



Значение нейрогуморальной регуляции в исходе синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе

М. А. ЛЕОНТЬЕВ¹, А. В. ВОДОВА², С. В. КРАВЧУК¹

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения, Москва, РФ

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: представить информацию о возможных механизмах возникновения такого явления, как сепсис-ассоциированная энцефалопатия, и ее возможной роли в исходе сепсиса.

Система нейрогуморальной регуляции – важнейшая функциональная система, осуществляющая интеграцию множества функций переменных величин с целью достижения конечного полезного для организма результата. Центральная нервная система (ЦНС) является коммутатором и управляющим механизмом, ответственным за функционирование этой системы. Увеличивающееся количество работ, указывающих на связь между развитием сепсиса и возникновением качественных и количественных изменений в ЦНС, позволяет предположить, что именно степень повреждения механизмов нейрогуморальной регуляции в самом начале заболевания может в существенной мере определять тяжесть течения и прогноз исхода синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе.

Ключевые слова: сепсис-ассоциированная энцефалопатия, нейрогуморальная регуляция, синдром полиорганной недостаточности

Для цитирования: Леонтьев М. А., Водова А. В., Кравчук С. В. Значение нейрогуморальной регуляции в исходе синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 80-86. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-80-86

The value of neurohumoral regulation in the outcome of multiple organ failure syndrome in sepsis

M. A. LEONTIEV¹, A. V. VODOVA², S. V. KRAVCHUK¹

¹Morozov Children Municipal Clinical Hospital, Health Administration, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to present information about potential mechanisms of development of sepsis-associated encephalopathy, and its potential role in sepsis outcome.

Neurohumoral regulation is the most important system that integrates many functions of variable values to achieve the final result that is beneficial for the host. The central nervous system (CNS) is the switch and control mechanism responsible for the functioning of this system. The increasing number of studies indicating the relationship between the development of sepsis and occurrence of qualitative and quantitative changes in the central nervous system suggests that it is the degree of damage to neurohumoral regulation mechanisms at the very beginning of the disease can significantly determine the severity of the course and prognosis of the outcome of multiple organ failure syndrome in sepsis.

Key words: sepsis-associated encephalopathy, neurohumoral regulation, multiple organ failure syndrome

For citations: Leontiev M.A., Vodova A.B., Kravchuk S.V. The value of neurohumoral regulation in the outcome of multiple organ failure syndrome in sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 5, P. 80-86. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-80-86

Для корреспонденции:

Водова Анастасия Васильевна
E-mail: ms.vodova@mail.ru

Correspondence:

Anastasia V. Vodova
Email: ms.vodova@mail.ru

Несмотря на существенные успехи в понимании сепсиса и разработку рекомендаций по его лечению, даже в специализированных реанимационных центрах по всему миру он остается одной из ведущих причин летальности у больных в критическом состоянии, нередко сопровождаясь развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

Когда речь заходит об исходе СПОН у пациентов в критическом состоянии, многие авторы соглашались с тем, что дисфункция по двум органам или системам ассоциирована с летальностью 45–55%, трем органам – более 80%, если же имеется дисфункция по четырем органам в течение более четырех дней, летальность приближается к 100% [6]. Из сказанного становится понятно, что раннее прогнозирование исхода СПОН трудно переоценить, так как оно может позволить начать своевременное лечение и увеличить выживаемость при сепсисе.

Ключевым вопросом в теоретическом и прикладном планах остается определение критериев, свидетельствующих о невозможности восстановления функций, обеспечивающих существование организма как целого, после шокогенного воздействия при отсутствии повреждений, несовместимых с жизнью.

С. П. Боткин в своих лекциях обозначал сложность прогнозирования: «Знание врача, его опытность и искусство обуславливают большую или меньшую верность предсказания. Если сама диагностика представляет более или менее вероятную гипотезу, то предсказание, вытекающее из этой гипотезы, будет иметь еще меньшую степень вероятности, чем первая основная гипотеза, тем более что при разрешении этой медицинской задачи вводится еще целый ряд новых неизвестных нам условий» [2].

Актуальность проблемы

Попытки исследователей создать универсальную систему оценки тяжести и прогноза летального исхода привели к появлению многочисленных шкал [3]. Первые шкалы оценки тяжести состояния и риска летального исхода появились в начале 80-х годов прошлого столетия. По мере совершенствования методов обследования пациентов реанимационных отделений шкалы пополнялись новыми критериями, повышая, таким образом, точность результата прогнозирования. Многие из существующих шкал применимы и к пациентам с сепсисом. Большое количество прогностических систем, с одной стороны, отражает сложность патологии, с другой – сложность трактовки симптомов и их прогностическую ценность. Однако, несмотря на такое разнообразие прогностических шкал, в последнее время появляются новые, что может свидетельствовать о недостаточной эффективности предыдущих шкал. Кроме того, нервная система в этих алгоритмах оценки и прогноза рассматривается лишь с позиций «грубых» количественных изменений (шкала ком Глазго – ШКГ), в то время как при сепсисе количественным нарушениям предшествуют качественные [11].

Центральная нервная система (ЦНС) сформировалась в процессе эволюции как главный и высоконадежный регулятор процессов жизнедеятельности и поведения организма. Ее роль при шоке, как и при других видах патологии, заключается в организации и оптимизации адаптивных реакций организма в соответствии с алгоритмами филогенетических программ, закрепленных в памяти нервных клеток. Стоит отметить, что в истории учения о шоке ни один вопрос не стоял так остро и ни по одному из них не имелось столько противоречивых взглядов, как по вопросу о роли и механизмах нарушений нервной системы в патогенезе шока [4].

Диагностика нарушений когнитивных функций

Необходимо заметить, что диагностика нарушений функции ЦНС весьма несовершенна и требует модернизации подходов. Так, наиболее часто используемой шкалой для оценки функционального состояния ЦНС в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по-прежнему остается ШКГ, которая отражает количественную, нежели качественную сторону сознания. Другие многочисленные шкалы, такие как the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Medicine (CAM-ICU), Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), FOUR (Full Outline of UnResponsiveness), по разным причинам не нашли широкого применения в клинической практике. Наряду с ними, для поиска морфологических изменений головного мозга могут быть использованы методы нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, реже – позитронно-эмиссионная томография, транскраниальная доплерография и др.), мониторинг в крови перспективных специфических маркеров нейровоспаления, например нейтрофила-

ментов [14], а также электроэнцефалография, позволяющая получить дополнительную информацию о ментальном статусе пациента.

Между тем, согласно данным зарубежных исследований, ЦНС имеет немаловажное значение в процессах управления иммунитетом и регуляции активности системной воспалительной реакции (СВР) (Systemic Inflammatory Response syndrome – SIRS) и, таким образом, она может существенно влиять на исход заболевания [5]. Повреждение структур ЦНС в результате SIRS ведет к нарушению ряда функций, в том числе сознания, но эти нарушения в большинстве своем негрубые, и их диагностика может быть затруднена в связи с нахождением пациента в состоянии медикаментозной седации в ОРИТ. Одновременно с сознанием нарушаются и другие функции ЦНС: теряется контроль в вегетативной нервной системе (ВНС), нарушается баланс симпатической/парасимпатической активности, что ведет к гуморальным сдвигам, усугубляя тяжесть течения сепсиса.

За последние десятилетия в отечественной и зарубежной литературе появились многочисленные данные, подтверждающие тот факт, что ЦНС играет важную роль в модуляции иммунного ответа, его выраженности и влиянии на тяжесть состояния пациента и что именно церебральная дисфункция является определяющим фактором в развитии и прогрессировании СПОН.

Определение сепсис-ассоциированной энцефалопатии

Одними из проявлений повреждения ЦНС при сепсисе являются качественные изменения сознания, которые в англоязычной литературе объединены термином «сепсис-ассоциированная энцефалопатия» (САЭ). Она представляет собой дисфункцию головного мозга, которая развивается вторично по отношению к СВР, вызванной инфекцией в организме, при отсутствии прямого инфицирования ЦНС, и в зависимости от выраженности иммунного ответа может иметь разнообразные клинические проявления: от легкого бреда до глубокой комы [17, 18, 30].

Эпидемиология сепсис-ассоциированной энцефалопатии

Согласно данным различных научных исследований, частота встречаемости САЭ может существенно варьировать в зависимости от используемых авторами критериев ее диагностики: например, G. B. Young et al. определяли САЭ как отклонения в результатах по крайней мере в двух тестах на внимание, память и ориентацию. Исходя из этого, они обнаружили септическую энцефалопатию у 71% своих пациентов с сепсисом [36]. В более поздней работе L. A. Eidelman для выявления и оценки тяжести энцефалопатии использовались три балльных системы, одной из которых была ШКГ: частота развития септической энцефалопатии в этом исследовании составляла от 50 до 62% в зависимости от выбранного метода. В этом же исследовании впервые обнаружена корреляция между ухудшением оценки паци-

ента по ШКТ и уровне смертности, который среди больных энцефалопатией составил от 33 до 39% [15]. По результатам более современных исследований, наличие в клинической картине сепсиса симптомов САЭ связано с летальностью до 60% среди всех случаев в сравнении с пациентами, у которых данных симптомов не наблюдали [12, 13, 29]. Из этого можно заключить, что САЭ развивается не у всех больных с сепсисом, но, безусловно, ассоциирована с худшим исходом. Описанные расхождения в частоте встречаемости САЭ диктуют необходимость поиска более четкой и лаконичной системы, обладающей достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющей в дальнейшем определено и без вариаций обосновывать диагноз САЭ, снизив тем самым количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Симптомы сепсис-ассоциированной энцефалопатии

Клиническая картина САЭ складывается из ранних симптомов, которые появляются задолго до манифестации СПОН [17], к ним относятся слабость, растерянность, отсутствие аппетита, недомогание, снижение концентрации внимания – классические проявления общего адаптационного синдрома, характерные для любой инфекции, и наиболее типичных – изменение личности и депрессия, ослабление когнитивной функции, нарушение сознания, которые при неблагоприятном развитии событий могут перейти в более тяжелые состояния – делирий и кому [21]. Как видно из вышесказанного, клиническая картина достаточно неспецифична и должна быть дифференцирована от других причин энцефалопатии у больных с сепсисом, таких как менингит, абсцесс мозга, печеночная дисфункция, электролитные, эндокринные нарушения и алкогольная энцефалопатия [19]. В связи с ростом количества выживших после сепсиса в клинической картине САЭ следует также отметить ее долгосрочные последствия: у половины пациентов сохраняется когнитивная дисфункция, проявляющаяся снижением памяти, внимания, ухудшением беглости речи и исполнительных функций [8, 12].

Патогенез сепсис-ассоциированной энцефалопатии

До настоящего времени остается недостаточно выясненным механизм развития САЭ. Однако большинство исследователей считают, что вследствие гиперактивации клеток иммунной системы, в особенности нейтрофилов и моноцитов [8], рекрутируемых в очаг воспаления, в организме повышается системный уровень цитокинов, которые влияют на индуцибельную NO-синтазу и NADPH-оксидазу, что приводит к повреждению и увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [21], с последующим проникновением через него цитокинов, нарушением водно-электролитного баланса и развитием асептического нейровоспаления [37]. В ходе немногочисленных исследований в клинических условиях получены доказательства

того, что выраженное системное воспаление с преобладанием провоспалительных медиаторов вызывает САЭ [38]. Это может быть частично следствием пониженного уровня противовоспалительных медиаторов, а не исключительно избытком провоспалительных [34].

Влияние ацетилхолина на цитокиновый баланс

В одном из исследований, посвященных САЭ, авторы заметили сходство между ее проявлениями и эффектами, наблюдаемыми при применении антихолинергических средств, и предположили существование связи между дисфункцией ЦНС и взаимодействием ацетилхолина с провоспалительными цитокинами [37]. В частности, известно, что интерлейкин-1 (ИЛ-1) ингибирует высвобождение ацетилхолина в гиппокампе [38], а также синтез ацетилхолина в пробирке в культуре клеток гипоталамуса [10]. Еще одно исследование показало, что ИЛ-1 увеличивает активность ацетилхолинэстеразы в коре головного мозга и глии у крыс в естественных условиях [23]. Рассуждая подобным образом, есть все основания предполагать, что ключевым моментом в развитии САЭ является проникновение провоспалительных медиаторов в головной мозг и их взаимодействие с ацетилхолином, который принимает участие в нейрональной передаче сигнала.

Растущее количество доказательств показывает, что нервные сигналы играют важную роль в модуляции иммунного ответа. Примером тому может стать исследование L. R. Watkins et al., когда в эксперименте одной группе мышей в брюшную полость вводили ИЛ-1 и наблюдали развитие лихорадки, а в другой группе, у мышей с перерезанным блуждающим нервом, развития лихорадочной реакции не наблюдали, из чего авторы сделали вывод, что блуждающий нерв имеет значение в передаче сигнала из брюшной полости к мозгу и в инициации лихорадки посредством воздействия афферентной импульсации на гипоталамус [22, 33]. Подобным образом ЦНС информирована о присутствии инфекта двумя путями: нервным – через активацию афферентной дуги воспалительного рефлекса блуждающего нерва, гуморальным – через прямое попадание в головной мозг провоспалительных цитокинов сквозь поврежденный ГЭБ [26].

Эфферентная дуга состоит в активации холинергического противовоспалительного рефлекса, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, симпатической активации и местного выпуска физиологических нейромодуляторов [37, 38]. Посредством холинергического противовоспалительного рефлекса снижается активность СВР путем стимуляции блуждающего нерва, инициирующего высвобождение ацетилхолина, который, в свою очередь, взаимодействует с периферическими $\alpha 7$ -никотиновыми рецепторами, уменьшая производство провоспалительных цитокинов [26]. Прямая электрическая стимуляция холинергического противовоспалительного пути электродами, которые генерируют потенциал действия в блуждающий

нерв, значительно ингибирует продукцию цитокинов иммунными клетками в селезенке, печени, желудочно-кишечном тракте, сердце и других тканях, которые иннервируются блуждающим нервом [28]. Стимуляция блуждающего нерва значительно подавляет продуцирование фактора некроза опухоли (TNF- α), ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, но не изменяет производство противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β) [31].

Из сказанного становится понятно, что физиологический смысл холинергического противовоспалительного пути сводится к ограничению активности воспалительной реакции и защите организма от развития полисистемной дисфункции при сепсисе.

Изменения в ЦНС, вызванные взаимодействием провоспалительных медиаторов с ацетилхолином, не могут не отразиться на вегетативной регуляции иммунного ответа. Результатом асептического воспаления в ЦНС является активация «воспалительной рефлекторной дуги», суть которой состоит в усилении выработки провоспалительных медиаторов на периферии, посредством снижения активности блуждающего нерва [25]. То есть наблюдается развитие порочного круга воспаления [27]: в результате нейроинфламации, вызванной сепсисом, происходит смещение баланса ВНС в сторону преобладания симпатической активности и угнетения парасимпатической, что запускает каскад причинно-следственных отношений, реализуя чрезмерное неконтролируемое воспаление в результате дисбаланса про- и противовоспалительных медиаторов, что в итоге приведет к развитию и дальнейшему прогрессированию СМОД.

Принимая во внимание все вышесказанное о снижении выработки ацетилхолина вследствие действия ИЛ-1 и его участия в формировании противовоспалительной рефлекторной дуги, можно также предположить, что препараты, увеличивающие его количество в организме, способны снизить выраженность СВР и тяжесть течения сепсиса со всеми его проявлениями, в том числе и САЭ. Таким препаратом, к примеру, можно назвать ривастигмин – классический ингибитор ацетилхолинэстеразы: в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании М. М. Van Eijk (2010) et al. было изучено его влияние на продолжительность сепсис-ассоциированного делирия у тяжелобольных пациентов. Результаты данного исследования оказались весьма неожиданными: и длительность делирия, и летальность были существенно выше в группе ривастигмина, чем в группе плацебо [32].

Подобные результаты можно объяснить множеством причин, но наиболее достоверным основанием повышения летальности, на наш взгляд, является следующая за SIRS стадия компенсаторного противовоспалительного синдрома (Compensatory Anti-inflammatory Response syndrome – CARS), суть которой заключается в ограничении избыточных

проявлений SIRS. В ответ на гиперпродукцию провоспалительных цитокинов в организме запускаются механизмы feed-back регуляции, которые увеличивают выработку противовоспалительных медиаторов, что может привести к иммунодефициту и гибели пациента от бактериально-токсического шока [7].

В конечном счете клинические проявления и исход сепсиса зависят от баланса между про- и противовоспалительными цитокинами: преобладание провоспалительного компонента ведет к прогрессированию органных дисфункций, противовоспалительного – к иммуносупрессии, генерализации инфекции и смерти [20].

Гипоксия мозговой ткани

Однако следует отметить, что САЭ, как и все процессы в организме, имеет многофакторную природу и не ограничивается лишь дисбалансом цитокинов. Существенную роль в ее патогенезе также играют гипоксически-ишемические повреждения мозга, вызванные мозаичным распределением вазоконстрикторных и вазодилатирующих веществ в микроциркуляторном русле организма из-за неравномерного распространения экспрессирующих их клеток иммунной системы, которые также могут повреждать эндотелий сосудов, что влияет на реологические свойства крови, вследствие выделения эндотелиальных факторов свертывания, в совокупности еще больше усиливая ишемию мозговой ткани [6]. На ранних стадиях САЭ также отмечаются снижение церебрального перфузионного давления и увеличение цереброваскулярного сопротивления, которые, согласно данным исследований, вызваны проникновением через поврежденный ГЭБ эндогенных катехоламинов, ингибирующих индуцибельную NO-синтазу, что приводит к перманентной вазоконстрикции [24], гипоперфузии и гипоксии мозговой ткани, к которой также относятся черепно-мозговые нервы, в том числе и блуждающий нерв, отвечающий за развитие противовоспалительной рефлекторной дуги и модулирующий системный иммунный ответ, от которого напрямую зависит исход сепсиса.

Патология нейротрансмиссии

Другим важным фактором патогенеза САЭ можно обозначить нарушения нейротрансмиссии в головном мозге. Описанные ранее холинергические влияния являются, бесспорно, наиболее значимыми, но далеко не единственными в развитии асептического нейровоспаления. К дополнительным причинам делирия следует отнести нарушения в β -адренергической, ГАМК-ергической системах, патологии центральной регуляции мускариновых холинергических рецепторов, кортикотропин-рилизинг фактора, адренокортикотропного гормона, синтеза вазопрессина, моноаминергической, глутаматергической и нейротрофической систем [1].

Бактериальный фактор

До настоящего времени не исключена роль бактериального фактора в развитии САЭ: так как, по

разным данным, она может манифестировать за 36–48 ч до манифестации симптомов SIRS [17], это дает основание предположить, что в ее реализации принимают участие не только провоспалительные цитокины, ведь их уровень на момент начала когнитивных нарушений недостаточно велик. Пусковым звеном могут быть токсичные низкомолекулярные продукты метаболизма бактерий из первичного очага воспаления, размер которых позволяет им проникать через неповрежденный ГЭБ, особенно в области циркумвентрикулярных органов, где ГЭБ прерывистый или вообще отсутствует [13]. Такими продуктами могут быть ароматические микробные метаболиты – продукты бактериальной биотрансформации ароматических аминокислот: фенилаланина, тирозина, триптофана [1]. Многие исследователи также считают, что в развитии САЭ принимает участие попавший в ликвор компонент бактериальной стенки липополисахарид. Несмотря на отсутствие первичного инфицирования ЦНС, он запускает воспалительные процессы в микроглии, что приводит к ее активации, пролиферации и гиперпродукции ею провоспалительных цитокинов, изменению сосудистой проницаемости, привлечению клеток иммунной системы, выделению ими активных форм кислорода и дальнейших повреждений в головном мозге, приводящих к делирию и угнетению парасимпатической нервной системы, что, в свою очередь, способствует прогрессированию воспалительных процессов на периферии и развитию СМОД.

Активация каспаз

Долгосрочные последствия САЭ, о которых было сказано ранее, как правило, вызваны органическими изменениями в структуре головного мозга: в исследовании Q. Fu (2019) et al. получены данные, что нейроинфламация в головном мозге мышей при попадании в их организм липополисахарида происходит по NLRP3/Caspase-1-зависимому пути, который приводит к пироптозу – воспалительной форме запрограммированной гибели клеток – с последующим выделением из погибших клеток ИЛ-1 β , который только усиливает гибель нейронов и приводит к серьезному когнитивному дефициту у выживших. Согласно данным последних исследований, ингибиторы каспаз и белка NLRP3 показывают неплохие результаты нейропротективного действия на мышинных моделях сепсиса – это может стать новой вехой в лечении когнитивного дефицита у септиче-

ских больных [16, 35]. Весьма любопытно, что ингаляционный анестетик севофлуран также способен оказывать положительное влияние на головной мозг при сепсисе, похожим образом ингибируя апоптотические каскады в нейронах и способствуя в дальнейшем сохранению памяти у септических крыс [9].

Митохондриальная дисфункция и окислительный стресс

Апоптоз нервных клеток также может быть следствием аноксии, вызванной характерной для сепсиса гипотензией в целом и снижением перфузионного давления в мозговых сосудах в частности, а также набуханием мембран эритроцитов – проявлением повреждающего действия активных форм кислорода на клетки организма, что в совокупности приводит к гипоксии, снижению окислительного фосфорилирования и митохондриальной дисфункции нейронов. Митохондрии, в свою очередь, являются не только производителями внутриклеточной энергии, но и мишенью окислительного стресса, что делает их важным источником активных форм кислорода, избыточное выделение которых приводит к запуску апоптотических каскадов в клетках головного мозга [24].

Таким образом, все перечисленные процессы, характерные для САЭ, тесно взаимосвязаны между собой, они происходят в головном мозге параллельно, оказывая влияние друг на друга и потенцируя дальнейшее повреждение, приводящие в итоге к развитию и прогрессированию полиорганной недостаточности. Исходя из этого, ЦНС, по-видимому, является одной из первых структур, повреждение которой может определять течение и исход СПОН. Основным проявлением данного повреждения являются качественные и количественные нарушения сознания, для оценки которых пока не разработано оптимальной методики. Вероятно, степень нарушения сознания может коррелировать с исходом СПОН, и данную корреляцию можно положить в основу новой прогностической системы.

Заключение

Представленные данные подтверждают настоятельную необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении с целью установления наиболее ранних предикторов исхода СПОН при сепсисе.

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. Белобородова Н. В., Острова И. В. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (обзор) // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 121–139.
2. Боткин С. П. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции: в 2 т. / С. П. Боткин; вступ. ст. А. Л. Мясникова; сост. К. А. Розова. – М.: Медгиз, 1950. – 944 с.
3. Мещеряков Г. Н., Радаев С. М., Закс И. О. и др. Системы оценки тяжести – компонент методологии лечебной работы (обзор литературы) // Реаниматология и интенсивная терапия. – 2009. – № 1. – С. 19–28.
4. Насонкин О. С., Цыган В. Н. Исторические вехи эволюции учения о шоке в отечественной медицине // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2012. – № 1. – С. 314–320.
5. Никифорова (Постникова) Т. А., Песков С. А., Доронина О. Б. Анализ современного состояния клинко-экспериментальных данных о взаимодействии нервной и иммунной систем // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 72–80.
6. Саенко В. Ф., Десятерик В. И., Перцева Т. А. и др. Сепсис и нозокомиальная инфекция. – Кривой рог: Минерал, 2002. – 256 с.
7. Черных Е. Р., Леплина О. Ю., Тихонова М. А. и др. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 415–429.
8. Andonegui G., Zelinski E. L., Schubert C. L. et al. Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment // *JCI Insight*. – 2018. – Vol. 3, № 9. URL: <https://insight.jci.org/articles/view/99364>.
9. Bedirli N., Bagriacik E. U., Yilmaz G. et al. Sevoflurane exerts brain-protective effects against sepsis-associated encephalopathy and memory impairment through caspase 3/9 and Bax/Bcl signaling pathway in a rat model of sepsis // *J. Int. Med. Res.* – 2018. – Vol. 46, № 7. – P. 2828–2842.
10. Carmeliet P., Van Damme J., Deneef C. Interleukin-1 beta inhibits acetylcholine synthesis in the pituitary corticotrophic cell line AtT20 // *Brain Res.* – 1989. – Vol. 491. – P. 199–203.
11. Chaudhry N., Duggal A. K. Sepsis associated encephalopathy // *Advances in Medicine*. – 2014. – P. 1–16. URL: <https://doi.org/10.1155/2014/762320>.
12. Chung H. Y., Wickel J., Brunkhorst F. M. et al. Sepsis-associated encephalopathy: from delirium to dementia? // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 703.
13. Ebersoldt M., Sharshar T., Annane D. Sepsis-associated delirium // *Intens. Care Med.* – 2007. – Vol. 33. – P. 941–950.
14. Ehler J., Petzold A., Wittstock M. et al. The prognostic value of neurofilament levels in patients with sepsis-associated encephalopathy – A prospective, pilot observational study // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 1. URL: https://www.researchgate.net/publication/330662647_The_prognostic_value_of_neurofilament_levels_in_patients_with_sepsis-associated_encephalopathy-A_prospective_pilot_observational_study.
15. Eidelman L. A., Putterman D., Putterman C. et al. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275, № 6. – P. 470–473.
16. Fu Q., Wu J., Zhou X. Y. et al. NLRP3/Caspase-1 pathway-induced pyroptosis mediated cognitive deficits in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy // *Inflammation*. – 2019. – Vol. 42, № 1. – P. 306–318.
17. Gofton T. E., Young G. B. Sepsis-associated encephalopathy // *Nat. Rev. Neurol.* – 2012. – Vol. 8, № 10. – P. 557–566.
18. Heming N., Mazeraud A., Verdonk F. et al. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy // *Crit. Care (London, England)*. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 65.
19. Iacobone E., Bailly-Salin J., Polito A. et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37 (10 suppl.). – P. 331–336.
20. Karnatovskaia L. V., Festic E. Sepsis // *Neurohospitalist*. – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 144–153.
21. Kuperberg S. J., Wadgaonkar R. Sepsis-associated encephalopathy: the blood-brain barrier and the sphingolipid rheostat // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 597.
22. Li S., Lv J., Li J. et al. Intestinal microbiota impact sepsis associated encephalopathy via the vagus nerve // *Neurosci. Lett.* – 2018. – Vol. 662. – P. 98–104.
23. Li Y., Liu L., Kang J. et al. Neuronal-glial interactions mediated by interleukin-1 enhance neuronal acetylcholinesterase activity and mRNA expression // *J. Neurosci.* – 2000. – Vol. 20. – P. 149–155.

REFERENCES

1. Beloborodova N.V., Ostrova I.V. Sepsis-associated encephalopathy (review). *Obschaya Reanimatologiya*, 2017, vol. 13, no. 5, pp. 121-139. (In Russ.)
2. Botkin S.P. *Kurs kliniki vnutrennikh bolezney i klinicheskiye lektzii: v 2 t.* [The training course on internal medicine and clinical lectures. In 2 volumes]. S.P. Botkin, introd. by A.L. Myasnikov, comp. by K.A. Rozova. Moscow, Medgiz Publ., 1950. 944 p.
3. Mescheryakov G.N., Radaev S.M., Zaks I.O. et al. The systems for severity assessment as a component of treatment methodology (literature review). *Reanimatologiya I Intensivnaya Terapiya*, 2009, no. 1, pp. 19-28. (In Russ.)
4. Nasonkin O.S., Tsygan V.N. Historical milestones in the evolution of the theory of shock in the Russian medicine. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*, 2012, no. 1, pp. 314-320. (In Russ.)
5. Nikiforova (Postnikova) T.A., Peskov S.A., Doronina O.B. Analysis of the current state of clinical and experimental data on the interaction of the nervous and immune systems. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2014, vol. 13, no. 6, pp. 72-80. (In Russ.)
6. Saenko V.F., Desyaterik V.I., Pertseva T.A. et al. *Sepsis i nozokomialnaya infektsiya*. [Sepsis and nosocomial infection]. Krivoy Rog., Mineral Publ., 2002, 256 p.
7. Chernykh E.R., Lepina O.Yu., Tikhonova M.A. et al. Cytokine balance in the pathogenesis of the systemic inflammatory response: a new target of immunotherapeutic effects in the treatment of sepsis. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2001, vol. 3, no. 3, pp. 415-429. (In Russ.)
8. Andonegui G., Zelinski E.L., Schubert C.L. et al. Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment. *JCI Insight*, 2018, vol. 3, no. 9. Available: <https://insight.jci.org/articles/view/99364>.
9. Bedirli N., Bagriacik E.U., Yilmaz G. et al. Sevoflurane exerts brain-protective effects against sepsis-associated encephalopathy and memory impairment through caspase 3/9 and Bax/Bcl signaling pathway in a rat model of sepsis. *J. Int. Med. Res.*, 2018, vol. 46, no. 7, pp. 2828-2842.
10. Carmeliet P., Van Damme J., Deneef C. Interleukin-1 beta inhibits acetylcholine synthesis in the pituitary corticotrophic cell line AtT20. *Brain Res.*, 1989, vol. 491, pp. 199-203.
11. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis Associated Encephalopathy. *Advances in Medicine*, 2014, pp. 1-16. Available: <https://doi.org/10.1155/2014/762320>.
12. Chung H.Y., Wickel J., Brunkhorst F.M. et al. Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia? *J. Clin. Med.*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 703.
13. Ebersoldt M., Sharshar T., Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intens. Care Med.*, 2007, vol. 33, pp. 941-950.
14. Ehler J., Petzold A., Wittstock M. et al. The prognostic value of neurofilament levels in patients with sepsis-associated encephalopathy – A prospective, pilot observational study. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 1, Available: https://www.researchgate.net/publication/330662647_The_prognostic_value_of_neurofilament_levels_in_patients_with_sepsis-associated_encephalopathy-A_prospective_pilot_observational_study.
15. Eidelman L.A., Putterman D., Putterman C. et al. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA*, 1996, vol. 275, no. 6, pp. 470-473.
16. Fu Q., Wu J., Zhou X. Y. et al. NLRP3/Caspase-1 pathway-induced pyroptosis mediated cognitive deficits in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy. *Inflammation*, 2019, vol. 42, no. 1, pp. 306-318.
17. Gofton T.E., Young G.B. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat. Rev. Neurol.*, 2012, vol. 8, no. 10, pp. 557-566.
18. Heming N., Mazeraud A., Verdonk F. et al. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. *Crit. Care (London, England)*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 65.
19. Iacobone E., Bailly-Salin J., Polito A. et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit. Care Med.*, 2009, vol. 37, (10 suppl.), pp. 331-336.
20. Karnatovskaia L. V., Festic E. Sepsis. *Neurohospitalist*, 2012, vol. 2, no. 4, pp. 144-153.
21. Kuperberg S.J., Wadgaonkar R. Sepsis-associated encephalopathy: the blood-brain barrier and the sphingolipid rheostat. *Front Immunol.*, 2017, vol. 8, pp. 597.
22. Li S., Lv J., Li J. et al. Intestinal microbiota impact sepsis associated encephalopathy via the vagus nerve. *Neurosci. Lett.*, 2018, vol. 662, pp. 98-104.
23. Li Y., Liu L., Kang J. et al. Neuronal-glial interactions mediated by interleukin-1 enhance neuronal acetylcholinesterase activity and mRNA expression. *J. Neurosci.*, 2000, vol. 20, pp. 149-155.

24. Molnar L., Fülesdi B., Németh N. et al. Sepsis-associated encephalopathy: A review of literature // *Neurol. India*. – 2018. – Vol. 66. – P. 352–361.
25. Quan N., Banks W. A. Brain-immune communication pathways // *Brain Behav. Immun.*. – 2007. – Vol. 21. – P. 727–735.
26. Ren C., Yao R. Q., Zhang H. et al. Sepsis-associated encephalopathy: a vicious cycle of immunosuppression // *J. Neuroinflammation*. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 14.
27. Robba C., Crippa I. A., Taccone F. S. Septic Encephalopathy // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*. – 2018. – Vol. 18. – P. 82.
28. Saeed R. W. Varma S., Peng-Nemeroff T. et al. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation // *J. Exp. Med.*. – 2005. – Vol. 201. – P. 1113–1123.
29. Sonnevile R., de Montmollin E., Poujade J. et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy // *Intens. Care Med.*. – 2017. – Vol. 43. – P. 1075–1084.
30. Tong D. M., Zhou Y. T., Wang G. S. et al. Early prediction and outcome of septic encephalopathy in acute stroke patients with nosocomial // *J. Clin. Med. Res.*. – 2015. – Vol. 7, № 7. – P. 534–539.
31. Tracey K. J. Reflex control of immunity // *Nat. Rev. Immunol.*. – 2009. – Vol. 9. – P. 418–428.
32. Van Eijk M. M., Roes K. C., Honing M. L. et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376 (9755). – P. 1829–1837.
33. Watkins L. R., Goehler L. E., Relton J. K. et al. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication // *Neurosci. Lett.*. – 1995. – Vol. 183. – P. 27–31.
34. Westhoff D., Witlox J., Koenderman L. et al. Preoperative cerebrospinal fluid cytokine levels and the risk of postoperative delirium in elderly hip fracture patients // *J. Neuroinflammation*. – 2013. – Vol. 10. – P. 122.
35. Xu X. E., Liu L., Wang Y. C. et al. Caspase-1 inhibitor exerts brain-protective effects against sepsis-associated encephalopathy and cognitive impairments in a mouse model of sepsis // *Brain. Behav. Immun.*. – 2019. – Vol. 80. – P. 859–870.
36. Young G. B., Bolton C. F., Austin T. W. et al. The encephalopathy associated with septic illness // *Clin. Invest. Med.*. – 1990. – Vol. 13, № 6. – P. 297–304.
37. Zhang Q. H., Sheng Z. Y., Yao Y. M. Septic encephalopathy: when cytokines interact with acetylcholine in the brain // *Military Med. Research*. – 2014. – Vol. 1. – P. 20.
38. Zhu S. Z., Huang W. P., Huang L. Q. et al. Huperzine A protects sepsis associated encephalopathy by promoting the deficient cholinergic nervous function // *Neurosci. Lett.*. – 2016. – Vol. 631. – P. 70–78.
24. Molnar L., Fülesdi B., Németh N. et al. Sepsis-associated encephalopathy: A review of literature. *Neurol. India*, 2018, vol. 66, pp. 352–361.
25. Quan N., Banks W.A. Brain-immune communication pathways. *Brain Behav. Immun.*, 2007, vol. 21, pp. 727–735.
26. Ren C., Yao R. Q., Zhang H. et al. Sepsis-associated encephalopathy: a vicious cycle of immunosuppression. *J. Neuroinflammation*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 14.
27. Robba C., Crippa I. A., Taccone F.S. Septic Encephalopathy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2018, vol. 18, pp. 82.
28. Saeed R.W. Varma S., Peng-Nemeroff T. et al. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation. *J. Exp. Med.*, 2005, vol. 201, pp. 1113–1123.
29. Sonnevile R., de Montmollin E., Poujade J. et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy. *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, pp. 1075–1084.
30. Tong D.M., Zhou Y.T., Wang G.S. et al. Early prediction and outcome of septic encephalopathy in acute stroke patients with nosocomial. *J. Clin. Med. Res.*, 2015, vol. 7, no. 7, pp. 534–539.
31. Tracey K.J. Reflex control of immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, vol. 9, pp. 418–428.
32. Van Eijk M.M., Roes K.C., Honing M.L. et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet*, 2010, vol. 376(9755), pp. 1829–1837.
33. Watkins L.R., Goehler L.E., Relton J.K. et al. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication. *Neurosci. Lett.*, 1995, vol. 183, pp. 27–31.
34. Westhoff D., Witlox J., Koenderman L. et al. Preoperative cerebrospinal fluid cytokine levels and the risk of postoperative delirium in elderly hip fracture patients. *J. Neuroinflammation*, 2013, vol. 10, pp. 122.
35. Xu X.E., Liu L., Wang Y.C. et al. Caspase-1 inhibitor exerts brain-protective effects against sepsis-associated encephalopathy and cognitive impairments in a mouse model of sepsis. *Brain. Behav. Immun.*, 2019, vol. 80, pp. 859–870.
36. Young G.B., Bolton C.F., Austin T.W. et al. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin. Invest. Med.*, 1990, vol. 13, no. 6, pp. 297–304.
37. Zhang Q.H., Sheng Z.Y., Yao Y.M. Septic encephalopathy: when cytokines interact with acetylcholine in the brain. *Military Med., Research*, 2014, vol. 1, pp. 20.
38. Zhu S.Z., Huang W.P., Huang L.Q. et al. Huperzine A protects sepsis associated encephalopathy by promoting the deficient cholinergic nervous function. *Neurosci. Lett.*, 2016, vol. 631, pp. 70–78.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»,
119049, Москва,
4-й Добрынинский пер., д. 1/9.

Леонтьев Михаил Александрович

кандидат медицинских наук,
врач – анестезиолог-реаниматолог.
Тел./факс: 8 (499) 236–22–13.
E-mail: miwa_leontev@mail.ru

Кравчук Сергей Владимирович

заведующий отделением анестезиологии-реанимации,
врач – анестезиолог-реаниматолог.

Водова Анастасия Васильевна

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
студентка.
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Тел.: 8 (495) 434–03–29.
E-mail: ms.vodova@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Morozov Children Municipal Clinical Hospital,
Health Administration,
1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049.

Mikhail A. Leontiev

Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist and Emergency Physician.
Phone/Fax: +7 (499) 236-22-13.
Email: miwa_leontev@mail.ru

Sergey V. Kravchuk

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department,
Anesthesiologist and Emergency Physician.

Anastasia V. Vodova

Pirogov Russian National Research Medical University,
Student.
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.
Phone: +7 (495) 434-03-29.
Email: ms.vodova@mail.ru