

Полиневромиопатия критических состояний

А.М. Алашеев, А.А. Белкин, Б.Д. Зислин

Клинический институт мозга Средне-Уральского научного Центра РАМН (Екатеринбург)

Полиневромиопатия критических состояний — это приобретенный вследствие критического состояния синдром нервно-мышечных нарушений по типу полиневропатии и/или миопатии, обусловленный длительной иммобилизацией больного, клинически проявляющийся общей мышечной слабостью и являющийся основной причиной затруднений в прекращении искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В обзоре представлена современная информация по истории, эпидемиологии, этиологии, патогенезу, клинике, диагностике, дифференциальному диагнозу, течению, исходу, профилактике и лечению полиневромиопатии критических состояний.

Ключевые слова: полиневропатия, миопатия, нервно-мышечные заболевания, критическое состояние, синдром системной воспалительной реакции, электромиография

Современные медицинские технологии позволяют уменьшать долю летальных исходов на острой стадии тяжелого заболевания, но при этом создается новая популяция больных — с перманентной дисфункцией различных органов и систем [41].

В последнее время особое внимание неврологов и реаниматологов привлекают случаи возникновения нервно-мышечных нарушений [18], связанных с длительным пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), обусловленных долговременной иммобилизацией больного [69], в т.ч. и в условиях продолжительной ИВЛ. Проявляется стремление объединить эти случаи в отдельный синдром с условным названием «полиневромиопатия критических состояний (ПМКС)».

Терминология

За время изучения данного синдрома исследователями различных стран не было сформировано единой позиции относительно названия этой патологии. В их публикациях используется ряд синонимов: «парез, приобретенный в отделении интенсивной терапии» (paresis acquired in the intensive care unit) [32]; «полиневромиопатия критического состояния» (critical illness polyneuromyopathy) [71]; «нервно-мышечные нарушения» (neuromuscular abnormalities) [28]; «нервно-мышечные проявления критического состояния» (neuromuscular manifestations critical illness) [18].

Термин «полиневропатии критического состояния» (critical illness polyneuropathy) акцентирует внимание на поражение периферических нервов [96]. В случае необходимости выделить патологию мышц используется термин «миопатия критического состояния» (critical illness myopathy) [95] или его синоним — «острая миопатия с тетраплегией» (acute quadriplegic myopathy) [51].

В МКБ-10 нет отдельного кода для ПМКС, поэтому она классифицируется в подразделах других уточненных полиневропатий (G62.8) и миопатий (G72.8).

История вопроса

До середины 1980-х гг. в литературе встречались лишь описания единичных случаев нервно-мышечных нарушений после различных критических состояний. В 1984 г. С.Ф. Bolton и соавт. [19], наблюдая в отделении интенсивной терапии пятерых пациентов с затрудненным отлучением от ИВЛ и выраженной мышечной слабостью в конечностях, провели тщательное нейрофизиологическое и морфологическое исследование и выявили первичную дистальную аксональную дегенерацию моторных и сенсорных волокон. Исключив такие причины этой патологии, как недостаточность питания, коллагеноз, интоксикации и ишемию спинного мозга, исследователи предположили, что полиневропатия может быть обусловлена «токсическими» эффектами самого критического состояния.

Учитывая, что повреждения нервов развивались у больных в критическом состоянии, авторы назвали этот синдром «полиневропатия критического состояния» [96]. Нейрофизиологические и морфологические исследования показали, что у части пациентов с данной патологией наблюдается также поражение мышц в виде нарушения citoархитектоники и некроза мышечных волокон, что дало основания назвать этот синдром «миопатией критического состояния» [95].

Обилие названий данного синдрома указывает на то, что ни одно из них не может претендовать на полноценную его характеристику. Нам представляется, что термин ПМКС несколько более корректен, т.к. подчеркивает наличие миоплегии, в большинстве случаев обусловленной невропатией, что практически всегда имеет место в условиях длительной ИВЛ. Исключение составляют случаи ИВЛ на фоне применения мышечных релаксантов.

Эпидемиология

По данным систематического обзора [81], ПМКС встречается у 46% (доверительный интервал (ДИ) 43–49%) больных, находящихся в условиях продленной ИВЛ. ПМКС диагностируется у больных ОРИТ различного профиля по всему

миру. Заболеваемость ПМКС не изучена, но ее можно приблизительно подсчитать на примере США. Там ежегодно регистрируется 200–314 новых случаев ИВЛ на каждые 100 тыс. населения [42], из которых около 36% требуют продленной ИВЛ [94]. Следовательно, заболеваемость ПМКС составляет 33,1–52,0 случая на 100 тыс. населения. Для сравнения: заболеваемость синдромом Гийена-Барре и myasthenia gravis составляет всего 1,1–1,3 [64] и 0,2–2,1 [55] на 100 тыс. населения соответственно. По-видимому, синдром ПМКС является одной из наиболее часто встречающихся нервно-мышечных патологий. В ближайшие годы заболеваемость ПМКС будет увеличиваться в связи с ростом числа хронических форм критических состояний.

Этиология

На начальном этапе изучения предпринимались попытки найти какую-либо причину ПМКС, но поиски не увенчались успехом [19]. Затем появилась идея о том, что критическое состояние само по себе уже может быть достаточной причиной ПМКС [96]. Было достигнуто понимание того, что нервно-мышечные нарушения могут входить в структуру полиорганной недостаточности наряду с дисфункцией других органов и систем, и, следовательно, причиной ПМКС является именно критическое состояние. Под «критическим состоянием» принято понимать состояние, требующее протезирования или эффективной поддержки хотя бы одной из основных систем жизнеобеспечения организма.

Факторы риска

К доказанным факторам риска ПМКС относятся: тяжесть заболевания [14, 18, 66] и наличие синдрома системной воспалительной реакции [14, 33]; длительность синдрома полиорганной недостаточности и ИВЛ [32]; значение по шкале комы Глазго менее 10 баллов [40]; иммобилизация [36]; применение миорелаксантов [40], кортикостероидов [32] и аминогликозидов [66]; гипергликемия [19, 50].

Патогенез

В начале критического состояния медиаторы системного воспаления вызывают каскад патологических реакций, что приводит к развитию ПМКС несколькими параллельными путями.

Нарушение электровозбудимости тканей

Исследования на животных показали, что нервно-мышечные нарушения развиваются с первых суток экспериментального сепсиса [25]. У пациентов ПМКС регистрируется в течение 72 часов от начала критического состояния [56, 84]. Нейрофизиологические проявления предшествуют морфологическим изменениям и обусловлены снижением электрической возбудимости нервов и мышц вследствие инактивации быстрых натриевых каналов [70]. Продолжительность инактивации пока не известна, как и не выяснена причина восстановления нормальной работы ионных каналов, объясняющая быстрый регресс ПМКС у части больных.

Митохондриальная дисфункция

Исследования образцов биопсии мышц с помощью электронного парамагнитного резонанса обнаружили при кри-

тическом состоянии митохондриальную дисфункцию [83]. Магнитно-резонансная спектроскопия по фосфору ^{31}P подтверждает биоэнергетическую недостаточность мышц больных с ПМКС [18]. Митохондриальная дисфункция вызывает первичную аксональную дегенерацию, преимущественно в дистальных отделах нерва, где реализуются высокоэнергетозависимые системы аксонального транспорта структурных протеинов. Преимущественно дистальное поражение нерва объясняет также раннее выздоровление некоторых больных, т.к. на небольшом участке нерва аксональная регенерация происходит достаточно быстро.

Активация протеолиза

Объем мышечной массы тяжелобольного человека уменьшается в среднем на 1,6% в день [74]. Потеря белка происходит в основном за счет тяжелых цепей миозина, в норме составляющих до 40% всего миофибрилярного протеина взрослого здорового человека [38]. Протеолиз осуществляется двумя механизмами: Ca^{2+} -зависимый — через активацию калпаинов и АТФ-зависимый — через убиквитиновые протеосомы.

Калпаины — класс Ca^{2+} -зависимых нелизосомальных цистеиновых протеаз, экспрессия которых усиливается медиаторами воспаления. Выход кальция из внутриклеточных запасов критически важен для активации калпаинов [89].

Для инициации второго механизма протеолиза требуется соединение белка с убиквитином в АТФ-зависимой реакции. Цикл конъюгации повторяется до тех пор, пока лизинные остатки протеина не будут помечены цепочкой различных убиквитинов. Далее белок перемещается в 26S протеосому и расщепляется на маленькие пептиды, а убиквитин возвращается обратно в цикл [65]. Протеолиз структурных белков объясняет длительное течение ПМКС при хронически протекающих критических состояниях. Важно отметить, что иммобилизация сама по себе снижает синтез белка [35]. Этим объясняется замедленное восстановление ПМКС у обездвиженных больных, например, при вегетативном статусе.

Другие механизмы

Патогенез ПМКС сложен и не изучен до конца. Повреждению нервов и мышц способствуют: нарушение микроциркуляции, эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс и ряд других механизмов [48].

Клиническая картина

Характерную клиническую картину ПМКС можно наблюдать у больного после сепсиса на четвертой неделе ИВЛ. Объем мышечной массы и сила мускулов снижены [93], больной не может приподнять руки и ноги или же делает это с большим усилием. Парезы симметричные, могут преобладать как в проксимальных [96], так и в дистальных [32] сегментах конечностей. Отмечается патологическое сгибание (эквинус) стоп. Редко наблюдаются парезы глазодвигательных, мимических мышц и мышц бульбарной группы. Дыхательные мышцы, напротив, вовлекаются часто [30]. Пациент становится зависимым от вентиляционной поддержки (см. «Трудности отлучения от респиратора»). При отлучении от ИВЛ дыхание больного становится учащенным и поверхностным,

быстро приводящим к мышечной усталости и гипоксии. Мышечный тонус и сухожильные рефлексы симметрично снижены [93]. В дистальных сегментах конечностей определяется снижение болевой, температурной и вибрационной чувствительности [96]. Кожа больного, как правило, сухая, шелушащаяся; дериваты кожи с признаками трофических нарушений. Вышеперечисленные симптомы указывают на сочетание двух синдромов: симметричного периферического тетрапареза и нервно-мышечной дыхательной недостаточности. При ПМКС имеет место дисфункция вегетативной нервной системы [21], но в настоящее время этот вопрос остается недостаточно изученным.

К сожалению, провести полноценный неврологический осмотр у больного в ОРИТ часто не представляется возможным. По данным N.J. Witt и соавт. [91], у половины больных с нейрофизиологически подтвержденной ПМКС достоверность клинической симптоматики вызвала серьезные сомнения вследствие затрудненного контакта с пациентом в условиях ИВЛ или сопутствующей при критическом состоянии энцефалопатии.

Нет надежного клинического теста, который позволил бы отличить полиневропатию критического состояния от миопатии критического состояния. С помощью дополнительных методов (см. «Диагностика») можно уточнить, какой компонент ПМКС преобладает. Так, на долю полиневропатии приходится треть случаев, столько же — на миопатию и оставшаяся треть — на сочетание полиневропатии и миопатии [81].

Особенностью хронически протекающего критического состояния при тяжелом церебральном поражении (например, у пациентов в вегетативном статусе) является сочетание центральных (как проявление основного заболевания) и периферических (вследствие ПМКС) парезов. В таком случае мышечный тонус и сухожильные рефлексы могут быть повышены [54], а степень парезов может быть непропорционально выраженной.

Трудности отлучения от респиратора

Затрудненностью отлучения от респиратора считается неспособность больного самостоятельно обеспечивать нормальную вентиляцию легких более 24 час [61]. У животных респираторные нервы и мышцы повреждаются в течение первых 6 час от начала экспериментального сепсиса [67]. У пациентов атрофические изменения диафрагмы (по результатам биопсии) начинаются с первых суток ИВЛ [60]. Наряду с повреждением диафрагмы у больных с ПМКС обнаруживается поражение диафрагмальных нервов, межреберных нервов и мышц [96]. По нашим данным, у половины нейрореанимационных больных с ПМКС уже в первую неделю ИВЛ регистрируется нарушение проведения импульса по диафрагмальным нервам [3]. По данным U.A. Zifko и соавт. [93], вовлечение мышц и нервов респираторной группы наблюдалось в 82% случаев ПМКС. В результате патологии нервно-мышечного аппарата дыхания при ПМКС развивается нейрогенная дыхательная недостаточность и затрудненность отлучения от условий ИВЛ. Установлена связь между степенью тетрапареза и выраженностью дыхательных нарушений [30]. Доказано, что ПМКС удлиняет сроки отлучения от ИВЛ [31, 39]. В дополнение к клинической картине существует ряд тестов, позволяющих объ-

ективно оценить максимальный объем вдоха и давление во время двусторонней стимуляции диафрагмальных нервов у больного в условиях ИВЛ [72]. Для этих тестов не требуется кооперации со стороны пациента, что позволяет объективно оценить вклад ПМКС в дыхательную недостаточность у больного в коме или вегетативном статусе.

Диагностика

Для подтверждения диагноза ПМКС применяются все известные методы диагностики нервно-мышечных заболеваний.

Нейрофизиологические методы

Электронейромиография (ЭНМГ) — основной метод диагностики ПМКС, позволяющий подтвердить заболевание и уточнить топический уровень поражения: периферический нерв, нейромышечный синапс или мышца.

Для ПМКС нарушение нейромышечной передачи не характерно [19], поэтому патологический (более 10%) декремент амплитуды при ритмической стимуляции указывает на блок синаптической передачи. У критических больных в условиях ИВЛ нейромышечный блок чаще всего вызван продленным действием миорелаксантов на фоне дисфункции печени и почек (см. «Дифференциальный диагноз»).

При стимуляции моторных и сенсорных волокон нерва определяется аксонопатия, для которой характерны нормальная или умеренно сниженная скорость проведения по нерву и уменьшение амплитуды суммарного потенциала действия мышцы и/или потенциала действия сенсорного нерва [20]. Для установки диагноза ПМКС аксонопатия должна определяться как минимум в двух нервах, но разных конечностей. Нейрофизиологическая оценка патологии мышц и нервов респираторной группы при ПМКС схожа с исследованием мышц и нервов конечностей, но имеет свои особенности [17]. Для исследования труднодоступных нервов, таких как диафрагмальные и межреберные, наряду с электрической стимуляцией применяется также магнитная [26, 80].

Игольчатая электромиография выявляет изменения, характерные для миопатии: снижение амплитуды и длительности потенциала двигательных единиц [93]. Патологическая спонтанная активность на электромиограмме в виде потенциалов фибрилляций и положительных острых волн может отражать как миопатию, так и острую денервацию. Исследование диафрагмальной мышцы проводится с помощью игольчатых электродов, которые вводятся в нее под контролем ультразвукового сканирования [22].

Прямая стимуляция мышц позволяет провести дифференциальную диагностику между полиневропатией и миопатией критического состояния [75]. Для этого используется отношение амплитуды суммарного мышечного ответа при стимуляции нерва (MNSamp) к амплитуде при прямой стимуляции мышцы, иннервируемой этим же нервом (DMSamp). На невропатию указывает снижение отношения MNSamp/DMSamp менее 0,5 при нормальной величине DMSamp. Нижние границы нормы DMSamp при регистрации с помощью субдермальных и концентриче-

ских электродов составляют 1,0 мВ и 3,0 мВ соответственно [85]. В случае снижения DMSamp одновременно со значением MNSamp/DMSamp более 0,5 диагностируется миопатия [75]. Изменения на электромиограмме при прямой стимуляции мышц выявляются с первой недели критического состояния и предсказывают развитие парезов в последующем [88].

Тестирование электрической возбудимости нервов [92], электромиография единичных мышечных волокон [77] и определение скорости проведения импульса по мышечным волокнам [10] применяются реже, поскольку эти исследования достаточно трудоемки.

Гистологические исследования

Биопсия нервов и мышц — «золотой» стандарт диагностики ПМКС, но как инвазивная методика применяется в основном для дифференциального диагноза с конкурирующими нервно-мышечными заболеваниями, которые нельзя исключить другими способами.

Биопсия нервов выявляет первичную аксональную дегенерацию преимущественно дистальных сегментов без свидетельств воспаления [96]. Но отсутствие морфологических признаков не исключает ПМКС, потому что нарушение функции предшествует структурным изменениям нервов [57].

При световой микроскопии в образцах мышц обнаруживаются атрофия волокон (преимущественно волокон II типа), некрозы и вакуоли [29, 46, 73]. В единичных случаях наблюдаются признаки воспаления [29]. Исследование ультраструктуры мышечных волокон выявляет потерю миозина [24, 47, 76]. Величина отношения миозин/актин, составляющая менее единицы, является дополнительным диагностическим критерием ПМКС [82]. Иммуногистохимический анализ подтверждает изменение количества структурных протеинов и активацию протеолиза [47]. Результаты исследования активности ферментов в биоптате указывают на митохондриальную дисфункцию [8].

Другие методы

Уровень креатининфосфокиназы при ПМКС может быть повышенным вследствие некроза мышечных волокон [18]. Ультразвуковое сканирование мышц позволяет оценивать динамику их атрофии [74], в т.ч. диафрагмы [11].

Критерии диагноза

Диагноз ПМКС устанавливается при наличии нижеперечисленных признаков [4]:

1. Критическое состояние (или предшествовало критическое состояние).
2. Слабость мышц конечностей и/или затрудненность отлучения от условий ИВЛ.
3. Нейрофизиологическое подтверждение полиневропатии по аксональному типу и/или миопатии.
4. Исключение других причин, полностью объясняющих симптомы и данные нейрофизиологического обследования.

Классификация

В 2005 г. С.Ф. Bolton [18] опубликовал классификацию генерализованной нервно-мышечной патологии, связанной с критическим состоянием:

1. Полиневропатия критического состояния.
2. Продленный нейромышечный блок.
3. Миопатия критического состояния:
 - 3.1. миопатия с потерей миозиновых филаментов;
 - 3.2. острая некротизирующая миопатия;
 - 3.3. рабдомиолиз;
 - 3.4. хакектическая миопатия.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ПМКС необходимо проводить с другими состояниями, быстро приводящими к диффузной мышечной слабости и/или нейрогенной дыхательной недостаточности. Список заболеваний, схожих с ПМКС, насчитывает несколько десятков нозологий [62], но большинство из них отличаются тем, что развились до поступления в ОРИТ или до критического состояния.

Синдром Гийена-Барре

Синдром Гийена-Барре (СГБ) — острая полиневропатия аутоиммунной природы. Клинически СГБ практически неотличим от ПМКС, потому что имеет такое же монофазное течение с быстро прогрессирующим периферическим тетрапарезом и дыхательной недостаточностью. Около 3% случаев СГБ развивается в условиях стационара в послеоперационном периоде, но гораздо чаще СГБ развивается до госпитализации [7]. Для дифференциального диагноза необходима ЭНМГ. Приблизительно в 75% случаев наблюдается демиелинизирующая форма СГБ [63], что отличает синдром от ПМКС, для которой характерно аксональное поражение [20]. Наибольшую сложность для дифференциального диагноза представляет аксональная форма СГБ. В отличие от ПМКС для СГБ характерны: 1) развитие до критического состояния; 2) симптомы инфекционного заболевания (лихорадка, диарея) до неврологических проявлений; 3) повышение белка в ликворе; 4) антитела IgG к ганглиозидам GM1, GM1b, GD1a или GalNAc-GD1a [34]. В сложных случаях показана биопсия нерва, в результате которой при СГБ определяются: повреждение миелина и аксонов, периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, очаговые скопления лимфоцитов в эндоневрии [7]. В пользу СГБ также свидетельствует положительная динамика на фоне специфического лечения: программного плазмафереза и пульс-терапии иммуноглобулинами класса G.

Порфирия

Острая перемежающаяся порфирия — генетически обусловленная острая аксональная полиневропатия, которая развивается вследствие дефицита фермента порфириноген-дезаминазы, участвующего в процессе синтеза гема. Порфирия обнаруживается в периоды обострения, которые могут быть спровоцированы операцией или приемом лекарств (полный перечень см. <http://www.drugs-porphyruria.org>). Дифференциальный диагноз основывается на предшествующих эпизодах в анамнезе и определении порфиринов в моче [6].

Продленный нейромышечный блок

Воздействие миорелаксантов на больного может быть непредсказуемо долгим: во-первых, вследствие изменения их клиренса и, во-вторых, по причине стойкой дисфункции синаптической передачи на фоне имеющегося субклинического дефекта, электролитных нарушений или непосредственно длительного применения миорелаксантов [87]. Установить продленный нейромышечный блок позволяют факт недавнего применения препаратов и наличие патологического декремента амплитуды мышечного ответа при ритмической стимуляции нервов. Также можно провести пробу с антихолинэстеразными препаратами.

Миастения

В основе миастении лежит аутоиммунное (реже врожденное) нарушение нейромышечной передачи. Резкое прогрессирование симптомов может быть вызвано широким спектром препаратов, применяющихся для лечения критического состояния: соли магния, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, деполяризующие миорелаксанты, антибиотики (аминогликозиды, макролиды, фторхинолоны), нейролептики, мочегонные препараты (кроме калий-сберегающих), фторсодержащие кортикостероиды [5]. Миастению подтверждают данные анамнеза, положительные клинические тесты на утомляемость мышц и наличие патологического декремента амплитуды мышечного ответа при ритмической стимуляции.

Вентилятор-ассоциированная диафрагмальная дисфункция

Диафрагмальная мышца по своей природе в большей степени подвержена риску иммобилизации. Патология диафрагмальной мышцы вследствие ее бездействия в условиях ИВЛ получила название «вентилятор-ассоциированной диафрагмальной дисфункции» (ВАДД) [86]. Механизм развития ВАДД схож с патогенезом ПМКС. Также их общим признаком является затрудненность отлучения от условий ИВЛ. В отличие от ПМКС при ВАДД отсутствует поражение нервов и мышц, не участвующих в акте дыхания.

Течение и исход

По нашим наблюдениям [1], развившись, нервно-мышечные нарушения в дальнейшем идут по собственному пути и уже слабо связаны с критическим состоянием. В течении ПМКС можно выделить три стадии: развитие, стабилизация и регресс. В начале заболевания выраженность ПМКС прогрессирует, но к четвертым суткам отмечается переход в стадию стабилизации, длительность которой индивидуальна для каждого пациента. Далее идет стадия восстановления, которое может быть неполным. По данным обзора, включающего 36 исследований, из 263 больных с ПМКС у 68% восстановилась способность ходить без поддержки (средний срок наблюдения — 3–6 мес), в то время как 28% пациентов остались тяжелыми инвалидами, вплоть до необходимости условий ИВЛ [58]. Основной причиной инвалидности у таких пациентов являются выраженные парезы. По нашим наблюдениям, у пациентов в вегетативном статусе признаки ПМКС могут сохраняться до конца жизни. Необходимо отметить, что при повторном развитии критического состояния (например, вследствие поздних гнойно-септических осложнений) выраженность ПМКС может стремительно нарасти. Нами выявлено, что у пациентов с летальным исходом ПМКС протекала тяжелее, чем

у выживших [1]. Больные с ПМКС восстанавливались медленнее, чем пациенты без нервно-мышечных нарушений [59]. Результаты зарубежных исследований [37, 45] относительно исхода ПМКС достаточно противоречивы. Поэтому пока трудно сказать, какой компонент ПМКС восстанавливается быстрее: миопатия или полиневропатия.

Влияние на сроки госпитализации и летальность

По данным систематического обзора [81], ПМКС удлиняет сроки лечения в ОРИТ и стационаре. В этом же обзоре указано, что в трех из двенадцати публикаций отмечена связь ПМКС с летальностью в ОРИТ, а в четырех из восьми — с количеством смертельных исходов за время лечения в стационаре. В этот обзор не вошло новое многоцентровое исследование, специально посвященное этому вопросу [9], в результате которого установлено, что вне зависимости от тяжести состояния больных, ПМКС связана с госпитальной летальностью: отношение шансов составило 7,8 (95%-ый ДИ 2,4–25,3).

Профилактика

Согласно данным обзора Кокрановского Сотрудничества [49], доказано, что только строгий контроль гликемии инсулином в границах 4,4–6,1 ммоль/л снижает риск развития ПМКС. Относительный риск составил 0,65 (ДИ 0,55–0,78), следовательно, в группе строго контроля гликемии риск ПМКС приблизительно в полтора раза меньше, чем в контрольной группе. По данным обзора, в целях профилактики ПМКС нет оснований рекомендовать питание с повышенным содержанием аргинина или глутамина, а также назначать глутатион, гормон роста или иммуноглобулин.

Исходя из информации о факторах риска ПМКС (см. «Факторы риска»), целесообразно ограничить назначение миорелаксантов, аминогликозидов и кортикостероидов, однако клинических исследований, подтверждающих эффективность такой профилактики, пока нет. Более того, терапия метилпреднизолоном острого респираторного дистресс синдрома по сравнению с плацебо не увеличила количество случаев ПМКС [53]: отношение шансов составило 1,5 (ДИ 0,7–3,2).

Учитывая, что обездвиженность пациента во время критического состояния значительно влияет на патогенез ПМКС, большие надежды возлагаются на раннюю активизацию пациентов [68]. Ранняя активизация требует ограничения избыточности седации больных и ранних реабилитационных мероприятий, включая вертикализацию и ходьбу с первых дней ИВЛ. Применение протоколов седации [78], ранней реабилитации [12, 23] или их сочетание [79] дают косвенное подтверждение их профилактического эффекта в случае с ПМКС. Положительное воздействие пассивных движений конечностей на состояние мышц у тяжелобольных [44] недавно получило еще одно доказательство [23]. После завершения исследования NCT00709124 (см. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00709124>) станет известна эффективность электрической миостимуляции для профилактики и лечения ПМКС. Атрофию диафрагмальной мышцы предотвращает ежедневная стимуляция диафрагмальных нервов в течение 30 мин [11]. Это может способствовать скорейшему отлучению от респиратора, но клинические исследования по данному вопросу пока отсутствуют.

Лечение

Лечение ПМКС складывается из нескольких составляющих: традиционная интенсивная терапия критического состояния, фармакологическая терапия нервно-мышечных нарушений, отлучение от условий ИВЛ, физиолечение и реабилитация.

В отсутствие специфического медикаментозного лечения ПМКС назначаются препараты, применяющиеся при лечении полиневропатий и миопатий, схожих с полиневропатией и миопатией при критическом состоянии. По нашему мнению, начинать терапию такими препаратами желательно на этапе регресса критического состояния. Нами отмечен благоприятный эффект ипидакрина на выраженность ПМКС [2].

В ситуации затрудненного отлучения больного от респиратора целесообразно следовать общим международным рекомендациям [16, 61]. В настоящее время члены Кокрановского Сотрудничества проводят сравнение длительности отлучения по протоколам прекращения ИВЛ и без протоколов [15].

Реабилитационные мероприятия способствуют регрессу ПМКС [23, 27] и должны стать обязательным компонентом ее лечения [63]. Основываясь на принципах доказательной медицины, European Respiratory Society и European Society of Intensive Care Medicine разработали рекомендации по физиотерапии больных в критическом состоянии

[43], в т.ч. по профилактике и лечению нервно-мышечных осложнений.

Следует отметить, что лечение ПМКС у хронически критического больного необходимо проводить на фоне адекватной нутритивной поддержки [52].

Полиневромиопатия критических состояний у детей

В единственном проспективном исследовании среди пациентов в возрасте от 3 мес до 18 лет частота встречаемости ПМКС составила лишь 1,7% [13]. Похоже, что ПМКС имеет много общего у детей и взрослых, но для выяснения особенностей данного синдрома в педиатрической практике требуются дальнейшие исследования [90].

Заключение

Полиневромиопатия — серьезное осложнение критического состояния. Пациенты с ПМКС дольше находятся в условиях ИВЛ, дольше лечатся в ОРИТ и стационаре, чаще умирают. На этапе реабилитации нервно-мышечные нарушения могут стать основной причиной снижения качества жизни больного. Профилактика и междисциплинарный терапевтический подход с участием всех заинтересованных специалистов — реаниматологов, неврологов и реабилитологов — в большинстве случаев помогают преодолеть ПМКС и улучшить качество жизни пациентов, перенесших критическое состояние.

Список литературы

1. Алашеев А.М. Синдром нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии в нейрореаниматологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург: Издательство УрГУ, 2006.
2. Алашеев А.М., Белкин А.А. Опыт применения ипидакрина для лечения нервно-мышечных нарушений критического состояния. Вестн. Урал. мед. академ. науки. 2009; 1: 54–56.
3. Белкин А.А., Алашеев А.М. Нервно-мышечные нарушения при критическом состоянии в нейрореаниматологии. Интенсивная терапия. 2006; 3: 195–199.
4. Белкин А.А., Алашеев А.М. Полинейромиопатия у больных в интенсивной терапии. В кн.: Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. (ред.) Интенсивная терапия: национальное руководство. В 2-х томах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
5. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина; 1996.
6. Невропатии при острой порфирии. В кн.: Жулев Н.А. (ред.) Невропатии: Руководство для врачей. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005.
7. Пирадов М.А. Синдром Гийена-Барре. М.: Интермедика, 2003.
8. Ahlbeck K., Fredriksson K., Rooyackers O. et al. Signs of critical illness polyneuropathy and myopathy can be seen early in the ICU course. Acta Anaesthesiol. Scand. 2009; 53: 717–723.
9. Ali N.A., O'Brien J.M.Jr., Hoffmann S.P. et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 178: 261–268.
10. Allen D.C., Arunachalam R., Mills K.R. Critical illness myopathy: further evidence from muscle-fiber excitability studies of an acquired channelopathy. Muscle & nerve. 2008; 37: 14–22.
11. Ayas N.T., McCool F.D., Gore R. et al. Prevention of human diaphragm atrophy with short periods of electrical stimulation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 2018–2020.
12. Bailey P., Thomsen G.E., Spuhler V.J. et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. Crit. Care Med. 2007; 35: 139–145.
13. Banwell B.L., Mildner R.J., Hassall A.C. et al. Muscle weakness in critically ill children. Neurology. 2003; 61: 1779–1782.
14. Bednarik J., Vondracek P., Dusek L. et al. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. J. Neurol. 2005; 252: 343–351.
15. Blackwood B., Alderdice F., Burns K.E. et al. Protocolized vs. non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane review protocol. J. Adv. Nurs. 2009; 65: 957–964.
16. Boles J., Bion J., Connors A. et al. Weaning from mechanical ventilation. Eur. Respir. J. 2007; 29: 1033–1056.
17. Bolton C.F. AAEM minimonograph #40: clinical neurophysiology of the respiratory system. Muscle Nerve. 1993; 16: 809–818.
18. Bolton C.F. Neuromuscular manifestations of critical illness. Muscle Nerve. 2005; 32: 140–163.
19. Bolton C.F., Gilbert J.J., Hahn A.F., Sibbald W.J. Polyneuropathy in critically ill patients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1984; 47: 1223–1231.
20. Bolton C.F., Laverty D.A., Brown J.D. et al. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1986; 49: 563–573.
21. Bolton C., Thompson J., Bernardi L. et al. The cardiac R-R variation and sympathetic skin response in the intensive care unit. Can J Neurol Sci. 2007; 34: 313–315.
22. Boon A.J., Alsharif K.I., Harper C.M., Smith J. Ultrasound-guided needle EMG of the diaphragm: technique description and case report. Muscle Nerve. 2008; 38: 1623–1626.

23. *Burton C., Clerckx B., Roberts C. et al.* Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit. Care Med.* 2009; 37: 2499–2505.
24. *Campellone J.V., Lacomis D., Kramer D.J. et al.* Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology.* 1998; 50: 46–53.
25. *Cankayali I., Dogan Y.H., Solak I. et al.* Neuromuscular deterioration in the early stage of sepsis in rats. *Crit. Care.* 2007; 11: R1.
26. *Carls G., Ziemann U., Kunkel M., Reimers C.D.* Electrical and magnetic stimulation of the intercostal nerves: a comparative study. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1997; 37: 509–512.
27. *Chiang L., Wang L., Wu C. et al.* Effects of physical training on functional status in patients with prolonged mechanical ventilation. *Phys. Ther.* 2006; 86: 1271–1281.
28. *Coakley J.H., Nagendran K., Honavar M., Hinds C.J.* Preliminary observations on the neuromuscular abnormalities in patients with organ failure and sepsis. *Intensive Care Med.* 1993; 19: 323–328.
29. *Coakley J.H., Nagendran K., Yarwood G.D. et al.* Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *J. Neurol.* 1998; 24: 801–807.
30. *De Jonghe B., Bastuji-Garin S., Durand M. et al.* Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 2007–2015.
31. *De Jonghe B., Bastuji-Garin S., Sharshar T. et al.* Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med.* 2004; 30: 1117–1121.
32. *De Jonghe B., Sharshar T., Durand-Zaleski I. et al.* Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA.* 2002; 288: 2859–2867.
33. *De Letter M.A., Schmitz P.I., Visser L.H. et al.* Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 2281–2286.
34. *De Letter M.A., Visser L.H., van Der Meché F.G. et al.* Distinctions between critical illness polyneuropathy and axonal Guillain-Barré syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 68: 397–398.
35. *Ferrando A.A., Lane H.W., Stuart C.A. et al.* Prolonged bed rest decreases skeletal muscle and whole body protein synthesis. *Am. J. Physiol.* 1996; 270: E627–E633.
36. *Fink H., Helming M., Unterbuchner C. et al.* Systemic inflammatory response syndrome increases immobility-induced neuromuscular weakness. *Crit. Care Med.* 2008; 36: 910–916.
37. *Fletcher S.N., Kennedy D.D. et al.* Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 1012–1016.
38. *Friedrich O.* Critical illness myopathy: sepsis-mediated failure of the peripheral nervous system. *Eur. J. Anaes. Suppl.* 2008; 42: 73–82.
39. *Garnacho-Montero J., Amaya-Villar R., García-Garmendía J.L. et al.* Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 349–354.
40. *Garnacho-Montero J., Madrazo-Osuna J., García-Garmendía J.L. et al.* Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1288–1296.
41. *Girard K., Raffin T.A.* The chronically critically ill: to save or let die? *Respir. Care* 1985; 30: 339–347.
42. *Goligher E., Ferguson N.D.* Mechanical ventilation: epidemiological insights into current practices. *Curr. Opin. Crit. Care* 2009; 15: 44–51.
43. *Gosselink R., Bott J., Johnson M. et al.* Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 1188–1199.
44. *Griffiths R.D., Palmer T.E., Helliwell T. et al.* Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill. *Nutrition.* 1996; 11: 428–432.
45. *Guarneri B., Bertolini G., Latronico N.* Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008; 79: 838–841.
46. *Gutmann L., Blumenthal D., Schochet S.S.* Acute type II myofiber atrophy in critical illness. *Neurology.* 1996; 46: 819–821.
47. *Helliwell T.R., Wilkinson A., Griffiths R.D. et al.* Muscle fibre atrophy in critically ill patients is associated with the loss of myosin filaments and the presence of lysosomal enzymes and ubiquitin. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1998: 507–517.
48. *Hermans G., De Jonghe B., Bruyninckx F., Berghe G.* Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit. Care.* 2008; 12: 238.
49. *Hermans G., De Jonghe B., Bruyninckx F., Van Den Berghe G.* Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane database of systematic reviews.* 2009; 1: CD006832.
50. *Hermans G., Wilmer A., Meersseman W. et al.* Impact of Intensive Insulin Therapy on Neuromuscular Complications and Ventilator Dependency in the Medical Intensive Care Unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 175: 480–489.
51. *Hirano M., Ott B.R., Raps E.C. et al.* Acute quadriplegic myopathy: a complication of treatment with steroids, nondepolarizing blocking agents, or both. *Neurology.* 1992; 42: 2082–2087.
52. *Hollander J.M., Mechanick J.I.* Nutrition support and the chronic critical illness syndrome. *Nutr. Clin. Pract.* 2006; 21: 587–604.
53. *Hough C.L., Steinberg K.P., Taylor Thompson B. et al.* Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids in survivors of persistent ARDS. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 63–68.
54. *Hund E.F., Fogel W., Krieger D. et al.* Critical illness polyneuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit. Care Med.* 1996; 24: 1328–1333.
55. *Juel V.C., Massey J.M.* Myasthenia gravis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2007; 2: 44.
56. *Khan J., Harrison T.B., Rich M.M., Moss M.* Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 2006; 67: 1421–1425.
57. *Latronico N., Fenzi F., Recupero D. et al.* Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet.* 1996; 347: 1579–1582.
58. *Latronico N., Shehu I., Seghelini E.* Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2005; 11: 381–390.
59. *Leijten F.S., Harinck-de Weerd J.E., Poortvliet D.C., de Weerd A.W.* The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA.* 1995; 274: 1221–1225.
60. *Levine S., Nguyen T., Taylor N. et al.* Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1327–1335.
61. *Macintyre N.R., Cook D.J., Ely E.W. et al.* Evidence-Based Guidelines for Weaning and Discontinuing Ventilatory Support. *Chest* 2001; 120: 375S–395S.
62. *Maramattom B.V., Wijdicks E.F.* Acute neuromuscular weakness in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 2835–2841.
63. *Martin U.J., Hincapie L., Nimchuk M. et al.* Impact of whole-body rehabilitation in patients receiving chronic mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 2259–2265.
64. *McGrogan A., Madle G.C., Seaman H.E., de Vries C.S.* The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2009; 32: 150–163.
65. *Mitch W.E., Goldberg A.L.* Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1897–1905.
66. *Nanas S., Kritikos K., Angelopoulos E. et al.* Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol. Scand.* 2008; 118: 175–181.
67. *Nayci A., Atis S., Comelekoglu U. et al.* Sepsis induces early phrenic nerve neuropathy in rats. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 686–692.
68. *Needham D.M.* Mobilizing Patients in the Intensive Care Unit: Improving Neuromuscular Weakness and Physical Function. *JAMA.* 2008; 300: 1685–1690.
69. *Nierman D.M.* A structure of care for the chronically critically ill. *Crit. Care Clin.* 2002; 18: 477–491.

70. Novak K.R., Nardelli P., Cope T.C. et al. Inactivation of sodium channels underlies reversible neuropathy during critical illness in rats. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 1150–1158.
71. Op De Coul A.A., Verheul G.A., Leyten A.C. et al. Critical illness polyneuromyopathy after artificial respiration. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1991; 93: 27–33.
72. Polkey M.I., Moxham J. Clinical aspects of respiratory muscle dysfunction in the critically ill. *Chest* .2001; 119: 926–939.
73. Ramsay D.A., Zochodne D.W., Robertson D.M. et al. A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1993; 52: 387–398.
74. Reid C.L., Campbell I.T., Little R.A. Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin. Nutr.* 2004; 23: 273–280.
75. Rich M.M., Bird S.J., Raps E.C. et al. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve*. 1997; 20: 665–673.
76. Sander H.W., Golden M., Danon M.J. Quadriplegic areflexic ICU illness: selective thick filament loss and normal nerve histology. *Muscle Nerve*. 2002; 26: 499–505.
77. Schwarz J., Planck J., Briegel J., Straube A. Single-fiber electromyography, nerve conduction studies, and conventional electromyography in patients with critical-illness polyneuropathy: evidence for a lesion of terminal motor axons. *Muscle Nerve* 1997; 20: 696–701.
78. Schweickert W.D., Kress J.P. Strategies to optimize analgesia and sedation. *Crit. Care*. 2008; 12: S6.
79. Schweickert W.D., Pohlman M.C., Pohlman A.S. et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373: 1874–1882.
80. Similowski T., Mehiri S., Duguet A. et al. Comparison of magnetic and electrical phrenic nerve stimulation in assessment of phrenic nerve conduction time. *J. Appl. Physiol.* 1997; 82: 1190–1199.
81. Stevens R.D., Dowdy D.W., Michaels R.K. et al. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 1876–1891.
82. Stibler H., Edström L., Ahlbeck K. et al. Electrophoretic determination of the myosin/actin ratio in the diagnosis of critical illness myopathy. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1515–1527.
83. Svistunenko D.A., Davies N., Brealey D. et al. Mitochondrial dysfunction in patients with severe sepsis: an EPR interrogation of individual respiratory chain components. *Biochim. Biophys. Acta*. 2006; 1757: 262–272.
84. Tepper M., Rakic S., Haas J.A., Woittiez A.J. Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. *Neth. J. Med.* 2000; 56: 211–214.
85. Trojaborg W., Weimer L.H., Hays A.P. Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy—a reappraisal. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112: 1586–1593.
86. Vassilakopoulos T. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: the clinical relevance of animal models. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 7–16.
87. Watling S.M., Dasta J.F. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: a review of the literature. *Crit. Care Med.* 1994; 22: 884–893.
88. Weber-Carstens S., Koch S., Spuler S. et al. Nonexcitable muscle membrane predicts intensive care unit-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients. *Crit. Care Med.* 2009; 37: 2632–2637.
89. Williams A.B., Decourten-Myers G.M., Fischer J.E. et al. Sepsis stimulates release of myofilaments in skeletal muscle by a calcium-dependent mechanism. *FASEB J.* 1999; 13: 1435–1443.
90. Williams S., Horrocks I.A., Ouvrier R.A. et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy in pediatric intensive care: A review. *Pediatric critical care medicine*. 2007; 8: 18–22.
91. Witt N.J., Zochodne D.W., Bolton C.F. et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest*. 1991; 99: 176–184.
92. Z'Graggen W.J., Lin C.S., Howard R.S. et al. Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain* .2006; 129: 2461–2470.
93. Zifko U.A., Zipko H.T., Bolton C.F. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J. Neurol. Sci.* 1998; 159: 186–193.
94. Zilberberg M.D., Luippold R.S., Sulsky S., Shorr A.F. Prolonged acute mechanical ventilation, hospital resource utilization, and mortality in the United States. *Crit. Care Med.* 2008; 36: 724–730.
95. Zochodne D.W., Bolton C.F., Thompson R.T. et al. Myopathy in critical illness. *Muscle Nerve*. 1986; 9: 652.
96. Zochodne D.W., Bolton C.F., Wells G.A. et al. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain*. 1987; 110: 819–841.

Critical illness polyneuromyopathy

A.M. Alasheev, A.A. Belkin, B.D. Zislin

Ural State Medical Academy;
Clinical Institute of the Brain (Ekaterinburg, Russia)

Key words: polyneuromyopathy, myopathy, neuromuscular diseases, critical illness, systemic inflammatory response syndrome, electromyography

Critical illness polyneuromyopathy is acquired neuromuscular abnormalities (polyneuropathy and/or myopathy) as a result of critical illness with prolonged immobilization, clinically manifesting with muscle weakness and difficult weaning from

mechanical ventilation. In review present up-to-date information about history, epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostics, differential diagnosis, disease course, prevention and treatment of critical illness polyneuromyopathy.

Контактный адрес: Алашеев Андрей Марисович – асс. кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии Клинического института мозга Средне-Уральского научного Центра РАМН. 620135, Екатеринбург, ул. Парниковая д. 8, кв. 102. Тел.: +7 (905) 800-43-02; e-mail: alasheev@gbk40.ur.ru;

Белкин А.А. – проф. каф. анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии.