

Предикторы тяжести течения и продолжительности лечения сепсис-ассоциированного делирия

Н. А. Резепов^{1,2}, Ю. В. Скрипкин², О. Н. Улиткина², О. А. Гребенчиков^{2,3}, В. В. Лихванцев^{2,3}

¹ Городская клиническая больница № 67 г. Москвы им. Л. А. Ворохобова,
Россия, 123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2/44

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

³ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Predictors of the Severity and Duration of Treatment of Sepsis-Associated Delirium

Nikolay A. Rezepov^{1,2}, Yuri V. Skripkin², Olga N. Ulitkina²,
Oleg A. Grebenchikov^{2,3}, Valery V. Likhvantsev^{2,3}

¹ L. A. Vorokhobov State Clinical Hospital № 67,
2/44 Salyama Adilya Str., 123423 Moscow, Russia

² M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute
61/2 Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia

³ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

Психические расстройства у пациентов с сепсисом встречаются в 23–32% случаев и являются плохим прогностическим признаком. В настоящее время причины развития этих нарушений достаточно полно объясняет теория нейровоспаления, учитывающая патогенетическое влияние системной воспалительной реакции и отсутствующей эндотелиальной дисфункции на функцию ЦНС.

Цель работы — оценка важности выраженности системного воспалительного ответа, интенсивности окислительного стресса и тяжести общего состояния пациента для прогнозирования продолжительности делирия и исходов терапии у пациентов с сепсис-ассоциированным делирием.

Материалы и методы. Выполнили пилотное одноцентровое проспективное когортное исследование, включающее 187 взрослых пациентов с диагнозом: «сепсис», которые проходили лечение в отделении реанимации Городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова. Оценивали показатели вазоактивно-инотропной шкалы (vasoactive-inotropic score — VIS), шкалы органной дисфункции при сепсисе (SOFA), Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), контролировали содержание карбонилированных пептидов, прокальцитонина (PCT), нейромаркеров в плазме крови и их связь с продолжительностью делирия.

Результаты. Обнаружили корреляционную связь средней степени выраженности ($R=0,68$; $p<0,05$) между плазменной концентрацией карбонилированных пептидов и продолжительностью делирия. Содержание белка S100b — маркера нейронального повреждения, также тесно коррелировало ($R=0,75$; $p<0,05$) с продолжительностью делирия. В группе параметров ICDSC, SOFA и VIS наиболее значимым предиктором длительности делирия оказался последний показатель ($p=0,02$). В группе параметров SOFA, содержание карбонилированных пептидов и PCT — оценка по шкале органной дисфункции ($p=0,02$).

Заключение. VIS является более значимым предиктором длительности делирия, чем ICDSC и SOFA; оценка по шкале органной дисфункции в большей степени, чем содержание карбонилированных пептидов и PCT коррелирует с продолжительностью делирия; VIS в наибольшей степени позволяет прогнозировать летальность у пациентов с сепсисом.

Ключевые слова: делирий; сепсис; нейровоспаление; послеоперационные осложнения

Mental illnesses in patients with sepsis occur in 23–32% of cases and are an unfavorable prognostic sign. At present, the causes of these disorders are adequately explained by the theory of neuroinflammation that takes into account the pathogenic influence of the systemic inflammatory reaction and related endothelial dysfunction on the central nervous system function.

The purpose of the study was to evaluate the relevance of the severity of the systemic inflammatory response, the intensity of oxidative stress and the severity of patient's general state to prediction of the duration of delirium and therapy outcomes in patients with sepsis-associated delirium.

Адресс для корреспонденции:

Николай Резепов E-mail: icu67gkb@mail.ru
Олег Гребенчиков E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Correspondence to:

Nikolay Rezepov E-mail: icu67gkb@mail.ru
Oleg Grebenchikov E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Materials and methods. A pilot, single-center, prospective, cohort study was performed in 187 adult patients diagnosed with sepsis who were treated in the intensive care unit of L. A. Vorokhobov Municipal Clinical Hospital No. 67. The following tests and examinations were performed: Vasoactive-Inotropic Score (VIS), Sepsis-related Organ Failure Assessment score (SOFA), Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC); plasma levels of carbonylated peptides, procalcitonin (PCT), and neuromarkers were monitored; and a correlation analysis with the severity of the sepsis, its duration and therapy outcomes was performed.

Results. A moderate correlation ($R=0.68$; $P<0.05$) between the plasma concentration of carbonylated peptides and the duration of delirium was found. The S100b protein level, a marker of neuronal damage, also closely correlated ($R=0.75$; $P<0.05$) with the duration of delirium. In the group of ICDSC, SOFA, and VIS, the latter turned out to be the most significant predictor of the delirium duration ($P=0.02$). In the group in which SOFA, carbonylated peptides and PCT levels monitored, the organ failure scale was the leading one ($P=0.02$).

Conclusion. The vasoactive-inotropic score (VIS) is a more relevant predictor of the delirium duration than ICDSC and SOFA; the organ failure scale assessment has a greater correlation with the delirium duration than carbonylated peptides and PCT level monitoring; the VIS is the best predictor of the mortality in patients with sepsis.

Keywords: delirium; sepsis; neuroinflammation; postoperative complications

DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-28-37

Введение

Сепсис-ассоциированный делирий, или «лихорадочный делирий» был впервые описан доктором К. Джонс в 1903 году, как «повреждение высших функций головного мозга, которые могут развиваться во время или после лихорадки, вызванной инфекционным заболеванием» [1]. Тогда же доктор Джонс выдвинул гипотезу, что тот же фактор, который вызывает лихорадку, может являться причиной развития мозговой дисфункции («лихорадочного делирия»).

В настоящее время известно, что делирий опасен не только сам по себе, но и тем, что может существенно повлиять на результаты лечения [2, 3]. Измененное психическое состояние наблюдается у 23% пациентов с сепсисом [4]. Психические расстройства могут предшествовать развернутой клинической картине сепсиса, а могут быть и первым признаком его развития; но, в любом случае, их наличие ассоциировано с плохим прогнозом заболевания [5, 14]. В работе Sprung et al., летальность пациентов с сепсисом и измененным вследствие этого психическим состоянием, составила 49%, в то время как в группе без неврологических симптомов — 26% [4]. В недавнем эпидемиологическом многоцентровом исследовании, включающим 497 пациентов (76 пациентов с сепсисом) распространенность делирия составила 32,3%. У пациентов с делирием уровень госпитальной летальности был выше [6].

В настоящее время ведущей, при описании этиологии делирия, является теория нейровоспаления. Системная воспалительная реакция — это ключевой феномен при критических состояниях, который может перейти в органную недостаточность, включая и мозговую недостаточность. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция часто возникают у пациентов при критических состояниях и сопровождаются нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), увеличением проникновения провоспалительных

Introduction

Sepsis-associated delirium; or «febrile delirium» was described for the first time by Dr. K. Jones in 1903 as «a prejudice of the brain's higher functions triggered by a febrile infectious disease that could occur during or after fever» [1]. At the same time, Dr. Jones has put forward the hypothesis that the same factor that causes fever may be a cause of the brain dysfunction («febrile delirium»).

At present, it is known that delirium is dangerous not only per se, but also because it may significantly affect the treatment results [2, 3]. Altered mental state is observed in 23% of patients with sepsis [4]. Mental disorders can both precede an expanded clinical presentation of sepsis and be the first sign of its development; but, in any case, their presence is associated with a poor prognosis [5, 14]. The work of the Sprung et al. demonstrated that the mortality in patients with sepsis and associated mental disorders was 49%, while in the group without neurological symptoms it was 26% [4]. In a recent epidemiological, multicenter study including 497 patients (76 patients with sepsis) the prevalence of delirium was 32.3%. The hospital mortality rate was higher in patients with delirium [6].

Currently, the theory of neuroinflammation is the leading one in describing the etiology of delirium. A systemic inflammatory response is a key phenomenon in critical states which can progress into organ failure, including brain failure. Systemic inflammation and endothelial dysfunction often develop in critically ill patients and are accompanied by the impairment of the blood-brain barrier (BBB) integrity, increased penetration of proinflammatory cytokines through the BBB, impairment of the BBB and subsequent infiltration of CNS leukocytes and cytokines [7–9]. The above events can lead to ischemia of cerebral neurons and their apoptosis; the latter may clinically manifest itself as delirium [10].

A recent clinical study of Ogino Y. et al. showed that serum concentrations of procalcitonin and IL-6

тельных цитокинов через ГЭБ, и последующей инфильтрацией лейкоцитов и цитокинов в ЦНС [7–9]. Описанные события могут привести к ишемии нейронов и их апоптозу, последний может клинически манифестировать как делирий [10].

Недавнее клиническое исследование Ogino Y. et al. показало, что концентрация прокальцитонина и ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов при развитии делирия значительно выше, чем у больных без делирия [10]. Важно отметить, что эта работа продемонстрировала связь между развитием делирия и циркулирующими биомаркерами системного воспаления, как в случае инфекционных, так и неинфекционных заболеваний.

На сегодняшний день имеется очень ограниченное число клинических исследований, описывающих связь сепсис-ассоциированного делирия (САД) с биомаркерами, хотя много подобных данных накоплено на моделях сепсиса у животных [12, 13].

Таким образом, остается неясным, насколько выраженность системного воспалительного ответа, тяжесть общего состояния пациента, интенсивность окислительного стресса и т.д. предопределяют продолжительность делирия, с одной стороны, и насколько выраженность делирия предопределяет неблагоприятный исход лечения сепсиса, с другой.

Для выяснения указанных обстоятельств и было предпринято настоящее исследование. Целью работы являлась оценка важности выраженности системного воспалительного ответа, интенсивности окислительного стресса и тяжести общего состояния пациента для прогнозирования продолжительности делирия и исходов терапии у пациентов с сепсис-ассоциированным делирием.

Материал и методы

Выполнили пилотное одноцентровое проспективное когортное исследование влияния интенсивности СВР, окислительного стресса на интенсивность и продолжительность делирия у септических больных.

За период исследования в отделении хирургической реанимации ГКБ № 67, в соответствии с критериями «Сепсис-3» данный диагноз был установлен у 187 пациентов.

В соответствии с поставленной целью, были сформулированы следующие критерии включения/исключения:

Критерии включения:

1. Возраст 18–75 лет.
2. Абдоминальный или гинекологический сепсис, установленный в сроки не более 2 суток с момента возникновения.
3. Ранняя санация первичного очага (операция выполнена не позднее 2-х часов после постановки диагноза и визуализации первичного очага).

Критерии исключения:

1. Наличие СПИД, вирусных гепатитов в активной фазе.
2. Наличие в анамнезе (до возникновения сепсиса) ОШН; ОПН; ОДН, острой печеночной недостаточности, любого психического заболевания.
3. Наличие алкогольной или наркотической зависимости.

in patients at delirium development were significantly higher than those in patients without delirium [11]. It is important to note that this work has demonstrated the link between the development of delirium and circulating biomarkers of systemic inflammation, both in the case of infectious and non-infectious diseases.

There have been a very limited number of clinical studies performed to date describing the relationship between the sepsis-associated delirium (SAD) and biomarkers to date, although a lot of data have been accumulated in animal sepsis models [12, 13].

Therefore, it remains unclear how the severity of the systemic inflammatory response, the severity of patient's state, the intensity of the oxidative stress, etc. affect the duration of delirium, on the one hand, and how the severity of delirium predetermines the adverse outcome of sepsis treatment, on the other.

In order to assess the above factors, the present study was undertaken. The purpose of the study was to evaluate the relevance of the severity of the systemic inflammatory response, the intensity of oxidative stress and the severity of patient's general state to prediction of the duration of delirium and therapy outcomes in patients with sepsis-associated delirium.

Materials and Methods

A pilot, prospective, single-center, cohort study was performed to assess the influence of the severity of systemic inflammatory reaction and the oxidative stress on the severity and duration of delirium in septic patients.

During the study period, sepsis was diagnosed in 187 patients treated in the surgical ICU of hospital No. 67, in accordance with the «Sepsis-3» criteria.

In accordance with the study objectives, the following inclusion/exclusion criteria were formulated:

Inclusion criteria:

1. Age: 18–75 years.
2. Abdominal or gynecological sepsis diagnosed within not more than 2 days from the onset.
3. Early treatment of the primary lesion (the surgery was performed no later than within 2 hours after diagnosis and visualization of the primary lesion)

Exclusion criteria:

1. Active phase AIDS and viral hepatitis.
2. A history (before sepsis) of acute heart failure, acute renal failure, acute respiratory failure, acute hepatic failure, and any mental illness.
3. Alcohol or drug addiction.

Primary diagnosis in sepsis Abdominal

Diverticular-spastic disease.
Diverticula of the sigmoid colon.
Perforation of the diverticulum.
Purulent peritonitis

Stomach peptic ulcer complicated by perforation.
Purulent peritonitis

Peptic ulcer of duodenum, complicated by perforation.
Common purulent peritonitis

Основные диагнозы при сепсисе абдоминальном

Дивертикулярно-спастическая болезнь.
Дивертикулы сигмовидной кишки.
Перфорация дивертикула.
Разлитой гнойный перитонит

Язвенная болезнь желудка и ДПК.
Язва желудка осложненная перфорацией.
Разлитой гнойный перитонит

Язвенная болезнь желудка и ДПК.
Язва ДПК, осложненная перфорацией.
Распространенный гнойный перитонит

Колото-резаное проникающее ранение брюшной полости.
Множественное ранение петель тонкой кишки.
Разлитой гнойный перитонит

Основные диагнозы при сепсисе гинекологическом

Острый двусторонний сальпингоофорит.
Двусторонний пиосальпинкс.
Пельвиоперитонит.

Срочные оперативные роды на 38 неделе.
Операция Кесарево сечение.
Послеродовый гнойный эндометрит.
Сепсис.

Лечение пациентов проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами [15]:

1. Стартовая антимикробная терапия несколькими препаратами, чаще всего, комбинацией меропенема и ванкомицина, до выделения возбудителя и определения чувствительности к антибиотикам. Режим антимикробной терапии для возможной деэскалации пересматривали ежедневно, с учетом актуального содержания прокальцитонина. При нулевом содержании прокальцитонина введение антибиотиков прекращали.

2. Инфузионную терапию осуществляли сбалансированными растворами кристаллоидов (стерофундин, ионостерил) в объеме 30 мл/кг в первые часы после постановки диагноза. В последующем — после проведения теста на потребность в инфузии (тест с поднятием ног). По мере необходимости использовали 10% р-р альбумина.

3. Норадrenalин в начальной дозе 0,02 мкг/кг/мин (макс. 0,3 мкг/кг/мин) использовали при развитии септического шока для поддержания среднего АД ≥ 65 мм рт. ст.

4. В случае дисфункции миокарда, выражающейся в виде низкого сердечного выброса и/или сохраняющихся симптомов гипоперфузии, несмотря на достигнутый адекватный внутрисосудистый объем и нормальное АДср, к терапии добавляли инфузию добутамина в стартовой дозе 5 мкг/кг/мин (макс. 12 мкг/кг/мин).

5. При возникновении дыхательной недостаточности (индекс оксигенации менее 250 мм рт. ст., ЧД более 30 в 1 мин; $SpO_2 < 90\%$), интубировали трахею и начинали ИВЛ во вспомогательном режиме, руководствуясь принципами «безопасной» вентиляции легких [16].

6. При возникновении почечной недостаточности проводили заместительную почечную терапию (ЗПТ), чаще всего, продленную центральную вено-венозную гемодиализацию (CVVHDF)

Минимальный объем мониторинга пациентов, которым проводили ИВЛ, включал кардиоскопию с подсчетом ЧСС, определение АД неинвазивным методом,

Chopped cut penetrating wound of the abdominal cavity.
Multiple wound of the small intestine loops.
Purulent peritonitis

Primary diagnosis in sepsis Gynecological

Acute bilateral salpingo-oophoritis.
Double-sided pyosalpinx.
Pelvioperitonitis.

Urgent operative labor at 38 weeks.
Cesarean section.
Postnatal purulent endometritis.
Sepsis.

The treatment of patients was performed in accordance with generally accepted standards [15]:

1. The initial multi-drug antimicrobial therapy (more often, a combination of vancomycin and meropenem) was prescribed before identification of the pathogen and tests for the antibiotics sensitivity. The antimicrobial therapy regime was reviewed daily for possible de-escalation, taking into account the current procalcitonin level. Antibiotics were discontinued in the case of a zero level of procalcitonin.

2. The infusion therapy was performed using balanced crystalloid solutions (sterofundin, jonosteril) at a dose of 30 mL/kg within the first hours after the diagnosis. It was continued after the infusion requirement test (PLR test). A 10% albumin solution was used when necessary.

3. Noradrenaline at an initial dose of 0.02 $\mu\text{g/kg/min}$ (max. 0.3 $\mu\text{g/kg/min}$) was used in the case of septic shock in order to maintain the average $AD \geq 65$ mm Hg.

4. In the case of myocardial dysfunction in the form of growing filling pressure and low cardiac output and/or persistent hypoperfusion symptoms despite adequate intravascular volume and normal BPav, dobutamine infusion at a dose of 5 $\mu\text{g/kg/min}$ (max. 12 $\mu\text{g/kg/min}$) was added to the therapy.

5. In the case of respiratory failure (oxygenation index less than 250 units, RD more than 30 per 1 min; $SpO_2 < 90\%$), the patient was intubated and the assist/control-mode ventilation was started guided by the principles of «safe» ventilation [16].

6. In the case of renal failure, renal replacement therapy (RRT) was performed (more often, continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF).

The minimal amount of monitoring tests for patients on the MV included cardioscopy with HR evaluation, non-invasive BP measuring, SpO_2 , RR, FiO_2 , and respiratory minute volume. Transpulmonary thermodilution was performed in patients with septic shock using the PICCO Plus apparatus.

To diagnose delirium, a daily screening was performed using the CAM-ICU scale [17]. In the case of positive test findings, a quantitative assessment of the delirium severity was carried out using the ICDSS scale [18].

To be included into the second phase of the study the patients should meet two conditions:

1. Overactive or mixed form of delirium requiring sedation;

2. Mechanical ventilation (in any mode) or the need in switching to the MV due to development of delirium among other reasons.

In order to eliminate the manifestations of delirium, intravenous propofol sedation or sevoflurane inhalation sedation were applied to the -2 — -4 level according to the

SpO₂, ЧД, FiO₂, МОД. У пациентов с септическим шоком использовали транспульмональную термодилуцию прибором PICCO Plus.

Для диагностики делирия ежедневно проводили скрининг по шкале CAM-ICU [17]. При положительном результате тестирования, проводили количественную оценку выраженности делирия по шкале ICDSC [18].

Для включения во вторую фазу исследования должны были быть соблюдены два условия:

1. Наличие гиперактивной или смешанной формы делирия, требующей проведения седации;
2. Нахождение пациента на ИВЛ (в любом режиме) или необходимость перевода на ИВЛ, в том числе, в связи с развитием делирия.

Для купирования явлений делирия использовали внутривенную седацию пропофолом или ингаляционную седацию севофлураном до уровня –2–4 балла по шкале Ричмонд [19]. Ежедневно в установленное время седацию прерывали для оценки психо-неврологического статуса пациента. Исследование содержания прокальцитонина (PCT) в плазме крови (полуколичественный метод), содержания карбонилированных пептидов в плазме крови; содержания белка S100b и расчет vasoactive-inotropic score (VIS) проводили также в строго фиксированное время, каждый день [20].

Наблюдение за пациентами продолжали в течение 1 года. В дальнейший анализ включали следующие параметры:

1. Время пребывания в палате реанимации (сутки).
2. Время пребывания в стационаре (сутки).
3. Время ИВЛ (сутки).
4. Госпитальная летальность (сутки).
5. Летальность в течение года.

Статистический анализ. Количественные параметры предварительно анализировали на нормальность распределения тестами Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Средние значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), а ненормально распределенных – медианой с межквартильным интервалом (Me [25%–75%]). Для сравнения количественных величин с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента. Для сравнения количественных величин, не имеющих нормального распределения, применяли *U*-критерий Уитни–Манна.

Для оценки качества предикторов клинических исходов операции использовали метод ранговой корреляции Спирмена и множественную регрессию.

При анализе данных повторных измерений для интегральной оценки значения исследуемого параметра рассчитывали специальный статистический показатель – «площадь под кривой для серийных измерений» (Area Under Curve for Serial Measurements – AUCSM) [21].

Различия принимали статистически значимыми при уровне $p < 0.05$. Для расчетов использовали программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba).

Результаты и обсуждение

В исследуемой когорте средний возраст пациентов составил 54 ± 12 лет, в ней преобладали мужчины (75%). Данные по локализации первичного очага приведены на рис. 1.

Richmond scale [19]. The sedation was interrupted every day at a fixed time for evaluation of patient's psycho-neurological status. Tests for plasma procalcitonin (PCT) level (semi-quantitative method), plasma carbonylated peptides level, the S100b protein level and vasoactive-inotropic score (VIS) calculations were also conducted at a strictly fixed time every day [20].

The patients were followed up for 1 year. The following parameters were included in the further analysis:

1. The ICU stay (days);
2. The hospital stay (days)
3. MV duration (days)
4. The in-hospital mortality (within 30 days, or actual time, if the patient stayed in the hospital for more than 30 days)
5. One-year mortality rate

Statistical analysis. Quantitative parameters were preliminarily examined for the normality of distribution using the Lilliefors test and the Shapiro–Wilk test. The mean values of normally distributed parameters are presented in the form of the arithmetic mean with the standard deviation of ($M \pm \sigma$) and abnormally distributed parameters in the form of the median with the interquartile range (Me [25%–75%]). To compare quantitative values which have a normal distribution, the independent samples *t*-test was used. To compare quantitative values which do not have a normal distribution, the Whitney–Mann *U*-test was used.

To assess the quality of predictors of clinical outcomes of the surgery, the Spearman's rank correlation and the multiple regression were used.

When analyzing the data of repeated measurements for the integral evaluation of the level of the studied parameter was calculated ad hoc statistical indicator – the Area Under Curve for Serial Measurements (AUCSM) [20].

The differences were considered statistically significant at $P < 0.05$. Calculations were performed by Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) and MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba).

Results and Discussion

In the investigated cohort, the average age of the patients was 54 ± 12 years; it consisted predominantly of men (75%). Data on the location of the primary lesion are shown in Fig. 1.

Septic shock developed in 67% of patients. The incidence of delirium in the group of patients with sepsis was 27.9%. The hospital mortality was 17.5%; the one-year mortality was 25%. The study included two patients with a fail of the delirium therapy: because of the progression of the underlying disease, the level of consciousness impaired to the coma from which the patients failed to recover. Both patients died.

In this study we were interested in possible mechanisms responsible for the development of delirium in septic patients. The level of carbonylated peptides was assessed as an indicator of the severity of the oxidative stress (OS). The OS apparently makes a contribution to the mechanisms of development of sepsis-associated delirium. It is confirmed by the existence of a moderate correlation ($R = 0.68$; $P < 0.05$) between the parameter being discussed and the duration of delirium (Fig. 2, *a*)

Септический шок развился у 67% пациентов. Частота развития делирия в группе больных с сепсисом составила 27,9%. Госпитальная летальность составила 17,5%; годовая — 25%. В исследование вошли 2 пациента, у которых проводимая терапия делирия оказалась неэффективной: в связи с прогрессированием основного заболевания уровень сознания снизился до комы, из которой вывести пациентов не удалось. Оба больных погибли.

При проведении настоящего исследования нас интересовали возможные механизмы, ответственные за возникновение делирия у септических больных. Содержание карбонилированных пептидов оценивали, как показатель выраженности окислительного стресса (ОС). ОС, по всей видимости, играет определенную роль в механизмах развития сепсис-ассоциированного делирия. Об этом свидетельствует наличие средней степени выраженности корреляционной связи между обсуждаемым показателем и продолжительностью делирия ($r=0,68$; $p<0,05$, рис. 2, а)

Содержание белка S100b — маркера нейронального повреждения, также тесно коррелировало с продолжительностью делирия ($r=0,8$; $p<0,05$, рис. 2, б).

Содержание РСТ, в определенной степени, отражает выраженность SIRS при сепсисе. В нашем исследовании, однако, корреляционной связи между содержанием РСТ и продолжительностью делирия не прослеживалось (рис. 2, с).

Однако нельзя исключить, что при использовании количественного (а не полуколичественного) метода определения содержания РСТ, мог быть получен иной результат.

Оценка по шкале органной дисфункции (SOFA), в соответствие критериями «Сепсис-3», является одновременно, и основным диагностическим критерием сепсиса, и показателем тяжести состояния пациента [22]. В настоящем исследовании тяжесть состояния пациента на момент начала делирия имела умеренную корреляционную связь с его (делирия) продолжительностью ($r=0,42$; $p<0,05$). По мере прогрессирования процесса, связь становилась все более очевидной, и к 4 дню от начала делирия коэффициент корреляции составил 0,80 ($p<0,05$, рис. 2, д).

Корреляционный анализ выявил среднюю прямую связь между продолжительностью делирия и тяжестью органной дисфункции, оцененной по интегральному показателю AUCSM ($r=0,65$; $p<0,05$). Связь между продолжительностью делирия и показателем AUCSM для оценки по шкале ICDSC была сильной ($r=0,79$; $p<0,05$), причем самая сильная корреляция обнаружена на 5-е и 6-е сутки от начала развития делирия (соответственно $r=0,83$; $p<0,05$ и $r=0,86$; $p<0,05$).

VIS рассматривали, как косвенный показатель тяжести сепсис-ассоциированной миокардиальной дисфункции. В нашем исследовании более

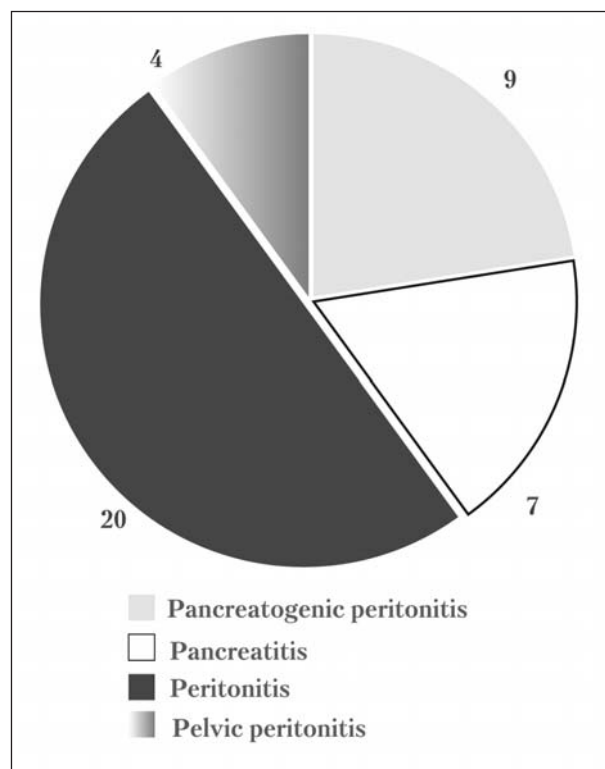


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от этиологии сепсиса.

Fig. 1. Distribution of patients depending on the etiology of sepsis.

Примечание. Pancreatogenic peritonitis — панкреатогенный перитонит; Pancreatitis — панкреатит; Peritonitis — перитонит; Pelvic peritonitis — пельвиоперитонит.

The level of S100b protein is a marker of the neuronal damage also closely correlated ($R=0.8$; $P<0.05$) with the duration of delirium (Fig. 2, b)

The level of the PCT, to some extent, reflects the severity of SIRS in sepsis. In our study, however, the correlation between the level of PCT and the duration of delirium was not observed (Fig. 2, c).

However, it cannot be excluded that a different result may be obtained when a quantitative (rather than semi-quantitative) method for evaluation of PCT levels is used.

Organ failure scale (SOFA) scoring in accordance with the «Sepsis-3» criteria is both the main diagnostic criterion for sepsis, and an indicator of patient's state severity [22]. In this study, the severity of the patient's state at the time of the onset of delirium had a moderate correlation with its duration ($R=0.42$; $P<0.05$). As the process progressed, the relationship became increasingly apparent; and by the 4th day after the beginning of delirium the correlation coefficient was 0.80 ($P<0.05$) (Fig. 2, d).

The correlation analysis revealed a medium direct correlation between the duration of delirium and severity of organ dysfunction, assessed by a combined index AUCSM ($R=0.65$; $P<0.05$). The relationship between delirium duration and increased AUCSM to

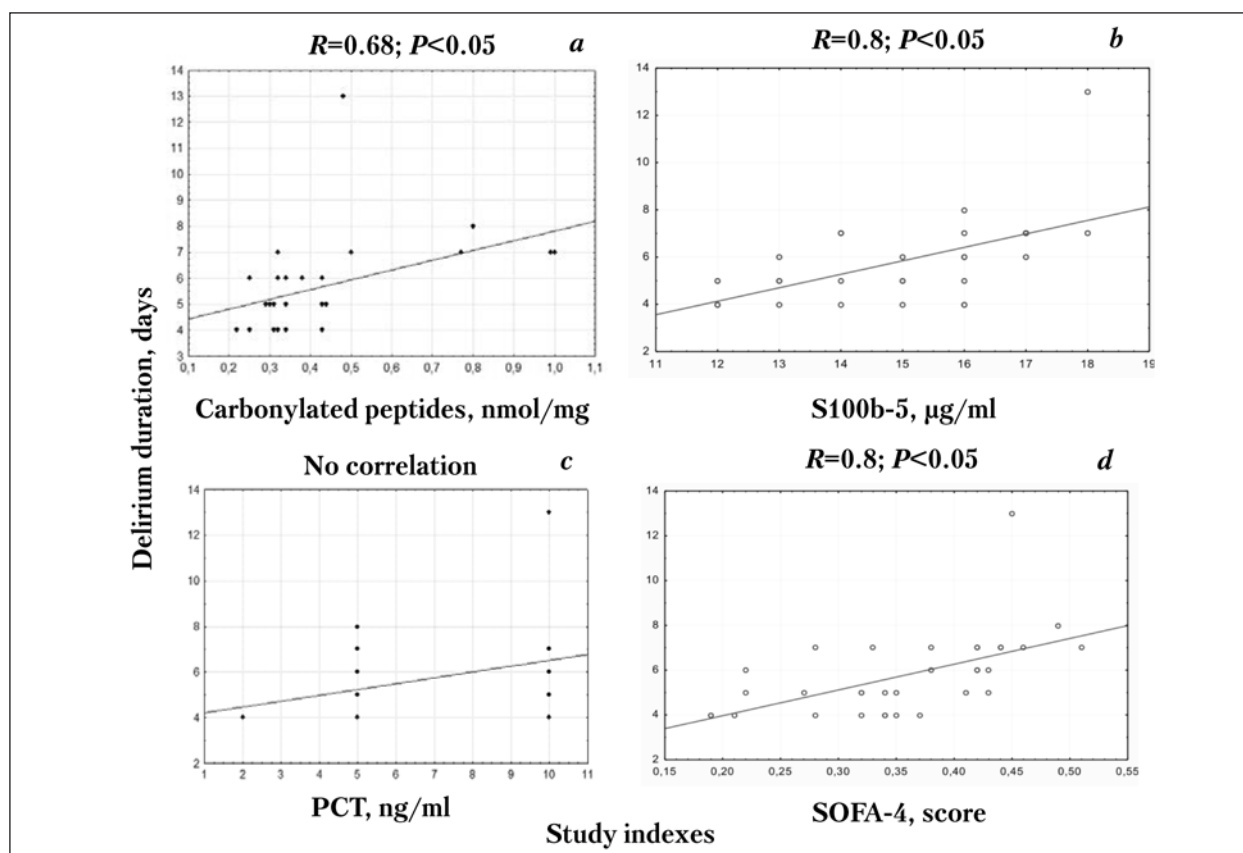


Рис. 2. Корреляционная связь исследуемых показателей и продолжительности сепсис-ассоциированного делирия.

Fig. 2. The correlation between study indexes and the duration of the sepsis-associated delirium.

Note. *b* — Sepsis & Sedation2 57v*40c; Delirium duration=1,6652+11,5032*x. *d* — Sepsis & Sedation2 57v*40c; Delirium duration=2,7194+0,5709*x.

Примечание. Delirium duration, days — продолжительность делирия, дни; Study indexes — исследуемые показатели; carbonylated peptides — карбонилированные пептиды; PCT — прокальцитонин; score — баллы. *b* — сепсис и седация2 57v*40c; продолжительность делирия=1,6652+11,5032*x; *d* — сепсис и седация2 57v*40c; продолжительность делирия=2,7194+0,5709*x.

половины пациентов в каждой из групп имели признаки септического шока, и изучаемый показатель составил 13 [2; 27]. Обнаружили корреляционную связь средней степени между VIS и длительностью делирия ($r=0,62$; $p<0,05$).

Для выявления факторов, оказывающих наибольшее влияние на продолжительность делирия, был проведен регрессионный мультифакторный анализ.

В группе из параметров ICDSC, SOFA и VIS наиболее значимым предиктором длительности делирия оказался последний показатель ($p=0,02$).

В группе из параметров SOFA, содержание карбонилированных пептидов и PCT значимым был коэффициент регрессии для шкалы органной дисфункции ($p=0,02$).

Интересно, что как бы ни формировались группы, не удалось доказать прогностически значимого преимущества оценки содержания белка S100b или карбонилированных пептидов. Возможно, что роль выраженности окислительного стресса у пациентов с продолжающимся сепсисом в определении степени тяжести нейронального повреждения не столь и велика.

assessment on a scale ICDSC was strong ($R=0.82$; $P<0.05$), with the strongest correlation is found on the 5th ($R=0.83$; $P<0.05$) and 6th ($R=0.86$; $P<0.05$) day from the delirium onset.

The VIS was considered an indirect marker of the severity of the sepsis-associated myocardial dysfunction. In our study, more than a half of the patients in each group had signs of septic shock and the studied parameter was 13 [2; 27]. A moderate correlation was found between the VIS and the delirium duration ($R=0.62$; $P<0.05$).

To identify factors that have the greatest influence on the duration of delirium, a regression multi-factor analysis was performed.

In a group of ICDSC, SOFA, and VIS, the latter turned out to be the most significant predictor of the delirium duration ($P=0.02$).

In the group of SOFA, level of carbonylated peptides and PCT, the regression coefficient was significant for the scale of organ dysfunction.

It is interesting that no matter how the groups were formed, the prognostically relevant benefits of evaluation of S100b protein or carbonylated peptides levels were not confirmed. It is possible that the con-

Оценка нейронального повреждения по плазменной концентрации белка S100b подтверждает данные Pierrakos et al. о недостаточной специфичности этого метода при определении степени повреждения ЦНС [23].

Исходная степень тяжести состояния пациентов существенно влияет на частоту возникновения, тяжесть течения и продолжительность делирия, что подтверждается и литературными данными [24]. Таким образом, высокая корреляция с оценкой по шкале SOFA вполне закономерна. Новым является то, что показатели VIS оказались более значимым прогностическим критерием продолжительности делирия. Это можно объяснить тем, что эта шкала в большей степени отражает степень сепсис-ассоциированного повреждения миокарда и тяжесть септического шока. Эти факторы, вероятно, приводят к гипоперфузии, в том числе, и вещества головного мозга, сначала провоцируя, а затем и усугубляя делирий.

С другой стороны, если рассматривать сепсис-ассоциированную сердечную недостаточность и септический шок, как одну из составляющих полиорганной дисфункции, то показатель VIS может свидетельствовать об общем нарушении процессов ауторегуляции при сепсисе, и функции ЦНС, в частности.

Вышесказанное может объяснить, почему именно VIS показала наибольшие прогностические возможности. В группе выживших медиана VIS составила 8 [0; 15]; в группе умерших — 32 [25; 38] ($p < 0,0001$). Хотелось бы отметить, что показатели VIS определяли не в период, когда исход становился очевидным, а за более или менее длительное время до наступления этого состояния. Правда, с учетом фокуса исследования на делирий, трудно определить оптимальное время проведения теста.

Многие исследователи связывают трудность получения достоверных результатов у пациентов с сепсисом с невозможностью формирования достаточно однородных групп. Несмотря на предпринятые усилия, нам также не удалось избежать этой погрешности. Сроки начала делирия разнились на несколько суток, часть пациентов проходила стадию делирия по мере выхода из коматозного состояния, часть переносила делирий в первые сутки прогрессирования сепсиса. Была обнаружена корреляционная связь между содержанием карбонилированных пептидов и продолжительности делирия, и, вместе с тем, карбонилированные пептиды ни разу не оказались наиболее информативными при определении прогностически значимых маркеров продолжительности делирия или наступления неблагоприятных исходов. Этот результат можно объяснить недостаточной мощностью исследования и неоднородностью когорты. Данной ошибки трудно избежать в рамках пилотного исследования.

Таким образом, в результате проведенного исследования удалось показать, что VIS и SOFA

tribution of the oxidative stress severity in patients with ongoing sepsis to the evaluation of the neuronal damage severity is not so great.

The neuronal damage assessment based on the plasma S100b protein concentration confirms data obtained by Pierrakos et al. on the lack of specificity of this method in evaluation of the extent of the CNS damage [23].

The baseline severity of patient's state significantly affects the incidence, severity and duration of delirium and this fact is confirmed by literary data [24]. Therefore, a high correlation with the SOFA scoring is completely logical. The fact that the IS has proved to be a more relevant prognostic criterion of the delirium duration is a new one. This can be explained by the fact, that the VIS, to a large extent, reflects the degree of sepsis-associated myocardial damage and the severity of septic shock. Probably, these factors lead to hypoperfusion, including that of the brain, first triggering and then worsening the delirium.

On the other hand, if we consider the sepsis-associated heart failure and the septic shock one of components of the multiple organ failure, the VIS parameter may indicate an impairment of autoregulation processes in sepsis, in general, and CNS function impairment, in particular.

The above facts may explain why the IS has demonstrated the greatest predictive value in relation to its effect on mortality. In the survivors' group, the median VIS was 8 [0; 15]; in the group of the deceased it was 32 [25; 38]. It should be noted that the VIS was not determined at the time point, when the outcome became clear, but rather before the onset of this condition. However, it is difficult to determine the best time to conduct the test given the study focus on delirium.

Many researchers attributed the difficulty of obtaining reliable results in patients with sepsis to the impossibility of formation of sufficiently homogeneous groups. Despite these efforts, we were also unable to avoid this error. The time of the delirium onset varied for several days; a number of patients passed the stage of delirium while recovering from coma; another part of patients experienced delirium on the first day of the sepsis progression. A correlation was found between the level of carbonylated peptides and the duration of delirium, and, at the same time, carbonylated peptides had never proved to be the most informative parameter when determining significant prognostic markers of the duration of delirium or the onset of adverse outcomes. This result can be explained by insufficient power of the study and heterogeneity of the cohort. This error is hard to avoid in a pilot study.

Therefore, the study was able to demonstrate that the VIS and SOFA are important prognostic markers of the duration of delirium and the clinical outcome of sepsis, in general.

The contribution of evaluation of oxidative stress or the systemic inflammatory response to pre-

являются важными прогностическим маркерами продолжительности делирия и клинического исхода сепсиса, в целом.

Не удалось подтвердить важную роль оценки окислительного стресса или системного воспалительного ответа в прогнозировании тяжести и продолжительности сепсис-ассоциированного делирия.

Заключение

Показатели шкал VIS и SOFA являются наиболее значимыми предикторами длительности делирия у больных с сепсисом.

Показатели шкалы органной дисфункции в большей степени, чем содержание карбонилированных пептидов и PCT коррелирует с продолжительностью делирия.

Шкала VIS в наибольшей степени позволяет прогнозировать летальность у пациентов с сепсисом.

В группе выживших медиана VIS составила 8 [0; 15]; в группе умерших — 32 [25; 38].

Conclusion

VIS and SOFA are the most informative predictors of delirium duration.

The organ failure scale scoring values correlates with the duration of delirium better than the level of carbonylated peptides and PCT.

The evaluation by VIS permits predicting the mortality in patients with sepsis. In the survivors' group, the VIS was 8 [0; 15]; whereas in the group of patients deceased later the values increased to 32 [25; 38].

Литература

1. Jones K. Delirium in febrile condition. *Dublin J. Med. Sci.* 1903; 115: 420–422. DOI: 10.1007/BF02965359
2. Jacobone E., Bailly-Salin J., Polito A., Friedman D., Stevens R.D., Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (10 Suppl): S331-S336. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b6ed58. PMID: 20046118
3. Лихванцев В.В., Ильин Ю.В., Шмелева Е.А., Данилов М.П., Скрипкин Ю.В., Гребенчиков О.А. Расстройства сознания после плановых операций у больных с церебро-васкулярной недостаточностью. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (1): 39-52. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-1-39-52
4. Sprung C.L., Peduzzi P.N., Shatney C.H., Schein R.M., Wilson M.F., Sheagren J.N., Hinshaw L.B. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit. Care Med.* 1990; 18 (8): 801-806. DOI: 10.1097/00003246-199008000-00001. PMID: 2379391
5. Ebersoldt M., Sharshar T., Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (6): 941-950. DOI: 10.1007/s00134-007-0622-2. PMID: 17410344
6. Salluh J.I., Soares M., Teles J.M., Ceraso D., Raimondi N., Nava V.S., Blasquez P., Ugarte S., Ibanez-Guzman C., Centeno J.V., Laca M., Grecco G., Jimenez E., Arias-Rivera S., Duenas C., Rocha M.G.; Delirium Epidemiology in Critical Care Study Group. Delirium Epidemiology in Critical Care (DECCA): an international study. *Crit. Care Med.* 2010; 14 (6): R210. DOI: 10.1186/cc9333. PMID: 21092264
7. Qin L., Wu X., Block M.L., Liu Y., Breese G.R., Hong J.S., Knapp D.J., Crews F.T. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia.* 2007; 55 (5): 453-462. DOI: 10.1002/glia.20467. PMID: 17203472
8. Descamps L., Coisne C., Dehouck B., Cecchelli R., Torpier G. Protective effect of glial cells against lipopolysaccharide-mediated blood-brain barrier injury. *Glia.* 2003; 42 (1): 46–58. DOI: 10.1002/glia.10205. PMID: 12594736
9. Alexander J.J., Jacob A., Cunningham P., Hensley L., Quigg R.J. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem. Int.* 2008; 52 (3): 447-456. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.08.006. PMID: 17884256
10. Hughes C.G., Patel M.B., Pandharipande P.P. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Curr. Opin. Crit. Care.* 2012; 18 (5): 518-526. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328357effa. PMID: 22941208
11. Ogino Y., Kaneda K., Nakahara T., Todani M., Miyauchi T., Fujita M., Kawamura Y., Oda Y., Tsuruta R. Systemic inflammation and delirium in the periextubation period of mechanical ventilation: an observational prospective study of intensive care unit patients. *Bull. Yamaguchi Med. School.* 2015; 62: 1–10. <http://www.lib.yamaguchi-u.ac.jp/yunoca/handle/A050062000101>
12. Ari I., Kafa I.M., Kurt M.A. Perimicrovascular edema in the frontal cortex in a rat model of intraperitoneal sepsis. *Exp. Neurol.* 2006; 198 (1): 242-249. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.12.001. PMID: 16423349
13. Zhang Q.H., Sheng Z.Y., Yao Y.M. Septic encephalopathy: when cytokines interact with acetylcholine in the brain. *Mil. Med. Res.* 2014; 1: 20. DOI: 10.1186/2054-9369-1-20. PMID: 25722876
14. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis associated encephalopathy. *Adv. Med.* 2014; 2014: 762320. DOI: 10.1155/2014/762320. PMID: 26556425

References

1. Jones K. Delirium in febrile condition. *Dublin J. Med. Sci.* 1903; 115: 420–422. DOI: 10.1007/BF02965359
2. Jacobone E., Bailly-Salin J., Polito A., Friedman D., Stevens R.D., Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (10 Suppl): S331-S336. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b6ed58. PMID: 20046118
3. Likhvantsev V.V., Ilyin Y.V., Shmeleva E.A., Danilov M.P., Skripkin Y.V., Grebenchikov O.A. Consciousness disorders after elective surgery in patients with cerebrovascular insufficiency. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2015; 11 (1): 39-52. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-1-39-52. [In Russ., In Engl.]
4. Sprung C.L., Peduzzi P.N., Shatney C.H., Schein R.M., Wilson M.F., Sheagren J.N., Hinshaw L.B. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit. Care Med.* 1990; 18 (8): 801-806. DOI: 10.1097/00003246-199008000-00001. PMID: 2379391
5. Ebersoldt M., Sharshar T., Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (6): 941-950. DOI: 10.1007/s00134-007-0622-2. PMID: 17410344
6. Salluh J.I., Soares M., Teles J.M., Ceraso D., Raimondi N., Nava V.S., Blasquez P., Ugarte S., Ibanez-Guzman C., Centeno J.V., Laca M., Grecco G., Jimenez E., Arias-Rivera S., Duenas C., Rocha M.G.; Delirium Epidemiology in Critical Care Study Group. Delirium Epidemiology in Critical Care (DECCA): an international study. *Crit. Care Med.* 2010; 14 (6): R210. DOI: 10.1186/cc9333. PMID: 21092264
7. Qin L., Wu X., Block M.L., Liu Y., Breese G.R., Hong J.S., Knapp D.J., Crews F.T. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia.* 2007; 55 (5): 453-462. DOI: 10.1002/glia.20467. PMID: 17203472
8. Descamps L., Coisne C., Dehouck B., Cecchelli R., Torpier G. Protective effect of glial cells against lipopolysaccharide-mediated blood-brain barrier injury. *Glia.* 2003; 42 (1): 46–58. DOI: 10.1002/glia.10205. PMID: 12594736
9. Alexander J.J., Jacob A., Cunningham P., Hensley L., Quigg R.J. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem. Int.* 2008; 52 (3): 447-456. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.08.006. PMID: 17884256
10. Hughes C.G., Patel M.B., Pandharipande P.P. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Curr. Opin. Crit. Care.* 2012; 18 (5): 518-526. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328357effa. PMID: 22941208
11. Ogino Y., Kaneda K., Nakahara T., Todani M., Miyauchi T., Fujita M., Kawamura Y., Oda Y., Tsuruta R. Systemic inflammation and delirium in the periextubation period of mechanical ventilation: an observational prospective study of intensive care unit patients. *Bull. Yamaguchi Med. School.* 2015; 62: 1–10. <http://www.lib.yamaguchi-u.ac.jp/yunoca/handle/A050062000101>
12. Ari I., Kafa I.M., Kurt M.A. Perimicrovascular edema in the frontal cortex in a rat model of intraperitoneal sepsis. *Exp. Neurol.* 2006; 198 (1): 242-249. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.12.001. PMID: 16423349
13. Zhang Q.H., Sheng Z.Y., Yao Y.M. Septic encephalopathy: when cytokines interact with acetylcholine in the brain. *Mil. Med. Res.* 2014; 1: 20. DOI: 10.1186/2054-9369-1-20. PMID: 25722876
14. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis associated encephalopathy. *Adv. Med.* 2014; 2014: 762320. DOI: 10.1155/2014/762320. PMID: 26556425

15. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerf B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Kamad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017; 45: 486-552. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6. PMID: 28101605
16. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 4; 342 (18): 1334-1349. DOI: 10.1056/NEJM200005043421806. PMID: 10793167
17. Ely E.W., Margolin R., Francis J., May L., Truman B., Dittus R., Speroff T., Gautam S., Bernard G.R., Inouye S.K. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1370-1379. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00012. PMID: 11445689
18. Bergeron N., Dubois M.J., Dumont M., Dial S., Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (5): 859-864. DOI: 10.1007/s001340100909. PMID: 11430542
19. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., Brophy G.M., O'Neal P.V., Keane K.A., Tesoro E.P., Elswick R.K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1338-1344. DOI: 10.1164/rccm.2107138. PMID: 12421743
20. Zangrillo A., Alvaro G., Pisano A., Guarracino F., Lobbreglio R., Bradic N., Lembo R., Gianni S., Calabrò M.G., Likhvantsev V., Grigoryev E., Buscaglia G., Pala G., Auci E., Amantea B., Monaco F., De Vuono G., Corcione A., Galdieri N., Cariello C., Bove T., Fominskiy E., Auremma S., Baiocchi M., Bianchi A., Frontini M., Paternoster G., Sangalli F., Wang C.Y., Zucchetti M.C., Biondi-Zoccai G., Gemma M., Lipinski M.J., Lomivorotov V.V., Landoni G. A randomized controlled trial of levosimendan to reduce mortality in highrisk cardiac surgery patients (CHEETAH): rationale and design. *Am. Heart J.* 2016; 177: 66-73. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.03.021. PMID: 27297851
21. Matthews J.N., Altman D.G., Campbell M.J., Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ.* 1990; 300 (6719): 230-235. DOI: 10.1136/bmj.300.6719.230. PMID: 2106931
22. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
23. Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit. Care.* 2010; 14 (1): R15. DOI: 10.1186/cc8872. PMID: 20144219
24. Brummel N.E., Jackson J.C., Pandharipande P.P., Thompson J.L., Shintani A.K., Dittus R.S., Gill T.M., Bernard G.R., Ely E.W., Girard T.D. Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (2): 369-377. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a645bd. PMID: 24158172
15. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerf B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Kamad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017; 45: 486-552. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6. PMID: 28101605
16. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 4; 342 (18): 1334-1349. DOI: 10.1056/NEJM200005043421806. PMID: 10793167
17. Ely E.W., Margolin R., Francis J., May L., Truman B., Dittus R., Speroff T., Gautam S., Bernard G.R., Inouye S.K. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1370-1379. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00012. PMID: 11445689
18. Bergeron N., Dubois M.J., Dumont M., Dial S., Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (5): 859-864. DOI: 10.1007/s001340100909. PMID: 11430542
19. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., Brophy G.M., O'Neal P.V., Keane K.A., Tesoro E.P., Elswick R.K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1338-1344. DOI: 10.1164/rccm.2107138. PMID: 12421743
20. Zangrillo A., Alvaro G., Pisano A., Guarracino F., Lobbreglio R., Bradic N., Lembo R., Gianni S., Calabrò M.G., Likhvantsev V., Grigoryev E., Buscaglia G., Pala G., Auci E., Amantea B., Monaco F., De Vuono G., Corcione A., Galdieri N., Cariello C., Bove T., Fominskiy E., Auremma S., Baiocchi M., Bianchi A., Frontini M., Paternoster G., Sangalli F., Wang C.Y., Zucchetti M.C., Biondi-Zoccai G., Gemma M., Lipinski M.J., Lomivorotov V.V., Landoni G. A randomized controlled trial of levosimendan to reduce mortality in highrisk cardiac surgery patients (CHEETAH): rationale and design. *Am. Heart J.* 2016; 177: 66-73. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.03.021. PMID: 27297851
21. Matthews J.N., Altman D.G., Campbell M.J., Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ.* 1990; 300 (6719): 230-235. DOI: 10.1136/bmj.300.6719.230. PMID: 2106931
22. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
23. Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit. Care.* 2010; 14 (1): R15. DOI: 10.1186/cc8872. PMID: 20144219
24. Brummel N.E., Jackson J.C., Pandharipande P.P., Thompson J.L., Shintani A.K., Dittus R.S., Gill T.M., Bernard G.R., Ely E.W., Girard T.D. Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (2): 369-377. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a645bd. PMID: 24158172

Поступила 03.07.17

Received 03.07.17