

## СЕПСИС-АССОЦИИРОВАННАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

*R. Э. Якубцевич<sup>1,2</sup>, А. И. Жук<sup>1</sup>*



*<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

*<sup>2</sup>Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь*

*В данном обзоре литературы представлена актуальная информация об энцефалопатии, ассоциированной с сепсисом, у пациентов реанимационного профиля.*

*В обзоре изложены современные представления об этиологии, патогенезе и клиническом течении данной патологии. Определена ведущая роль кишечной микробиоты и ее метаболитов в повреждении гематоэнцефалического барьера при сепсис-ассоциированной энцефалопатии. Отражена проблема специфических методов диагностики и лечения.*

**Ключевые слова:** сепсис, энцефалопатия, синдром полиорганной дисфункции, септический шок, нарушение сознания

**Для цитирования:** Якубцевич, Р. Э. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия у пациентов в критических состояниях / Р. Э. Якубцевич, А. И. Жук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2025. Т. 23, № 6. С. 549-558. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-6-549-558>

Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (САЭ) представляет собой вторичную диффузную дисфункцию головного мозга без явной инфекции центральной нервной системы (ЦНС) [1]. По данным литературных источников, у 70% пациентов с сепсисом развивается септическая энцефалопатия, из них 49% составляют случаи летального исхода [2, 3, 4]. Так же существует мнение о том, что САЭ встречается у каждого третьего пациента с сепсисом [5]. По данным многоцентрового исследования, проведенного в 2017 году, из 2513 пациентов с сепсисом у 1341 (53%) была выявлена септическая энцефалопатия [6]. Основываясь на данных исследования Han Y. et al., из 3156 пожилых пациентов с сепсисом САЭ диагностировалась у 48,7%. Смертность при этом была значительно выше, чем у пациентов в группе, не относящейся к САЭ (28,78% против 12,59%,  $p<0,001$ ) [7].

По данным литературных источников этиологическим фактором в развитии САЭ служит кишечная микробиота, а именно компоненты клеточной стенки бактерий, которые подавляют регуляцию элементов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). К ним относятся липотеххоеевые кислоты у грамположительных бактерий и липополисахариды у грамотрицательных бактерий. Стоит также отметить роль микробных метаболитов, которые участвуют в формировании энцефалопатии: пропионовая и уксусная кислоты, ароматические микробные метаболиты такие, как фенилмолочная кислота, 4-гидрокси-фенилмолочная кислота и гидроксифенилуксусная кислота. Данные нарушения в функционировании микробиоты зачастую связаны с антибактериальной терапией сепсиса [1].

Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны и молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением, вызывают ответные реакции организма аутоиммунного характера, активируя рецепторы распознавания паттернов (PRR), ядерный фактор каппа би (NF-кБ) и в конечном итоге запускают активацию

Т-лимфоцитов против собственных клеток [8]. Некоторые авторы упоминают о так называемой оси «кишечник-мозг», которая подтверждает связь и взаимовлияние данных органов по пути блуждающего нерва и микробной регуляции, по нейроэндокринным и нейроиммунным путям [9, 10].

Немаловажной причиной для развития септической энцефалопатии может стать наследственная предрасположенность в виде наличия 1 из 10 генов: Pecam 1, Cdh 5, Fcgr, C1qa, Vwf, Vegfa, C1qb, C1qc, Fcgr 4, Fcgr 2b [11]. Приведенные гены экспрессируются в эндотелиальных и микроглиальных клетках и сопряжены с активацией сигнального пути митоген-активированной протеинкиназы, которая в норме отвечает за дифференцировку и пролиферацию клеток, играет важную роль в поляризации микроглии и разрешении воспаления. При этом мишенью для запуска патологического каскада преимущественно является гиппокамп. Потенциально модифицирующими факторами могут послужить инвазия коагулазонегативного стафилококка, пожилой возраст, женский пол, высокие баллы по шкале SOFA, искусственная вентиляция легких, длительная антибиотикотерапия [12], гематокрит ниже 32%, шкала комы Глазго (ШКГ) ниже 15 баллов [13], наличие острой почечной недостаточности и гипогликемии ниже 3 ммоль/л [6], гиперкарпнии  $>45$  мм рт. ст. и гипернатриемии  $>145$  ммоль/л, кишечной непроходимости и задержки мочи [14]. Стоит отметить, что внепеченочный уровень аммиака в сыворотке крови равный или более 45 мкмоль/л увеличивает риск развития САЭ (ОШ: 3,508, 95% доверительный интервал: 2,336–5,269,  $p<0,001$ ) [15]. В качестве триггера необходимо отдельно выделить гипотензию со значениями среднего артериального давления (АД) ниже 81,5 мм рт. ст., при этом оптимальное АД для функционирования всего организма соответствует значениям систолического АД более 120 мм рт. ст. и диастолического АД более

## Обзоры

80 мм рт. ст. [16]. Критическая гипотензия для головного мозга наблюдается при значениях центрального перфузионного давления (ЦПД) ниже 50 мм рт. ст. и внутричерепного давления (ВЧД) выше 40 мм рт. ст., что сопровождается метаболическими признаками ишемии и снижением электрической активности мозга. Оптимальными значениями для функционирования головного мозга являются показатели ЦПД и ВЧД равные 80–85 и 5–15 мм рт. ст. соответственно [17, 18]. Слишком глубокая анестезия у септических пациентов также опасна развитием САЭ, в этой связи ее глубина должна контролироваться BIS-мониторингом, придерживаясь целевых значений не ниже 40 (оптимально – 45–60).

В основе патофизиологии САЭ лежат диффузное нейровоспаление, ишемия и нейротоксичные процессы. На гистологическом уровне происходит активация микроглии, стимуляция гибели олигодендроцитов, размягчение, гипоперфузия и отек белого вещества. Активация эндотелия запускает экспрессию NF-кВ, который через увеличение циклооксигеназы-2 стимулирует выработку простогландинов Е и тем самым повышает проницаемость ГЭБ. Кроме того, активация эндотелия приводит к инфильтрации лейкоцитами, усилинию деятельности каскада коагуляции и образованию микротромбов за счет активации тромбина с помощью фактора X. Непрерывное формирование микротромбов усугубляет ишемию и способствует увеличению проницаемости ГЭБ. Инфламмасома NLRP3 – макромолекулярный комплекс, образуемый из цитозольных рецепторов NLR (группа PRR), активирует каспазы 1 и 5, способствует созреванию и секреции провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$  и ИЛ-18. ИЛ-1 $\beta$  играет важную роль в повреждении нейронов, а также стимулирует продукцию нейротоксичного фактора – фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ), вызывает пролиферацию макрофагов, микроглии и астроцитов. ИЛ-18 стимулирует выработку интерферона-гамма, активирует естественные киллеры, макрофаги и дендритные клетки [4, 5, 19].

Под воздействием токсических микробных метаболитов запускается каскад патогенетических реакций. Происходит активация каспазами разрушения межклеточных контактов и нейронального апоптоза, ферроптоз способствует перекисному окислению липидов и высвобождению глутамата, за счет глутаматной эксайтотоксичности формируется окислительный стресс, все это приводит и к митохондриальной дисфункции [5]. Совместно с действием каспаз белки семейства газостерина D запускают пироптоз микроглии [4]. Свой вклад в цепочку патогенеза вносят печень и мышцы, которые синтезируют тирозин и триптофан, метаболиты которых приводят к повышению синтеза монооксида азота, что ведет к высвобождению свободных радикалов, которые повреждают ДНК и повышают активность ядерного фермента поли-АДФ-рибозо-синтетазы, что влечет за собой

истощение энергии и гибель клеток [5]. Помимо этого, развивается дисфункция нейротрансмиттеров: допамиnergических, адренергических, ГАМК-ergicических и холинергических, что усугубляет метаболические нарушения, приводит к дополнительному повреждению ГЭБ [5].

О повреждении ГЭБ свидетельствует появление в крови белков плотных контактов: окклюдина, клаудина-5, JAM-1, ZO-1, при этом в мозговой ткани их концентрация наоборот снижается, что приводит к нарушению прочной связи клеток и передачи информации, повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера. Уровни окклюдина и ZO-1 положительно коррелировали с результатами шкал APACHE-II и SOFA и имели прогностическое значение для внутрибольничной смертности септических пациентов [20].

Помимо заявленных выше маркеров повреждения ГЭБ при САЭ, свою прогностическую ценность показали S100B-белок, нейронспецифическая енолаза, ИЛ-6 и ИЛ-10, гепарин-связывающий белок и тау-белок. S100B-белок представляет собой кальций-связывающий белок, преимущественно синтезируемый и секретируемый астроцитами, олигодендроцитами ЦНС и шванновскими клетками периферической нервной системы. В норме он присутствует в цитоплазме и регулирует фосфорилирование белков, пролиферацию и апоптоз клеток, энергетический обмен и воспалительную реакцию через сигнальный путь кальция; в патологическом состоянии он выделяется в клетку. Концентрация S100B более 126,4 нг/л в 1-е сутки развития сепсиса служила предиктором госпитальной летальности со специфичностью 80% и чувствительностью 70% [21].

Нейронспецифическая енолаза (NSE) является клеточно-специфичным изоферментом фермента енолазы. Диагностическое значение в отношении развития САЭ показала концентрация NSE, определенная в 1-е сутки развития сепсиса: уровень NSE  $\geq$  1,86 мкг/л указывал на развитие САЭ со специфичностью 78% и чувствительностью 90% ( $p < 0,001$ ). Концентрация NSE более 4,85 мкг/л была предиктором госпитальной летальности со специфичностью 100% и чувствительностью 50% [21].

О цитокиновом штурме и возможном развитии САЭ говорит уровень ИЛ-6  $>$  5000 пг/мл, ИЛ-10  $>$  1000 пг/мл и гепарин-связывающего белка  $>$  300 нг/мл ( $p < 0,05$ ). А уровень ИЛ-6  $>$  5000 пг/мл также был связан с увеличением смертности пациентов с сепсисом в течение 28 дней ( $p < 0,05$ ) [22].

После постановки диагноза сепсиса на 12, 24, 48, 72, 120, 168 ч у групп пациентов с САЭ значения тау-белка (белок, ассоциированный с микротрубочками), адренокортикотропный гормон в среднем значительно выше, чем в группе пациентов без САЭ ( $p < 0,01$ ). При исследовании уровня кортизола у пациентов в группе САЭ через 12, 24 и 48 часов после постановки диагноза сепсиса его значения были значительно выше, чем в группе, не относящейся к САЭ ( $p < 0,01$ ) [23].

Выделяют различные клинические варианты течения заболевания – от минимальных нарушений до перехода в делирий и кому. Чаще поражение локализуется в лобной коре и гиппокампе, реже затрагивается миндалевидное тело и ствол головного мозга. В острой фазе септической энцефалопатии возможны следующие осложнения: цереброваскулярные нарушения, повреждения белого вещества, эпиприпадки, делирий, полиорганская недостаточность, летальный исход. В долгосрочной перспективе – эпилепсия, когнитивные нарушения, нейрофизиологические последствия, функциональная инвалидность, атрофия вещества головного мозга [2]. Отмечается, что в диагностических целях возможно использование шкалы CAM-ICU, ШКГ, шкалы Ричмонда RASS, SOFA, ICDSC. Однако в наибольшей степени летальность прогнозирует шкала VIS ( $p=0,02$ ) [24, 25]. В качестве прогноза развития септической энцефалопатии возможно применение номограммы, основанной на УЗ-исследовании с контрастным усилением (CEUS) с определением скорости мозгового кровотока, индекса пульсации, дополненной исследованием уровня S100B-белка. Подобно транскраниальной допплерографии при применении CEUS время мозгового кровотока (ССТ) измеряется интервалом тока артериальной крови во внутреннюю сонную артерию (ICA) и ее выходом через внутреннюю яремную вену (IJV) [26]. Среди инструментальных исследований используются стандартные методы нейровизуализации: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография в Т2-режиме, дополненные ангиографией, на которых прослеживаются очаги ишемии, кровоизлияний и деструкции [27].

Также доказана клиническая значимость данных транскраниальной допплер-сонографии с измерением пиковой средней скорости кровотока в бассейне средней мозговой артерии (VmMCA), индексов пульсации (PI) и мозгового кровотока (CBFi). Вероятность развития САЭ имеет место при VmMCA ниже 40, PI ниже 0,8 и CBFi ниже 44. После постановки диагноза VmMCA и CBFi в группе САЭ были значительно ниже, чем в группе, не относящейся к САЭ, индекс пульсации у пациентов группы САЭ был значительно выше ( $p<0,05$ ) [23]. Признаками САЭ на электроэнцефалограмме могут послужить тета-, дельта-волны, паттерн «вспышка-подавление», несудорожные припадки, бессудорожный эпистатус, снижение реактивности [28]. В качестве метода оценки тяжести энцефалопатии используется регистрация мультимодальных вызванных потенциалов в виде анализа реакции на акустическую, зрительную и сердечно-сосудистую стимуляцию [29].

Помимо этого, применяется ультразвуковое измерение диаметра оболочки зрительного нерва (ДОЗН). В эксперименте ДОЗН положительно коррелировал с NSE и S100B в группе кроликов с САЭ. AUC для значения ДОЗН при диагностике САЭ через 6, 12 и 24 часа после постановки диагноза сепсиса составили 0,864, 0,957, 0,877 соответственно [30]. Уровни ДОЗН-0 (первое

измеренное значение) и ДОЗН<sub>max</sub> (максимальное измеренное значение) в группе САЭ были значительно выше, чем в группе, не относящейся к САЭ ( $5,23\pm0,52$  мм против  $5,85\pm0,54$  мм для ДОЗН-0 и  $5,41\pm0,46$  мм против  $6,09\pm0,58$  мм для ДОЗН<sub>max</sub> соответственно; все  $p$ -значения  $<0,001$ ) [17]. Дифференциальная диагностика может быть дополнена анализом спинномозговой жидкости (при проявлениях менингизма), эхокардиографией (при выявлении бактеремии) [14].

На сегодняшний день вопрос лечебной тактики САЭ проблематичен: основу по-прежнему составляет этиотропная терапия сепсиса. Однако существует некоторый перечень лекарственных средств для комбинированной терапии. Среди препаратов возможно использование лекарственных средств, для которых, помимо их основных эффектов, характерны нейропротекторные и детоксикационные свойства. Из группы гиполипидемических препаратов розувастатин эффективен в снижении экспрессии провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , а также способствует повышению содержания окклюдина именно в мозговой ткани, восстанавливая тем самым ГЭБ и препятствуя дальнейшему прогрессированию САЭ [31]. Нейропротективные свойства пирацетама, производного ГАМК, могут быть использованы для улучшения когнитивных функций, наблюдаемых при септической энцефалопатии [32]. Альфосцерат и цитиколин участвуют в метаболизме ацетилхолина, восстанавливают его синтез и продукцию фосфолипидов мембран нейронов, что обеспечивает необходимую цитопротекцию при данной патологии [32]. Ценность лекарственного препарата цитофлавин заключается в том, что он имеет в своем составе витамины B2, PP, янтарную кислоту и инозин, которые являются естественными метаболитами и стимулируют тканевое дыхание, обладая антигипоксическими и антиоксидантными свойствами [19]. Для коррекции когнитивных расстройств у пациентов реанимации с септической энцефалопатией вводят 20 мл цитофлавина, разведенного в 200 мл физиологического раствора. Введение осуществляют внутривенно капельно 2 раза в сутки в течение 10 дней. Способ обеспечивает эффективную коррекцию когнитивных расстройств у данной группы пациентов за счет оптимизации нейронального внутриклеточного обмена и повышения устойчивости мембран нервных и глиальных клеток к ишемии на фоне септической энцефалопатии [33]. Рилузол, изначально используемый для продления жизни пациентов с боковым амиотрофическим склерозом, характеризуется антиглутаматергическим действием, что главным образом обуславливает его применение при лечении САЭ, благодаря нейропротекторным, противосудорожным и седативным свойствам [28]. Аминогуанидин бикарбонат-фармацевтический препарат, который ингибирует выработку воспалительных цитокинов и активирует эндотелиальную синтазу оксида азота, усиливает механизмы защиты клеток и корректирует сосудистые нарушения при САЭ [28]. Значимость в терапии септической

энцефалопатии ферростатина-1, синтетического антиоксиданта, определяется ингибирированием ферроптоза, тем самым препарат способствует сохранению функционально активной нервной ткани [19]. Ацетаминофен ингибит гемоглобин-опосредованное перекисное окисление липидов, уменьшая радикалы протопорфирина железа, улучшая перфузию органов и может иметь потенциальный защитный эффект против синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе. Изучение изолированных микрососудов головного мозга у крыс показало, что ацетаминофен может быть эффективным средством для сохранения цереброваскулярной функции. Было обнаружено, что лечение ацетаминофеном значительно снижает 90-дневную смертность ( $p<0,001$ ). При этом препарат является защитным у пациентов, получавших общую дозу 650 мг или менее ( $p<0,05$ ), тогда как он не демонстрировал защитный эффект у тех, кому вводили более 650 мг ( $p=0,094$ ) [34]. Устранить проблему ишемического повреждения головного мозга при САЭ может помочь мельдоний – аналог гамма-бутиробетаина, который за счет угнетения синтеза карнитина и усиленного синтеза гамма-бутиробетаина обладает вазодилатирующим свойством, улучшая циркуляцию крови в очагах ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированной зоны, препятствует накоплению активированных форм недокисленных жирных кислот, снижая клеточное повреждение [35]. С целью нейропротекции возможно применение и противопаркинсонических препаратов таких как селегилин (является селективным ингибиторомmonoаминооксидазы типа В), леводопа (является левовращающимся изомером диоксифенилаланина-предшественника допамина, в который и превращается леводопа под влиянием фермента допа-декарбоксилазы в ЦНС) и бенсеразид (ингибитор периферической допа-декарбоксилазы). Общий эффект данных препаратов заключается в восстановлении мозгового кровотока путем налаживания метаболизма допамина в ЦНС [36, 37]. Для вальпройвой кислоты, помимо противоэпилептического действия, описаны и ее нейропротекторные свойства, в связи с чем она может дополнить лечение САЭ благодаря до- и постсинаптической модуляции ГАМК-ergicической передачи, регуляции активности глутамата, уровней серотонина и дофамина в гиппокампе, модуляции натриевых, кальциевых и калиевых каналов [38]. Обосновано применение и антидепрессантов при лечении септической энцефалопатии с целью коррекции дисфункции нейротрансмиттеров-миратазапина, который блокирует 5-HT2- и 5-HT3-серотониновые рецепторы и альфа2-адренорецепторы, тем самым усиливая центральную серотонинергическую и адренергическую передачи [19, 39]. Среди нейролептиков при САЭ наибольшее применение прослеживается у галоперидола, который действует через блокаду центральных дофаминовых и альфа-адренергических рецепторов в мезокортикальных и лимбических структурах головного мозга [5]. Важный в терапии САЭ се-

дативный эффект в лучшей степени достигается при помощи анестетика дексмедетомидина-высокоселективного агониста альфа2-адренорецепторов, благодаря которому осуществляется снижение высвобождения норэpineфрина и возбуждения голубого пятна в стволе мозга. Нейропротекторное свойство при этом выражается в снижении воспаления, апоптоза и аутофагии, защите ГЭБ и уменьшении отека мозга [19]. В целях профилактики САЭ применима комбинация дексмедетомидина с мелатонином [37]. Среди ингаляционных анестетиков при данной патологии седативно-нейропротекторный эффект продемонстрировали севофлуран и изофлуран, которые действуют через повышение активности Nd-рецепторов ГАМК и NMDA-рецепторов [26]. Следует отметить, что использование лекарственных препаратовベンзодиазепинового ряда является нежелательным у пациентов с САЭ, поскольку создает риски для усугубления энцефалопатии, при этом применение седации препаратами других фармгрупп оказывает положительное нейропротективное влияние [5].

Антицитокиновое цитопротекторное и эндотелийпротекторное действие пентоксифиллина важно в профилактике и лечении САЭ за счет увеличения эластичности мембран эритроцитов и улучшения оксигенации тканей, снижения эффектов цитокинов, концентрации активных форм кислорода, эластазы, ФНО- $\alpha$  [40]. С целью снижения нейровоспаления при САЭ применим кортистатин-14 – эндогенный пептид, который может связываться с рецепторами соматостатина, приводит к уменьшению уровня провоспалительных цитокинов, активации микроглии и корректировки метаболизма глюкозы [41]. Мелатонин способствует восстановлению ишемизированных участков нервной ткани, снижает нейровоспаление, обладает антиоксидантными свойствами, что оказывает позитивное влияние на мозговую ткань при САЭ [42]. Среди природных антиоксидантов оказывает положительное влияние в терапии САЭ водород, благодаря пути ингибирования NLRP3-инфламмасомы и редокс-чувствительного транскрипционного фактора Nrf2, который обеспечивает снижение воспаления, нейронального апоптоза и митохондриальной дисфункции [43]. Этилпируват также может ослаблять активацию микроглии и нарушение нейрогенеза за счет снижения уровня инфламмасомы NLRP3 в гиппокампе, который чаще всего и является мишенью при септической энцефалопатии [44, 45]. Нейроглобин известен как белок, который улучшает оксигенацию мозга благодаря своей способности связывать кислород, поэтому в терапии САЭ он используется для снижения гипоксических и ишемических эффектов. Возможно применение природных соединений таких, как физетин и бутеин с целью ингибирования нейровоспаления путем модуляции экспрессии ИЛ-1R1, NF- $\kappa$ B, ФНО- $\alpha$  в микроглии и снижения апоптоза нейронов. Для препятствия развития дефицита ацетилхолина при САЭ гуперзин А, природное алкалоидное соединение, применим в качестве

ингибитора ацетилхолинэстеразы [26]. Снижает нейровоспаление и апоптоз, улучшает когнитивные функции нейронов вещество, содержащееся в женьшене, – гинзенозид Rg1, оказывающий положительный эффект при САЭ [46]. Ресвератрол – это натуральный фенол, который извлекается из кожицы винограда. Его роль в терапии септической энцефалопатии заключается в инициации активации сиртуина 1 (Sirt1), который представляет собой класс деацетилазы, модифицирующий и инактивирующий ацетилирование воспалительных белков [47]. Морин – это еще одно вещество растительного происхождения, которое может использоваться для лечения вследствие уменьшения экспрессии ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10, снижения активации микроглии, уменьшении тау-fosфорилирования и осаждения амилоида [48]. Пиперин является основным активным компонентом черного перца. Литература описывает его антиоксидантные, иммуномодулирующие, противомикробные и нейропротекторные эффекты в контексте лечения САЭ, благодаря снижению выработки воспалительных цитокинов [49]. Кверцетин – натуральный флавоноид, который ликвидирует самоподдержку микроглии и нейронный ферроптоз гиппокампа через ингибирование сигнального пути взаимодействия между микроглией и нейронами CXCL2/CXCR2, что дает повод для его применения в терапии [50]. Противовоспалительное действие препаратов на основе пальмитоилэтаноламида связано с активацией рецепторов транскрипционного фактора PPAR- $\alpha$  и работой эндоканнабиноидной системы, которая играет одну из ключевых ролей в поддержании гомеостаза, потому применение данного вещества актуально при САЭ [51].

Для воздействия на механизмы иммунных процессов с целью предупреждения САЭ показали эффективность некоторые группы фармакологических препаратов. Среди иммуномодуляторов целесообразно применять глутоксим, иммуностимулирующий эффект которого обусловлен рецептор-опосредованным влиянием на кальций-зависимые сигнальные пути макрофагов, а системный цитопротекторный эффект реализуется при помощи усиления экспрессии ферментов детоксикации ксенобиотиков (глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и др.), нейтрализации активных форм кислорода и увеличения клиренса лактата [52]. Среди иммунодепрессантов эффективны тофацитиниб и барицитиниб, которые селективно ингибируют семейства янус-киназ, тем самым блокируя

передачу сигнала на ИЛ-2, 4, 7, 9, 15 и 21 и препятствуя активации, пролиферации лимфоцитов, способствуя торможению иммунного ответа при САЭ [53]. Также для повышения резистентности организма к инфекционным агентам в терапии септической энцефалопатии применимо внутривеннное введение человеческих иммуноглобулинов А, М и G, которые снижают гибель апоптозных клеток, повышают пролиферацию глии, снижают активность С5а-комплемента, NF- $\kappa$ B, усиливают опсонизацию и улучшают элиминацию возбудителя [54]. Была изучена связь между использованием различных классов антибиотиков во время пребывания в отделении интенсивной терапии и 30-дневным риском смертности у пациентов с сепсис-ассоциированной энцефалопатией. Оцененные классы антибиотиков включали цефалоспорины, пенициллины, карбапенемы, хинолоны, макролиды и метронидазол. 30-дневная смертность составила 16,19% (643 из 3974 пациентов). Использование пенициллинов (коэффициент опасности: 1,32; 95% доверительный интервал: 1,11–1,58;  $p=0,002$ ), макролидов (отношение опасности: 1,50; 95% доверительный интервал: 1,13–2,00,  $p=0,005$ ) и метронидазола (коэффициент опасности: 1,32; 95% доверительный интервал: 1,11–1,57,  $p=0,002$ ) было связано с более высоким риском 30-дневной смертности. Применение одного, двух или более трех классов антибиотиков было ассоциировано с повышенным риском 30-дневной смертности ( $p<0,05$ ) [55]. Следует помнить и о нейротоксичности таких препаратов, как цефепим (проникает через гематоэнцефалический барьер и уменьшает либо увеличивает высвобождение ГАМК) и мидазолам (связывается с рецептором ГАМК-А, основным рецептором ГАМК, что усиливает эффекты ГАМК за счет увеличения частоты открытия хлоридных каналов и приводит к гиперполяризации мембранны и нейрональному торможению) [14].

В качестве экстракорпоральной детоксикации наибольшую эффективность показал гемосорбент CytoSorb, способный элиминировать из крови циркулирующие цитокины [28].

Таким образом, анализ изученной литературы позволяет установить факт необходимости дальнейшего изучения методов ранней диагностики, лабораторных маркеров и определения их пороговых значений, специфичных для САЭ, поскольку длительность пребывания пациентов в отделениях реанимации, их инвалидизация и высокая летальность, значительно увеличивает затраты.

**Литература**

1. Savvina, I. A. Sepsis-associated encephalopathy: clinical, metabolic, neurophysiological and neuroimaging parallels / I. A. Savvina, N. V. Beloborodova, T. N. Trofimova. – New York : Nova Science Publishers, 2023. – 294 p. – (Neurology – Laboratory and Clinical Research Developments). – doi: 10.52305/QQGR0434.
2. Белобородова, Н. В. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (обзор) / Н. В. Белобородова, И. В. Острова // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 121-139. – doi: 10.15360/1813-9779-2017-5-121-139. – edn: UOIXQG.
3. Клинические аспекты септической энцефалопатии / О. В. Фесенко, А. И. Синопальников, В. В. Филатов [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 1. – С. 67-70. – doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-1-67-70. – edn: VKYAYP.
4. Luo, Y. Research progress on sepsis-associated encephalopathy by inhibiting pyroptosis / Y. Luo, D. Xu, C. Yu // Gene. – 2025. – Vol. 961. – P. 149560. – doi: 10.1016/j.gene.2025.149560.
5. Септическая энцефалопатия: патофизиология, патоморфология, клинические синдромы, лечебная тактика / И. А. Саввина, Ю. М. Забродская, К. И. Себелев [и др.] // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2017. – № 4 (54). – С. 20-33. – edn: YREWSP.
6. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy / R. Sonneville, E. de Montmollin, J. Poujade [et al.] // Intensive Care Med. – 2017. – Vol. 43, № 8. – P. 1075-1084. – doi: 10.1007/s00134-017-4807-z.
7. Early prediction of sepsis associated encephalopathy in elderly ICU patients using machine learning models: a retrospective study based on the MIMIC-IV database / Y. Han, X. Xie, J. Qiu [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2025. – Vol. 15. – P. 1545979. – doi: 10.3389/fcimb.2025.1545979.
8. Regulation of ubiquitination in sepsis: from PAMP versus DAMP to peripheral inflammation and cell death / Y. Li, J. Yu, Z. Zeng, W. Lin // Front Immunol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1513206. – doi: 10.3389/fimm.2024.1513206.
9. Gut-brain axis in the pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy / X. Wang, X. Wen, S. Yuan, J. Zhang // Neurobiol Dis. – 2024. – Vol. 195. – P. 106499. – doi: 10.1016/j.nbd.2024.106499.
10. The modulatory effects of gut microbes and metabolites on blood-brain barrier integrity and brain function in sepsis-associated encephalopathy / Z. Li, F. Zhang, M. Sun [et al.] // PeerJ. – 2023. – Vol. 11. – P. e15122. – doi: 10.7717/peerj.15122.
11. Exploring the molecular mechanism of sepsis-associated encephalopathy by integrated analysis of multiple datasets / Q. Zhang, C. Lu, W. Fan, Y. Yin // Cytokine. – 2024. – Vol. 180. – P. 156609. – doi: 10.1016/j.cyto.2024.156609.
12. Microbiological and clinical predictors of sepsis-associated encephalopathy in bloodstream infections: a retrospective cohort study / Y. Fei, Z. Hao, X. Zheng [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2025. – Vol. 15. – P. 1548370. – doi: 10.3389/fcimb.2025.1548370.
13. Бельшев, С. Ю. Септическая энцефалопатия: аспекты патогенеза и факторы риска развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Бельшев Сергей Юрьевич ; Уральская гос. мед. ак. – Екатеринбург, 2010. – 104 с.
14. The spectrum of sepsis-associated encephalopathy: a clinical perspective / R. Sonneville, S. Benghanem, L. Jeantin [et al.] // Crit Care. – 2023. – Vol. 27, № 1. – P. 386. – doi: 10.1186/s13054-023-04655-8.
15. Relationship between Nonhepatic Serum Ammonia Levels and Sepsis-Associated Encephalopathy: A Retrospective Cohort Study / P. Wang, J. Yan, Q. Shi [et al.] // Emerg Med Int. – 2023. – Vol. 2023. – P. 6676033. – doi: 10.1155/2023/6676033.
16. Optimal target mean arterial pressure for patients with sepsis-associated encephalopathy: a retrospective cohort study / H. Peng, Z. Liang, S. Zhang, Y. Yang // BMC Infect Dis. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 902. – doi: 10.1186/s12879-024-09789-w.
17. Elevated Intracranial Pressure Level Is a Risk Factor for Sepsis-associated Encephalopathy: A Prospective Cohort Study / Y. Luo, H. Yang, M. Zhou [et al.] // In Vivo. – 2023. – Vol. 37, № 6. – P. 2585-2596. – doi: 10.21873/invivo.13366.
18. Струк, Ю. В. Принципы интенсивной терапии и транспортировки больных с острым повреждением головного мозга : метод. рекомендации / Ю. В. Струк, С. В. Кузнецов, О. А. Якушева. – Воронеж : ВГМУ, 2015. – 30 с.
19. Патофизиологические аспекты и комплексная диагностика сепсис-ассоциированной энцефалопатии. Перспективы этиопатогенетической терапии. / К. М. Быкова, И. А. Саввина, Н. В. Бодарева, Ю. М. Забродская // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 4 – С. 92-98. – doi: 10.17116/anaesthesiology202204192. – edn: RYKDGQ.
20. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis-a narrative review / T. Barichello, J. S. Generoso, M. Singer, F. Dal-Pizzol // Crit Care. – 2022. – Vol. 26, № 1. – P. 14. – doi: 10.1186/s13054-021-03862-5.
21. Биомаркеры острого церебрального повреждения в комплексной диагностике сепсис-ассоциированной энцефалопатии / И. А. Саввина, Н. В. Дрягина, К. М. Быкова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2025. – № 3. – С. 6-13. – doi: 10.17116/anaesthesiology20250316. – edn: ZOAVKG.
22. Analysis of the inflammatory storm response and heparin binding protein levels for the diagnosis and prognosis of sepsis-associated encephalopathy / D. Yu, J. Liu, X. Song [et al.] // Eur J Med Res. – 2025. – Vol. 30, № 1. – P. 116. – doi: 10.1186/s40001-025-02369-x.
23. Value of cerebral hypoxic-ischemic injury markers in the early diagnosis of sepsis associated encephalopathy in burn patients with sepsis / X. L. Li, J. F. Xie, X. Y. Ye [et al.] // Zhonghua Shao Shang Yu Chuang Mian Xiu Fu Za Zhi. – 2022. – Vol. 38, № 1. – P. 21-28. – doi: 10.3760/cma.j.cn501120-20211006-00346.
24. Предикторы тяжести течения и продолжительности лечения сепсис-ассоциированного делирия / Н. А. Резепов, Ю. В. Скрипкин, О. Н. Улиткина [и др.] // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 28-37. – doi: 10.15360/1813-9779-2017-6-28-37. – edn: ZXOXYD.
25. Сравнительная оценка прогностической способности шкал органной дисфункции paediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA), paediatric logistic organ dysfunction 2 (PELOD 2) и оценочной системы Vasoactive-Inotropic Score (VIS) у детей с септическим шоком: ретроспективное наблюдательное исследование / А. В. Трембач, Н. М. Бгане, И. А. Трембач [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2024. – № 1 – С. 94-101. – doi: 10.21320/1818-474X-2024-1-94-101. – edn: OTSTLI.

26. Optimizing the prediction of sepsis-associated encephalopathy with cerebral circulation time utilizing a nomogram: a pilot study in the intensive care unit / J. Mei, X. Zhang, X. Sun [et al.] // *Front Neurol.* – 2024. – Vol. 14. – P. 1303075. – doi: 10.3389/fneur.2023.1303075.
27. Шарипова, В. Х. Современный взгляд на проблему сепсис-ассоциированной энцефалопатии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии / В. Х. Шарипова, О. К. Лутфиллаев, Н. Ф. Бердиев // *Oriental Renaissance: Innovative, Educational, Natural and Social Sciences.* – 2021. – Т. 1, № 10. – С. 907-931.
28. Сепсис индуцированная энцефалопатия / С. М. Галиб, С. В. Свиридов, И. В. Веденина, В. С. Некрасова // *Российский медицинский журнал.* – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 99-103. – doi: 10.18821/0869-2106-2018-24-2-99-103. – edn: XWBURF.
29. Клиническая значимость мультимодальных вызванных потенциалов у пациентов с септической энцефалопатией / К. М. Быкова, Е. Н. Жарова, И. Ю. Кашерининов [и др.] // *Anesthesiology and Reanimation.* – 2023. – № 6 – С. 43-51. – doi: 10.17116/anaesthesiology202306143. – edn: CKUQLE.
30. Diagnostic value of ONSD in sepsis associated encephalopathy of New Zealand rabbits / J. Wang, M. Yang, H. Xu [et al.] // *Brain Res Bull.* – 2022. – Vol. 179. – P. 68-73. – doi: 10.1016/j.brainresbull.2021.12.002.
31. Rosuvastatin mitigates blood-brain barrier disruption in sepsis-associated encephalopathy by restoring occludin levels / Q. Shen, Q. Yu, T. Chen, L. Zhang // *Eur J Med Res.* – 2025. – Vol. 30, № 1. – P. 103. – doi: 10.1186/s40001-025-02314-y.
32. Исайкин, А. И. Применение нейропротективной терапии при инсультах и черепно-мозговой травме / А. И. Исайкин, Е. А. Чернышова, Н. Н. Яхно // *Трудный пациент.* – 2012. – Т. 10, № 11. – С. 18-21. – edn: РХНQMB.
33. Патент РФ №2695355, МПК A61K 31/194 (2019.05). Способ коррекции когнитивных расстройств у реанимационных больных с септической энцефалопатией : № 2018129365 : заявлено 10.08.2018 : опубл. 23.07.2019 / Саввина И. А., Блинов С. А., Рутковский Р. В., Малхозова А. М., Блинова О. В. ; заявители: Саввина И. А., Блинов С. А., Рутковский Р. В., Малхозова А. М., Блинова О. В. – 5 с.
34. Early acetaminophen use is associated with the reduced mortality risk in patients with sepsis-associated encephalopathy: a retrospective study / F. Huang, J. Yi, T. Zhou, X. Gong // *Eur J Med Res.* – 2025. – Vol. 30, № 1. – P. 512. – doi: 10.1186/s40001-025-02786-y.
35. Region-specific neuroprotective effects of meldonium pretreatment in two models of sepsis-associated encephalopathy / A. Ružićić, T. Srdić, K. Bobić [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2025. – Vol. 16. – P. 1588831. – doi: 10.3389/fphar.2025.1588831.
36. Exploring Neuroprotective Agents for Sepsis-Associated Encephalopathy: A Comprehensive Review / K. Krzyzaniak, R. Krion, A. Szymczyk [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 13. – P. 10780. – doi: 10.3390/ijms241310780.
37. Tauber, S. C. Treatment of septic encephalopathy and encephalitis – a critical appraisal / S. C. Tauber, R. Nau // *Expert Rev Neurother.* – 2023. – Vol. 23, № 12. – P. 1069-1080. – doi: 10.1080/14737175.2023.2288652.
38. Перспективы разработки новых пролонгированных форм производных вальпроевой кислоты для купирования судорожного синдрома / В. Н. Зорина,
- А. Я. Беспалов, К. А. Краснов [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2022. – Т. 122, № 7. – С. 14-19. – doi: 10.17116/jneuro202212207114. – edn: HLBPJW.
39. Esketamine mitigates endotoxin-induced hippocampal injury by regulating calcium transient and synaptic plasticity via the NF- $\alpha$ 1/CREB pathway / M. Xu, J. Wang, J. Shi [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2025. – Vol. 269. – P. 110362. – doi: 10.1016/j.neuropharm.2025.110362.
40. Бархатова, Н. А. Способ неспецифической антицитокиновой терапии генерализованной формы хирургической инфекции / Н. А. Бархатова // *Международный научно-исследовательский журнал.* – 2014. – № 4-4 (23). – С. 12-13. – edn: SDBVQZ.
41. Cortistatin-14 Exerts Neuroprotective Effect Against Microglial Activation, Blood-brain Barrier Disruption, and Cognitive Impairment in Sepsis-associated Encephalopathy / Q. Wen, Q. Ding, J. Wang [et al.] // *J Immunol Res.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 3334145. – doi: 10.1155/2022/3334145.
42. Potential Neuroprotective Role of Melatonin in Sepsis-Associated Encephalopathy Due to Its Scavenging and Anti-Oxidative Properties / M. Sieminski, K. Szaruta-Raflesz, J. Szypenbejl, K. Krzyzaniak // *Antioxidants (Basel).* – 2023. – Vol. 12, № 9. – P. 1786. – doi: 10.3390/antiox12091786.
43. Hydrogen attenuates sepsis-associated encephalopathy by NRF2 mediated NLRP3 pathway inactivation / K. Xie, Y. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Inflamm Res.* – 2020. – Vol. 69, № 7. – P. 697-710. – doi: 10.1007/s00011-020-01347-9.
44. Breaking the vicious cycle: Targeting the NLRP3 inflammasome for treating sepsis-associated encephalopathy / H. Zhong, T. Liu, Y. Shang [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2024. – Vol. 177. – P. 117042. – doi: 10.1016/j.biophys.2024.117042.
45. Ethyl pyruvate protects against sepsis-associated encephalopathy through inhibiting the NLRP3 inflammasome / X. Zhong, L. Xie, X. Yang [et al.] // *Mol Med.* – 2020. – Vol. 26, № 1. – P. 55. – doi: 10.1186/s10020-020-00181-3.
46. Li, Y. Ginsenoside Rg1 protects against sepsis-associated encephalopathy through beclin 1-independent autophagy in mice / Y. Li, F. Wang, Y. Luo // *J Surg Res.* – 2017. – Vol. 207. – P. 181-189. – doi: 10.1016/j.jss.2016.08.080.
47. Resveratrol Protects against Sepsis-Associated Encephalopathy and Inhibits the NLRP3/IL-1 $\beta$  Axis in Microglia / D. M. Sui, Q. Xie, W. J. Yi [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 1045657. – doi: 10.1155/2016/1045657.
48. Morin exerts protective effects on encephalopathy and sepsis-associated cognitive functions in a murine sepsis model / X. E. Xu, M. Z. Li, E. S. Yao [et al.] // *Brain Res Bull.* – 2020. – Vol. 159. – P. 53-60. – doi: 10.1016/j.brainresbull.2020.03.019.
49. Potential of piperine for neuroprotection in sepsis-associated encephalopathy / F. M. Ferreira, S. V. Gomes, L. C. F. Carvalho [et al.] // *Life Sci.* – 2024. – Vol. 337. – P. 122353. – doi: 10.1016/j.lfs.2023.122353.
50. Quercetin protects against sepsis-associated encephalopathy by inhibiting microglia-neuron crosstalk via the CXCL2/CXCR2 signaling pathway / Y. S. Yang, C. Y. Liu, M. Q. Pei [et al.] // *Phytomedicine.* – 2024. – Vol. 134. – P. 155987. – doi: 10.1016/j.phymed.2024.155987.
51. Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: an update / S. C. Tauber, M. Djukic, J. Gossner [et al.] //

## Обзоры

- Expert Rev Anti Infect Ther. – 2021. – Vol. 19, № 2. – P. 215-231. – doi: 10.1080/14787210.2020.1812384.
52. Глутоксим как модулятор окислительно-восстановительного состояния глутатиона у септических пациентов с энцефалопатией / Ю. Ю. Кобеляцкий, Л. А. Мальцева, Н. Ф. Мосенцев, В. Н. Лисничая // Медицина неотложных состояний. – 2018. – № 4 (91). – С. 104-109. – doi: 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137866. – edn: XVIWIX.
53. JAK/STAT inhibitors mitigate sepsis-associated cerebral and cognitive injury / M. S. Bhadauriya, H. Singh, M. Suri [et al.] // Fundam Clin Pharmacol. – 2025. – Vol. 39, № 3. – P. e70005. – doi: 10.1111/fcp.70005.
54. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in septic encephalopathy / F. Esen, P. E. Ozcan, E. Tuzun, M. D. Boone // Rev Neurosci. – 2018. – Vol. 29, № 4. – P. 417-423. – doi: 10.1515/revneuro-2017-0065.
55. Relationship between antibiotic use and short-term risk of mortality in patients with sepsis-associated encephalopathy: a study based on the medical information mart for intensive care database / S. Xiao, J. Li, Q. Zhu [et al.] // BMC Infect Dis. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 858. – doi: 10.1186/s12879-025-11139-3.

## References

1. Savvina IA, Beloborodova NV, Trofimova TN. Sepsis-associated encephalopathy: clinical, metabolic, neurophysiological and neuroimaging parallels. New York: Nova Science Publishers; 2023. 294 p. (Neurology – Laboratory and Clinical Research Developments). doi: 10.52305/QQGR0434.
2. Beloborodova NV, Ostrova IV. Sepsis-associated encephalopathy (review). General Reanimatology. 2017;13(5):121-139. doi: 10.15360/1813-9779-2017-5-121-139. edn: UOIXQG. (Russian).
3. Fesenko OV, Sinopalnikov AI, Filatov VV, Danishevsky SV, Styrt EA. Clinical aspects of septic encephalopathy. Clinical medicine. 2016;94(1):67-70. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-1-67-70. edn: VKYAYP. (Russian).
4. Luo Y, Xu D, Yu C. Research progress on sepsis-associated encephalopathy by inhibiting pyroptosis. Gene. 2025;961:149560. doi: 10.1016/j.gene.2025.149560.
5. Savvina IA, Zabrodskaya YuM, Sebelev KI, Petrova AO, Bodareva NV, Novikov VYu, Rutkovskiy RV, Rasputina DA. Septic encephalopathy: pathophysiology, pathomorphology, clinical syndromes, treatment tactics. Neurosurgery and Neurology of Childhood. 2017;4(54):20-33. edn: YREWSP. (Russian).
6. Sonneville R, de Montmollin E, Poujade J, Garrouste-Orgeas M, Souweine B, Darmon M, Mariotte E, Argaud L, Barbier F, Goldgran-Toledano D, Marcotte G, Dumenil AS, Jamali S, Lacave G, Ruckly S, Mourvillier B, Timsit JF. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy. Intensive Care Med. 2017;43(8):1075-1084. doi: 10.1007/s00134-017-4807-z.
7. Han Y, Xie X, Qiu J, Tang Y, Song Z, Li W, Wu X. Early prediction of sepsis associated encephalopathy in elderly ICU patients using machine learning models: a retrospective study based on the MIMIC-IV database. Front Cell Infect Microbiol. 2025;15:1545979. doi: 10.3389/fcimb.2025.1545979.
8. Li Y, Yu J, Zeng Z, Lin W. Regulation of ubiquitination in sepsis: from PAMP versus DAMP to peripheral inflammation and cell death. Front Immunol. 2024;15:1513206. doi: 10.3389/fimmu.2024.1513206.
9. Wang X, Wen X, Yuan S, Zhang J. Gut-brain axis in the pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy. Neurobiol Dis. 2024;195:106499. doi: 10.1016/j.nbd.2024.106499.
10. Li Z, Zhang F, Sun M, Liu J, Zhao L, Liu S, Li S, Wang B. The modulatory effects of gut microbes and metabolites on blood-brain barrier integrity and brain function in sepsis-associated encephalopathy. PeerJ. 2023;11:e15122. doi: 10.7717/peerj.15122.
11. Zhang Q, Lu C, Fan W, Yin Y. Exploring the molecular mechanism of sepsis-associated encephalopathy by integrated analysis of multiple datasets. Cytokine. 2024;180:156609. doi: 10.1016/j.cyto.2024.156609.
12. Fei Y, Hao Z, Zheng X, Ji X, Zhao W. Microbiological and clinical predictors of sepsis-associated encephalopathy in bloodstream infections: a retrospective cohort study. Front Cell Infect Microbiol. 2025;15:1548370. doi: 10.3389/fcimb.2025.1548370.
13. Belyshev SJU. Septicheskaja jencefalopatiya: aspekty patogeneza i faktory riska razvitiija [master's thesis]. Ekaterinburg (Russian); 2010. 104 p. (Russian).
14. Sonneville R, Benghanem S, Jeantin L, de Montmollin E, Doman M, Gaudemer A, Thy M, Timsit JF. The spectrum of sepsis-associated encephalopathy: a clinical perspective. Crit Care. 2023;27(1):386. doi: 10.1186/s13054-023-04655-8.
15. Wang P, Yan J, Shi Q, Yang F, Li X, Shen Y, Liu H, Xie K, Zhao L. Relationship between Nonhepatic Serum Ammonia Levels and Sepsis-Associated Encephalopathy: A Retrospective Cohort Study. Emerg Med Int. 2023;2023:6676033. doi: 10.1155/2023/6676033.
16. Peng H, Liang Z, Zhang S, Yang Y. Optimal target mean arterial pressure for patients with sepsis-associated encephalopathy: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2024;24(1):902. doi: 10.1186/s12879-024-09789-w.
17. Luo Y, Yang H, Zhou M, Yang W, Zhang W, Li QQ. Elevated Intracranial Pressure Level Is a Risk Factor for Sepsis-associated Encephalopathy: A Prospective Cohort Study. In Vivo. 2023;37(6):2585-2596. doi: 10.21873/in-vivo.13366.
18. Struk JuV, Kuznecov SV, Jakusheva OA. Principy intensivnoj terapii i transportirovki bolnyh s ostrym povrezhdeniem golovnogo mozga. Voronezh: VGMU; 2015. 30 p. (Russian).
19. Bykova KM, Savvina I, Bodareva NV, Zabrodskaya YuM. Pathophysiological aspects and complex diagnosis of sepsis-associated encephalopathy. Prospects for etiopathogenetic therapy. Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2022;4:92-98. doi: 10.17116/anaesthesiology202204192. edn: RYKDGQ. (Russian).
20. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis-a narrative review. Crit Care. 2022;26(1):14. doi: 10.1186/s13054-021-03862-5.
21. Savvina IA, Dryagina NV, Bykova KM, Iablonskikh DD, Rodchenko AM, Rutkovskiy RV, Matakaeva ZHA, Kasherininov IYU, Mazurok VA, Shlyakhto EV. Biomarkers of acute cerebral damage in complex diagnosis of sepsis-associated encephalopathy. Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2025;3:6-13. doi: 10.17116/anaesthesiology20250316. edn: ZOAVKG. (Russian).
22. Yu D, Liu J, Song X, Ao Y, Li X, Han Y. Analysis of the inflammatory storm response and heparin binding protein levels for the diagnosis and prognosis of sepsis-associated encephalopathy. Eur J Med Res. 2025;30(1):116. doi: 10.1186/s40001-025-02369-x.

23. Li XL, Xie JF, Ye XY, Li Y, Li YG, Feng K, Tian SM, Lou JH, Xia CD. Value of cerebral hypoxic-ischemic injury markers in the early diagnosis of sepsis associated encephalopathy in burn patients with sepsis. *Zhonghua Shao Shang Yu Chuang Mian Xiu Fu Za Zhi.* 2022;38(1):21-28. doi: 10.3760/cma.j.cn501120-20211006-00346.
24. Rezepov NA, Skripkin YuV, Ulitkina ON, Grebenchikov OA, Likhvantsev VV. Predictors of the severity of the course and duration of treatment of sepsis-associated delirium. *General Resuscitation.* 2017;13(6):28-37. doi: 10.15360/1813-9779-2017-6-28-37. edn: ZXXOXP. (Russian).
25. Trembach AV, Bgane NM, Trembach IA, Mironov PI, Aleksandrovich YS. Comparative assessment of the prognostic ability of the organ dysfunction scales pediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA), pediatric logistic organ dysfunction 2 (PELOD 2) and the Vasoactive-Inotropic Score (VIS) assessment system in children with septic shock: a retrospective observational study. *Annals of critical care.* 2024;1(1):94-101. doi: 10.21320/1818-474X-2024-1-94-101. edn: OTSTLI. (Russian).
26. Mei J, Zhang X, Sun X, Hu L, Song Y. Optimizing the prediction of sepsis-associated encephalopathy with cerebral circulation time utilizing a nomogram: a pilot study in the intensive care unit. *Front Neurol.* 2024;14:1303075. doi: 10.3389/fneur.2023.1303075.
27. Sharipova VKh, Lutfillaev OK, Berdiev NF. Modern view on the problem of sepsis-associated encephalopathy in the conditions of the intensive care unit. *Oriental Renaissance: Innovative, Educational, Natural and Social Sciences.* 2021;1(10):907-931. (Russian).
28. Rhalib SM, Sviridov SV, Vedenina IV, Nekrasova VS. The sepsis-induced encephalopathy. *Russian medical journal.* 2018;24(2):99-103. doi: 10.18821/0869-2106-2018-24-2-99-103. edn: XWBURF. (Russian).
29. Bykova KM, Zharova EN, Kasherininov IYu, Matakeeva ZHA, Marichev AO, Savvina IA. Clinical significance of multimodal evoked potentials in patients with septic encephalopathy. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2023;6:43-51. doi: 10.17116/anaesthesia202306143. edn: CKUQLE. (Russian).
30. Wang J, Yang M, Xu H, Huang C, Xia Z, Cheng Y, Shu X, Li Y, Shi B, Qin C, Xiao S, Liu M, Tang W. Diagnostic value of ONSD in sepsis associated encephalopathy of New Zealand rabbits. *Brain Res Bull.* 2022;179:68-73. doi: 10.1016/j.brainresbull.2021.12.002.
31. Shen Q, Yu Q, Chen T, Zhang L. Rosuvastatin mitigates blood-brain barrier disruption in sepsis-associated encephalopathy by restoring occludin levels. *Eur J Med Res.* 2025;30(1):103. doi: 10.1186/s40001-025-02314-y.
32. Isajkin AI, Chernyshova EA, Jahno NN. Primenenie nejroprotektivnoj terapii pri insultah i cherepno-mozgovoj travme. *Trudnyj pacient.* 2012;10(11):18-21. edn: PXHQMB. (Russian).
33. Savvina IA, Blinov SA, Rutkovskij RV, Malhozova AM, Blinova OV, inventors; Savvina IA, Blinov SA, Rutkovskij RV, Malhozova AM, Blinova OV, assignee. Sposob korrektsii kognitivnyh rasstrojstv u reanimacionnyh bolnyh s septicheskoy jencefalopatiей. Russian Federation patent RU 2695355. 2019 July 23. (Russian).
34. Huang F, Yi J, Zhou T, Gong X. Early acetaminophen use is associated with the reduced mortality risk in patients with sepsis-associated encephalopathy: a retrospective study. *Eur J Med Res.* 2025;30(1):512. doi: 10.1186/s40001-025-02786-y.
35. Ružić A, Srđić T, Bobić K, Drakulić D, Veljković F, Todorović A, Đurašević S, Lakić I. Region-specific neuroprotective effects of meldonium pretreatment in two models of sepsis-associated encephalopathy. *Front Pharmacol.* 2025;16:1588831. doi: 10.3389/fphar.2025.1588831.
36. Krzyzaniak K, Krion R, Szymczyk A, Stepniewska E, Sieminski M. Exploring Neuroprotective Agents for Sepsis-Associated Encephalopathy: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10780. doi: 10.3390/ijms241310780.
37. Tauber SC, Nau R. Treatment of septic encephalopathy and encephalitis - a critical appraisal. *Expert Rev Neurother.* 2023;23(12):1069-1080. doi: 10.1080/14737175.2023.2288652.
38. Zorina VN, Bespalov AY, Krasnov KA, Melekhova AS, Reinuk VL. Prospects for the development of new prolonged forms of valproic acid derivatives for the relief of convulsive syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(7):14-19. doi: 10.17116/jneviro202212207114. edn: HLBPJW. (Russian).
39. Xu M, Wang J, Shi J, Wu X, Zhao Q, Shen H, Chen J, Yu J. Esketamine mitigates endotoxin-induced hippocampal injury by regulating calcium transient and synaptic plasticity via the NF- $\alpha$ 1/CREB pathway. *Neuropharmacology.* 2025;269:110362. doi: 10.1016/j.neuropharm.2025.110362.
40. Barkhatova NA. Method nonspecific anticytokine therapy of generalized forms of surgical infections. *International Research Journal.* 2014;4-4(23):12-13. edn: SDBVQZ. (Russian).
41. Wen Q, Ding Q, Wang J, Yin Y, Xu S, Ju Y, Ji H, Liu B. Cortistatin-14 Exerts Neuroprotective Effect Against Microglial Activation, Blood-brain Barrier Disruption, and Cognitive Impairment in Sepsis-associated Encephalopathy. *J Immunol Res.* 2022;2022:3334145. doi: 10.1155/2022/3334145.
42. Sieminski M, Szaruta-Raflesz K, Szypenbejl J, Krzyzaniak K. Potential Neuroprotective Role of Melatonin in Sepsis-Associated Encephalopathy Due to Its Scavenging and Anti-Oxidative Properties. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(9):1786. doi: 10.3390/antiox12091786.
43. Xie K, Zhang Y, Wang Y, Meng X, Wang Y, Yu Y, Chen H. Hydrogen attenuates sepsis-associated encephalopathy by NRF2 mediated NLRP3 pathway inactivation. *Inflamm Res.* 2020;69(7):697-710. doi: 10.1007/s00011-020-01347-9.
44. Zhong H, Liu T, Shang Y, Huang C, Pan S. Breaking the vicious cycle: Targeting the NLRP3 inflammasome for treating sepsis-associated encephalopathy. *Biomed Pharmacother.* 2024;177:117042. doi: 10.1016/j.biophys.2024.117042.
45. Zhong X, Xie L, Yang X, Liang F, Yang Y, Tong J, Zhong Y, Zhao K, Tang Y, Yuan C. Ethyl pyruvate protects against sepsis-associated encephalopathy through inhibiting the NLRP3 inflammasome. *Mol Med.* 2020;26(1):55. doi: 10.1186/s10020-020-00181-3.
46. Li Y, Wang F, Luo Y. Ginsenoside Rg1 protects against sepsis-associated encephalopathy through beclin 1-independent autophagy in mice. *J Surg Res.* 2017;207:181-189. doi: 10.1016/j.jss.2016.08.080.
47. Sui DM, Xie Q, Yi WJ, Gupta S, Yu XY, Li JB, Wang J, Wang JF, Deng XM. Resveratrol Protects against Sepsis-Associated Encephalopathy and Inhibits the NLRP3/IL-1 $\beta$  Axis in Microglia. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:1045657. doi: 10.1155/2016/1045657.

## Обзоры

48. Xu XE, Li MZ, Yao ES, Gong S, Xie J, Gao W, Xie ZX, Li ZF, Bai XJ, Liu L, Liu XH. Morin exerts protective effects on encephalopathy and sepsis-associated cognitive functions in a murine sepsis model. *Brain Res Bull.* 2020;159:53-60. doi: 10.1016/j.brainresbull.2020.03.019.
49. Ferreira FM, Gomes SV, Carvalho LCF, de Alcantara AC, da Cruz Castro ML, Perucci LO, Pio S, Talvani A, de Abreu Vieira PM, Calsavara AJC, Costa DC. Potential of piperine for neuroprotection in sepsis-associated encephalopathy. *Life Sci.* 2024;337:122353. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122353.
50. Yang YS, Liu CY, Pei MQ, Sun ZD, Lin S, He HF. Quercetin protects against sepsis-associated encephalopathy by inhibiting microglia-neuron crosstalk via the CXCL2/CXCR2 signaling pathway. *Phytomedicine.* 2024;134:155987. doi: 10.1016/j.phymed.2024.155987.
51. Tauber SC, Djukic M, Gossner J, Eiffert H, Brück W, Nau R. Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(2):215-231. doi: 10.1080/14787210.2020.1812384.
52. Kobeliatsky YuYu, Maltseva LA, Mosentsev MF, Lisnycha VM. Glutoxim as a modulator of glutathione redox state in septic patients with encephalopathy. *Medicina neotlozhnyh sostojanij.* 2018;4(91):104-109. doi: 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137866. edn: XVIWIX. (Russian).
53. Bhadauriya MS, Singh H, Suri M, Hanifa M, Bali A. JAK/STAT inhibitors mitigate sepsis-associated cerebral and cognitive injury. *Fundam Clin Pharmacol.* 2025;39(3):e70005. doi: 10.1111/fcp.70005.
54. Esen F, Ozcan PE, Tuzun E, Boone MD. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in septic encephalopathy. *Rev Neurosci.* 2018;29(4):417-423. doi: 10.1515/reneuro-2017-0065.
55. Xiao S, Li J, Zhu Q, Pu Y, Hao J, Gong H. Relationship between antibiotic use and short-term risk of mortality in patients with sepsis-associated encephalopathy: a study based on the medical information mart for intensive care database. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):858. doi: 10.1186/s12879-025-11139-3.

## SEPSIS-ASSOCIATED ENCEPHALOPATHY IN CRITICALLY ILL PATIENTS

R. E. Yakubtsevich<sup>1,2</sup>, A. I. Zhuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

The literature review presents current information about sepsis-associated encephalopathy in intensive care patients.

The review presents modern ideas about the etiology, pathogenesis and clinical course of this pathology. The leading role of intestinal microbiota and its metabolites in damage of the blood-brain barrier in sepsis-associated encephalopathy is determined. The problem of specific diagnostics and treatment methods is reflected.

**Keywords:** sepsis, encephalopathy, multiple organ dysfunction syndrome, septic shock, impaired consciousness.

**For citation:** Yakubtsevich RE, Zhuk AI. Sepsis-associated encephalopathy in critically ill patients. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2025;23(6):549-558. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-6-449-558>

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

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

**Об авторах / About the authors**

Якубцевич Руслан Эдвардович / Yakubtsevich Ruslan, ORCID: 0000-0002-8699-8216

\*Жук Анна Игоревна / Zhuk Anna, e-mail: annazhuk339@gmail.com, ORCID: 0009-0007-9883-1644

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 22.09.2025

Принята к публикации / Accepted for publication: 25.11.2025