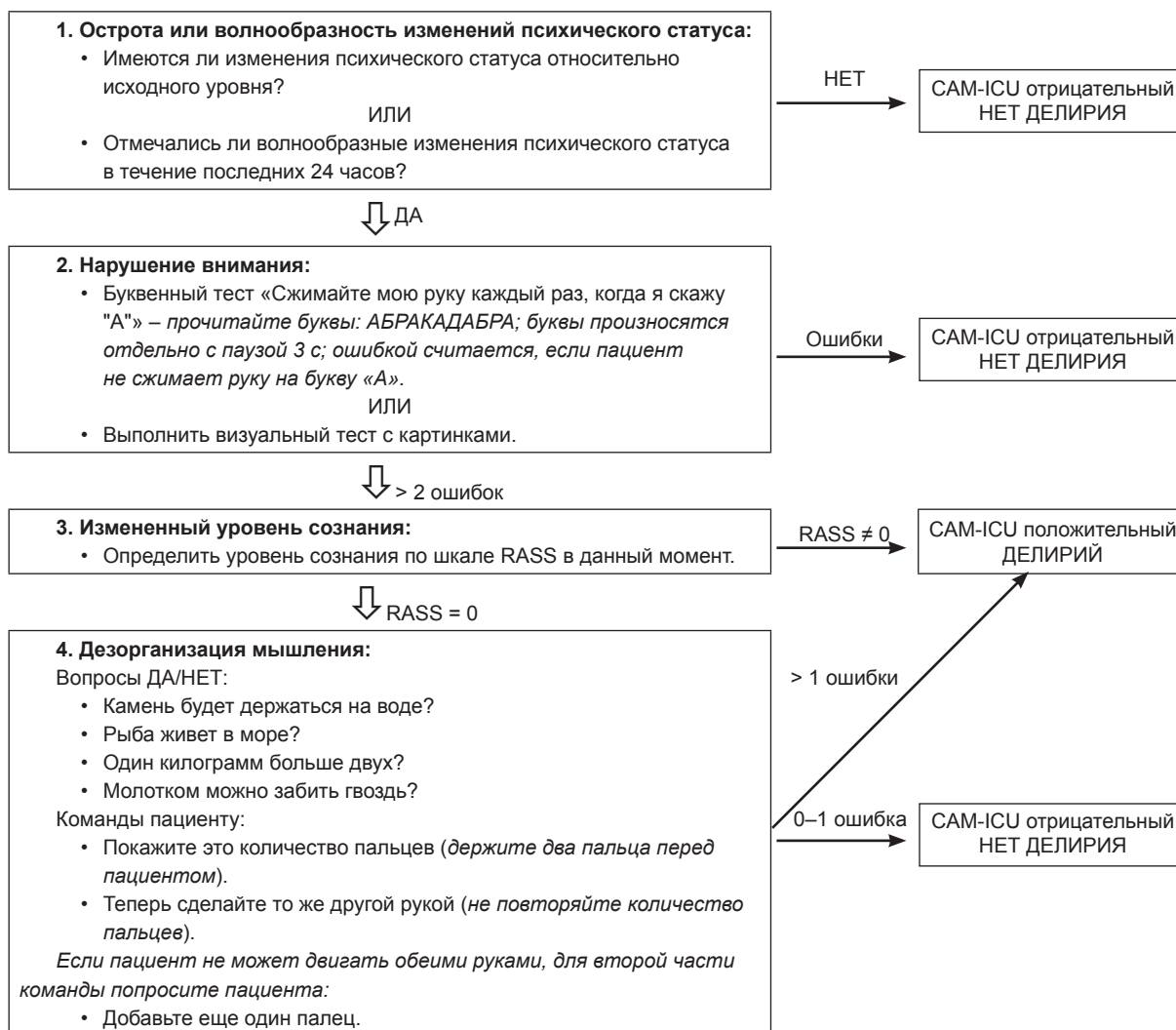
Факторы риска развития делирия

Предрасполагающие факторы риска	Пусковые факторы риска
• Возраст; • ранее существовавшие когнитивные нарушения, деменция; • нарушение зрения, слуха; • курение, употребление алкоголя и наркотиков; • недостаток питания (гипоальбуминемия); • тяжесть состояния при поступлении, дегидратация	• Хирургическое вмешательство (вид и длительность операции, интраоперационные кровопотеря и гипоксемия); • гипоксемия, гиперкапния; • анемия; • метаболические нарушения; • печёночная, почечная недостаточность, патология эндокринной системы; • внутричерепные изменения (опухоли, инфекционные, сосудистые, травматические); • сепсис, лихорадка; • стресс

Для диагностики делирия также могут быть использованы такие шкалы, как CAM-ICU (Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit) – шкала диагностики делирия в отделении интенсивной терапии (см. схему) и ICDSC (intensive care delirium screening checklist) – протокол скринингового обследования на делирий в отделении интенсивной терапии (табл. 2), демонстрирующие адекватные диагностические результаты у реанимационных больных [30]. Также для оценки уровня сознания и возбуждения пациентов используется шкала Ричмонда (табл. 3) [31]. Эти шкалы рекомендованы Американским

обществом критической медицины (SCCM) как рутинное обследование у подобных пациентов.

При любом нарушении уровня сознания следует провести развернутый неврологический осмотр, для того чтобы не упустить очаговую симптоматику, патологические рефлексы или менингеальные симптомы. При наличии очаговой симптоматики следует сделать МРТ головного мозга. При судорожном синдроме помимо МРТ требуется сделать ЭЭГ, а при менингеальных симптомах – люмбальную пункцию для исключения первичных повреждений ГМ [5]. При СИЭ электриче-



Шкала диагностики делирия в отделении интенсивной терапии CAM-ICU.

Т а б л и ц а 2
**Протокол скринингового обследования на делирий
в ОПИТ (ICDSC)**

Показатель	Баллы	
Измененный уровень сознания	Да – 1	Нет – 0
Сниженное внимание	Да – 1	Нет – 0
Дезориентация	Да – 1	Нет – 0
Галлюцинации, бред, психоз	Да – 1	Нет – 0
Психомоторное возбуждение или блокада произвольной активности	Да – 1	Нет – 0
Неадекватная речь, настроение	Да – 1	Нет – 0
Нарушение цикла сон – бодрствование	Да – 1	Нет – 0
Неустойчивый, меняющийся в течение суток уровень сознания	Да – 1	Нет – 0

Сумма ≥ 4 соответствует делирию.

Т а б л и ц а 3
Шкала Ричмонда RASS

Баллы	Термин	Описание
+4	Агрессивен	Пациент агрессивен, возникают эпизоды выраженного психомоторного возбуждения, возможно нанесение физического ущерба медицинскому персоналу
+3	Выраженная ажитация	Пациент агрессивен, удаляет катетеры, зонды, дренажи, трубки
+2	Ажитация	Частая нецеленаправленная двигательная активность, «борьба» с респиратором при проведении ИВЛ
+1	Беспокойство	Пациент беспокоен, иногда испуган, но неагрессивен, а двигательная активность не имеет деструктивной направленности
0		Бодрствует, спокоен, внимателен
-1	Сонлив	Потеря внимательности, но при вербальном контакте не закрывает глаза дольше 10 с
-2	Легкая седация	При вербальном контакте закрывает глаза меньше, чем через 10 с
-3	Умеренная седация	Любое движение (но не зрительный контакт) в ответ на голос
-4	Глубокая седация	Никакой реакции на голос, но есть какие-либо движения на физическую стимуляцию
-5	Отсутствие пробуждения	Никакой реакции на голос и физическую стимуляцию

ская активность ГМ нарушена. ЭЭГ является самым чувствительным методом исследования [32, 33]. G. Young и соавт. изучили раннее (48 ч) ЭЭГ у 69 пациентов с лихорадкой и положительным бактериальным посевом крови. При этом аномальная ЭЭГ была выявлена у 50% пациентов с сепсисом без неврологической симптоматики и у всех пациентов с СИЭ. Сепсис ведёт к изменению электрической активности ГМ. В зависимости от тяжести процесса на ЭЭГ появляются тета-, дельта-, трехфазные волны вплоть до паттерна «вспышка–подавление» [33]. Эти аномалии также присутствуют у больных с энцефалопатиями других этиологий. При непрерывной регистрации ЭЭГ у больных с сепсисом наблюдаются несудорожные припадки и периодические разряды. Проявление таких признаков ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [34]. D. Nguyen и соавт. до-

казали, что при тяжёлом сепсисе или септическом шоке увеличивается сывороточная концентрация белка S100 В и нейронспецифическая эндолаза (NSE), специфичная для тканей ЦНС [35]. Эти показатели не связаны с тяжестью состояния больного или его ЭЭГ. На магниторезонансной томограмме больных с СИЭ можно увидеть признаки инфаркта ГМ, Press синдрома или очаговой/диффузной лейкоэнцефалопатии [5, 6]. BIS-мониторинг неэффективен в оценке степени угнетения сознания у больных с сепсисом [36].

МРТ, ЭЭГ и другие специфические методы диагностики не отменяют рутинное обследование. Стандартные анализы крови помогают исключить метаболические нарушения и наблюдать за их изменениями. При установленной печёночной или почечной недостаточности лекарственные препараты должны быть точно рассчитаны, чтобы их эффект не превратился в токсичный.

Тактические схемы лечения СИЭ

Лечение СИЭ является комплексным. Оно направлено на устранение сепсиса, борьбу с полиорганной недостаточностью и коррекцию метаболических нарушений. С фармакологической точки зрения следует, с одной стороны, ограничить приём нейротоксичных препаратов и внимательно титровать остальные, с другой – обеспечить адекватное обезболивание, устранить нарушение сна. Были получены результаты, свидетельствующие о том, что инсулинотерапия [37], применение глюкокортикоидов [38] и протеина С [39] при лечении сепсиса положительно влияют на патофизиологические механизмы СИЭ, такие как нарушение проницаемости ГЭБ, окислительный стресс и нейронный апоптоз. При этом их влияние на тяжесть и частоту встречаемости СИЭ клинически не доказано. Экспериментальные варианты терапии направлены на предотвращение нарушения целостности ГЭБ и активацию индуцибельного NO. Целостность ГЭБ улучшается после применения *sebum amyloid protein* [40], сульфата магния [41], рилусола, ингибиторов кальциевых каналов и удаления циркулирующих цитокинов [15]. В ходе испытаний на крысах с сепсисом доказано, что ингибирование iNOS снижает нейронный апоптоз, индуцированный ЛПС [42].

Заключение

Таким образом, сепсис-индуцированная энцефалопатия является одним из ключевых аспектов сепсиса и заслуживает особого внимания, а также требует специальной оценки состояния больного по общепринятым в анестезиологии и реаниматологии шкалам. Критерии подбора лекарственной терапии зависят от тяжести и степени когнитивных расстройств и нарушения сознания у пациентов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1-29, 31-42 см. REFERENCES)

- Попугаев К.А., Савин И.А., Лубнин А.Ю., Горячев А.С., Соколова Е.Ю., Зайцев О.С. Делирий в реаниматологической практике. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 57(4): 19-27.

REFERENCES

- Goffon T.E., Young G.B. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat. Rev. Neurol.* 2012; 8(10): 557-66.

2. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis Associated Encephalopathy. *Adv. Med.* 2014; 2014: 762320.
3. Papadopoulos M.C., Lamb F.J., Moss R.F., Davies D.C., Tighe D., Bennett E.D. Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex. *Clin. Sci. (Lond)*. 1999; 96(5): 461-6.
4. Sharshar T., Annane D., de la Grandmaison G., Brouland J.P., Hopkinson N.S., Françoise G. The neuropathology of septic shock. *Brain Pathol.* 2004; 14(1): 21-33.
5. Piazza O., Cotena S., De Robertis E., Caranci F., Tufano R. Sepsis associated encephalopathy studied by MRI and cerebral spinal fluid S100B measurement. *Neurochem. Res.* 2009; 34(7): 1289-92.
6. Sharshar T., Carlier R., Bernard F., Guidoux C., Brouland J.P., Nardi O. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med.* 2007; 33(5): 798-806.
7. Stubbs D.J., Yamamoto A.K., Menon D.K. Imaging in sepsis-associated encephalopathy—insights and opportunities. *Nat. Rev. Neurol.* 2013; 9(10): 551-61.
8. Su C.M., Cheng H.H., Tsai T.C., Hsiao S.Y., Tsai N.W., Chang W.N. et al. Elevated Serum Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Is Associated with Septic Encephalopathy in Adult Community-Onset Severe Sepsis Patients. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 598762.
9. Vallières L., Rivest S. Regulation of the genes encoding interleukin-6, its receptor, and gp130 in the rat brain in response to the immune activator lipopolysaccharide and the proinflammatory cytokine interleukin-1beta. *J. Neurochem.* 1997; 69(4): 1668-83.
10. Goodson C.M., Rosenblatt K., Rivera-Lara L., Nyquist P., Hogue C.W. Cerebral Blood Flow Autoregulation in Sepsis for the Intensivist: Why Its Monitoring May Be the Future of Individualized Care. *J. Intensive Care Med.* 2018; 33(2): 63-73.
11. Papadopoulos M.C., Davies D.C., Moss R.F., Tighe D., Bennett E.D. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit. Care Med.* 2000; 28(8): 3019-24.
12. Tureen J. Effect of recombinant human tumor necrosis factor-alpha on cerebral oxygen uptake, cerebrospinal fluid lactate, and cerebral blood flow in the rabbit: role of nitric oxide. *J. Clin. Invest.* 1995; 95(3): 1086-91.
13. Møller K., Strauss G.I., Qvist J., Fonsmark L., Knudsen G.M., Larsen F.S. et al. Cerebral blood flow and oxidative metabolism during human endotoxemia. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2002; 22(10): 1262-70.
14. Flierl M.A., Stahel P.F., Rittirsch D., Huber-Lang M., Niederbichler A.D., Hoesel L.M. et al. Inhibition of complement C5a prevents breakdown of the blood-brain barrier and pituitary dysfunction in experimental sepsis. *Crit. Care.* 2010; 13(1): R12.
15. Toklu H.Z., Uysal M.K., Kabasakal L., Sirvanci S., Ercan F., Kaya M. The effects of riluzole on neurological, brain biochemical, and histological changes in early and late term of sepsis in rats. *J. Surg. Res.* 2009; 152(2): 238-48.
16. Bartynski W.S., Boardman J.F., Zeigler Z.R., Shaddock R.K., Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27(10): 2179-90.
17. Berg R.M.G., Møller K., Bailey D.M. Neuro-oxidative-nitrosative stress in sepsis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011; 31(7): 1532-44.
18. Bozza F.A., D'Avila J.C., Ritter C., Sonnevile R., Sharshar T., Dal-Pizzol F. Bioenergetics, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the pathophysiology of septic encephalopathy. *Shock.* 2013; 39(Suppl. 1): 10-6.
19. Jacob A., Brorson J.R., Alexander J.J. Septic encephalopathy: inflammation in man and mouse. *Neurochem. Int.* 2011; 58(4): 472-6.
20. Semmler A., Okulla T., Sastre M., Dumitrescu-Ozimek L., Heneka M.T. Systemic inflammation induces apoptosis with variable vulnerability of different brain regions. *J. Chem. Neuroanat.* 2005; 30(2-3): 144-57.
21. Sharshar T., Gray F., Lorin de la Grandmaison G., Hopkinson N.S., Ross E., Dorandeu A. et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet.* 2003; 362(9398): 1799-805.
22. Polito A., Brouland J.P., Porcher R., Sonnevile R., Siami S., Stevens R.D. et al. Hyperglycaemia and apoptosis of microglial cells in human septic shock. *Crit. Care.* 2011; 15(3): R131.
23. Pandharipande P., Morandi A., Adams J.R., Thompson J.L., Shintani A.K., Ely E.W. Plasma Tryptophan and Tyrosine levels are Independent Risk Factors for Transitioning to Delirium in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients: a pilot investigation. *Intensive Care Med.* 2009; 35(11): 1886-92.
24. Mizock B.A., Sabelli H.C., Dubin A., Javadi J.I., Poulos A., Rackow E.C. Septic encephalopathy. Evidence for altered phenylalanine metabolism and comparison with hepatic encephalopathy. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150(2): 443-9.
25. Basler T., Meier-Hellmann A., Bredle D., Reinhart K. Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med.* 2002; 28(3): 293-8.
26. Ziaja M. Septic Encephalopathy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013; 13(10): 383.
27. Ely E.W., Margolin R., Francis J., May L., Truman B., Dittus R. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2001; 29(7): 1370-9.
28. Wilson J.X., Young G.B. Progress in clinical neurosciences: Sepsis-associated encephalopathy: evolving concepts. *Can. J. Neurol. Sci.* 2003; 30(2): 98-105.
29. Ract C., Encéphalopathies septiques, *Communications Scientifiques MAPAR* Editions. Paris. p. 293-300.
30. Popugaev K.A., Savin I.A., Lubnin A.Yu., Goryachev A.S., Sokolova E.Yu., Zaytsev O.S. Delirium in resuscitation practice. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2012; 57(4): 19-27. (in Russian)
31. Ely E.W., Truman B., Shintani A., Thomason J.W., Wheeler A.P., Gordon S. et al. Monitoring sedation status overtime in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA.* 2003; 289(22): 2983-91.
32. Hosokawa K., Gaspard N., Su F., Oddo M., Vincent J.L., Taccone F.S. Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: a systematic review. *Crit. Care.* 2014; 18(6): 674.
33. Young G.B., Bolton C.F., Archibald Y.M., Austin T.W., Wells G.A. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J. Clin. Neurophysiol.* 1992; 9(1): 145-52.
34. Oddo M., Carrera E., Claassen J., Mayer S.A., Hirsch L.J. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2009; 37(6): 2051-6.
35. Nguyen D.N., Spapen H., Su F., Schietecatte J., Shi L., Hachimi-Idrissi S. et al. Elevated serum levels of S-100β protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2006; 34(7): 1967-74.
36. Ely E.W., Truman B., Manzi D.J., Sigl J.C., Shintani A., Bernard G.R. Consciousness monitoring in ventilated patients: bispectral EEG monitors arousal not delirium. *Intensive Care Med.* 2004; 30(8): 1537-4.
37. Andersen S.K., Gjedsted J., Christiansen C., Tønnesen E. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75(3): 413-21.
38. Annane D. Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2005; 11(5): 449-53.
39. Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F., LaRosa S.P., Dhainaut J.F., Lopez-Rodriguez A., et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(10): 699-709.
40. Veszelka S., Urbányi Z., Pázmány T., Németh L., Obál I., Dung N.T. et al. Human serum amyloid P component attenuates the bacterial lipopolysaccharide-induced increase in blood-brain barrier permeability in mice. *Neurosci. Lett.* 2003; 352(1): 57-60.
41. Esen F., Erdem T., Aktan D., Orhan M., Kaya M., Eraksoy H. et al. Effect of magnesium sulfate administration on blood-brain barrier in a rat model of intraperitoneal sepsis: a randomized controlled experimental study. *Crit. Care.* 2005; 9(1): R18-23.
42. Kadoi Y., Goto F. Selective inducible nitric oxide inhibition can restore hemodynamics, but does not improve neurological dysfunction in experimentally-induced septic shock in rats. *Anesth. Analg.* 2004; 99(1): 212-20.