

## Полиневропатия критического состояния

Алашеев А.М., Белкин А.А.

Клинический институт Мозга Средне-Уральского научного Центра Российской академии медицинских наук  
Клиника нервных болезней и нейрохирургии ГКБ №40, Екатеринбург

Критическое состояние проявляется нарушением функции многих органов и систем, в том числе и периферической нервной системы. В данном обзоре представлена информация о полиневропатии критического состояния (ПКС).

### История вопроса

Полиневропатия, возможно, всегда сопровождала критические состояния. Однако, до развития современных технологий поддержки артериального давления и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), смерть обычно наступала до клинически выраженных нервно-мышечных проявлений. Тем не менее, Ksler [44] наблюдал "быструю потерю плоти" при продолжительном сепсисе. Erbsloh [24] в 1955 году обратил внимание на полиневропатию вслед за гипоксической комой после шока или остановки сердца. В 1961 году Mertens [39] описал "кома-полиневропатию" у больных после гемодинамического шока на фоне острой интоксикации и тяжелых метаболических нарушений, объясняя полиневропатию метаболическим и ишемическим повреждением периферической нервной системы. В 1971 году Henderson с соавт. [26] описали полиневропатию у пациентов с ожогами. У четырех пациентов с сепсисом развилась тяжелая полиневропатия, которую Bischoff с соавт. [3] в 1977 году объяснили гентамицина сульфатом.

С 1977 по 1981 годы Bolton с соавт. [4] наблюдали пять необычных пациентов в отделении интенсивной терапии, которые имели затрудненность отлучения от ИВЛ и выраженную мышечную слабость в конечностях. Всесторонние нейрофизиологические и

морфологические исследования выявили первичную дистальную аксональную дегенерацию моторных и сенсорных волокон. После исключения недостаточности питания, коллаптоза, токсичности антибиотиков или тяжелых металлов и ишемии спинного мозга причина полиневропатии оставалась неясной. Bolton с соавт. предположили, что полиневропатия обусловлена "токсическими" эффектами самого сепсиса [8]. Первая реакция на их сообщение была в том, что это состояние посчитали одним из вариантов синдрома Гийена-Барре. Но сравнение 15 пациентов с выявленной полиневропатией и 16 пациентов с синдромом Гийена-Барре показало, что два типа полиневропатии отличались предшествующим или сопутствующим заболеваниями, нейрофизиологическими и морфологическими особенностями [6]. Синдрому Гийена-Барре часто предшествовала легкая инфекция или прививка, несколько дней или недель латентного периода перед его началом; выявленная же полиневропатия развивалась в течение критического состояния [6].

Нейрофизиологические исследования были решающими в распознавании полиневропатий у тяжело больных, поэтому они с все чаще применялись в ОРИТ [12]. К 1983 было собрано 19 случаев полиневропатии. Учитывая, что полиневропатия развивалась у больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью, то есть в критическом состоянии, Zochodne с соавт. назвали её "полиневропатия критического состояния" [69]. Witt с соавт. [64] в последующем установили, что частота полиневропатии у пациентов с сепсисом и полиорганной недостаточностью составляет примерно 70%, и не доказали роль антибиотиков, миорелаксантов и нутритивной недостаточности как этиологических факторов. Нарушение микроциркуляции периферических нервов, как частный случай нарушения микроциркуляции во многих тканях и органах при сепсисе, предлагалось в качестве патогенетического механизма [64,69]. Предполагалось, что ПКС была одной из причин затрудненности отлучения

*Алашеев Андрей Морисович - врач анестезиолог-реаниматолог нейрохирургического отделения ГКБ №40;*

*Белкин Андрей Августович - докт. мед. наук, профессор, главный невролог г. Екатеринбурга, зам. главного врача по неврологии и нейрохирургии ГКБ №40*

от ИВЛ [4, 5, 70], и это подтвердили Spitzer с соавт. [53]. Нейрофизиологические и морфологические исследования у некоторых пациентов выявили, что критическое состояние также первично поражает мышцы в виде нарушения цитоархитектоники [5] и некроза [69] мышечных волокон, что было названо "миопатией критического состояния" (МКС) [68].

#### Клинические проявления

ПКС встречается по всему миру [11, 28, 33, 59, 61]. Проспективные исследования показывают, что ПКС возникает у 50%-70% пациентов с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) [32, 64]. ССВО развивается у 20%-50% пациентов в крупных ОРИТ [56]. Следовательно, ПКС должна расцениваться сегодня как очень распространенное нервно-мышечное заболевание [10]. Диагностические критерии полиневропатии критического состояния следующие [10]:

1. Наличие критического состояния (сепсис, полиорганная недостаточность, ССВО).
2. Затрудненность отлучения от ИВЛ после исключения причин, обусловленных патологией сердца и легких.
3. Слабость мышц конечностей.
4. Нейрофизиологическое подтверждение аксональной моторной и сенсорной полиневропатии.

Вследствие трудности обследования нервно-мышечной системы больных в критическом состоянии полиневропатия может быть клинически не выявлена у половины пациентов [64]. В начале обследования, когда болевой стимул вызывается компрессией ногтевого ложа карандашом для оценки уровня сознания, на лице появляется гримаса, однако движения в конечностях ослаблены или отсутствуют. Даже при полиневропатии средней тяжести глубокие сухожильные рефлексы могут быть сохранены [7, 28, 64]. Проверка чувствительности часто недостоверна, но признаки дистальной потери болевой, температурной и вибрационной чувствительности могут наблюдаться у пациентов в сознании. Трудность клинической оценки объясняет разброс в опубликованных частотах встречаемости ПКС и в описаниях клинической картины [28, 33, 65, 70].

Для ПКС характерно симметричное снижение мышечной силы, как в проксимальных, так и в дистальных сегментах всех конечностей; снижение сухожильных рефлексов, преимущественно дистально; симметричное снижение чувствительности в дистальных сегментах; снижение мышечной массы; затрудненность отлучения от ИВЛ [28, 33, 65, 70].

ПКС описана у детей [23,45], но ее частота встречаемости меньше, чем у взрослых вследствие значительно меньшей частоты встречаемости ССВО в педиатрических, нежели во взрослых, ОРИТ.

#### Нейрофизиологические проявления

Всесторонние нейрофизиологические исследования важны [13, 14]. Эти исследования должны включать стимуляционную электромиографию (ЭМГ) моторных и электромиографию (ЭНГ) сенсорных волокон периферических нервов и игольчатую электромиографию мышц верхних и нижних конечностей. Исследование стимуляционной ЭМГ диафрагмального нерва и игольчатая ЭМГ дыхательных мышц могут определить роль ПКС как причины затрудненности отлучения от ИВЛ [38, 49, 65]. Нейро-физиологические находки указывают на первично аксональную дегенерацию. Снижение амплитуд суммарного потенциала действия мышцы (СПДМ) и потенциала действия сенсорного нерва (ПДСН) - преимущественные проявления.

Снижение амплитуд СПДМ происходит в течение 2 недель от начала ССВО и предшествует клиническим и другим нейрофизиологическим признакам [55]. Также может быть сопутствующее увеличение длительности СПДМ, указывающее на присоединившуюся миопатию [13, 67]. Это, и снижение электрической возбудимости при прямой стимуляции [2], указывают на вовлечение мышц. Патологическая спонтанная активность при игольчатой ЭМГ и снижение амплитуды ПДСН появляются позже [65]. При игольчатой ЭМГ потенциалы двигательных единиц иногда уменьшены в количестве, некоторые с "миопатическими" признаками [64, 69]. ЭМГ отдельных мышечных волокон показывают, что есть дисфункция окончаний моторных аксонов [50]. Это может объяснить "миопатические" проявления у некоторых пациентов. Как и при других острых полиневропатиях, нейрофизиологические находки зависят от времени исследования. Исследования проведения по сенсорным волокнам могут быть нормальными на ранних этапах ПКС, становясь патологическими позже, и возвращаясь к норме в течение выздоровления. Поэтому повторные исследования помогают дифференцировать невропатию от миопатии.

#### Морфологические проявления

Были выполнены исследования биопсии нервов и всесторонние морфологические исследования как центральной, так и периферической нервной системы при аутопсии у

деяти пациентов [5, 69]. Были исследованы спинной мозг и корешки нервов, многочисленные образцы моторных и сенсорных нервов, и мышц, как проксимальных, так и дистальных. Обнаружены потеря волокон и первично аксональная дегенерация, преимущественно дистальных сегментов. Поперечные срезы и исследование расщепленных волокон обнаружили ранние и поздние проявления первичной аксональной дегенерации и отчасти регенерации. Центральный хроматолизис клеток передних рогов и умеренная потеря клеток дорсальных ганглиев отражает периферическую аксональную дегенерацию. Свидетельств воспаления периферической нервной системы не было. В мышцах выявлены острая и хроническая денервация и изредка миопатические изменения [5, 69]. Первичная аксональная дегенерация межреберных и диафрагмальных нервов и денервационная атрофия респираторной мускулатуры объясняли дыхательную недостаточность [69]. Тем не менее, аутопсия 2 пациентов [37], биопсия нервов у 14 из 22 пациентов [31] и у 8 из 8 пациентов [48] не выявили патологии нервов, несмотря на клинические и нейрофизиологические (а также при световой микроскопии мышц [48]) признаки периферической невропатии. Эти находки могут быть частично объяснены невозможностью заметить ранние изменения нервов с помощью поперечных срезов и исследования расщепленных волокон и биопсией чувствительных нервов, несмотря на преимущественное вовлечение моторных нервов. Так как аксональная дегенерация преимущественно дистальная, полиневропатии могут быть пропущены, если при аутопсии исследуются только нервные корешки. Функциональное изменение, предшествующее структурному повреждению, у тяжело больных, продолжают изучаться [13, 31].

Дифференциальный диагноз. Дифференциальные признаки нервно-мышечных проявлений критического состояния представлены в таблице [15].

Мышечная слабость вследствие продленного нервно-мышечного блока не редко встречается у пациентов, получающих высокие дозы миорелаксантов [51,70]. Хотя клинические проявления могут быть схожи с ПКС или МКС, диагноз может быть легко установлен ритмической стимуляцией нервов.

Продолжается дискуссия о частоте встречаемости и о природе миопатии, которая может развиваться независимо или в сочетании с ПКС, и о роли нейрофизиологического исследования, оценки уровня креатининфосфокиназы плазмы, и биопсии мышц в

дифференцировке невропатии от миопатии [16, 17, 27, 29, 31, 42, 46]. Прямая и непрямая (через нерв, идущий к мышце) стимуляция мышц может помочь отличить ПКС от МКС [2].

Ряд мононевропатий и плексопатий могут встречаться в отдельности или в сочетании с ПКС и МКС [9]. Например, в результате компрессии нерва при длительном лежачем положении, при травме, ишемии, сдавлении гематомой [9, 30, 54, 62, 63]. Нервы у больных в критическом состоянии особенно восприимчивы к травме [54].

### Лечение

Важно избегать ССВО. Это часто невозможно до поступления в ОРИТ. После поступления в ОРИТ важны тщательная асептика, контроль над возбудителями инфекций, и по возможности избегание хирургических процедур. Так как стероиды и миорелаксанты могут способствовать ПКС и МКС, их надо избегать или применять как можно реже и в наименьших дозах.

Когда диагноз ПКС установлен, тактика ведения включает: 1) лечение сепсиса и полиорганной недостаточности, 2) умение справляться с затрудненностью отлучения от ИВЛ, 3) попытки непосредственного лечения ПКС (ещё нет доказанных), 4) физиотерапия и реабилитация.

Основной подход к лечению ПКС - это лечить ССВО [1, 18, 19, 31, 34, 55, 64, 69]. Необходимо проводить терапию основного заболевания, при подозрении на инфекцию проводить хирургическую санацию гнойного очага, назначать подходящий антибиотик, проводить весь комплекс интенсивной терапии для поддержания адекватной гемодинамики и оксигенации. Это раннее и последовательное лечение может предотвратить синдром полиорганной недостаточности, но когда он развивается, то всевозможное специфическое лечение проводится дополнительно для каждого органа. Несмотря на эти меры, смертность от сепсиса и полиорганной недостаточности в ОРИТ составляет 30%-50% [21, 36]. Даже на фоне адекватной терапии полиневропатия критического состояния, по сути, улучшается в легких случаях через недели, а в тяжелых случаях через месяцы [34, 64, 69]. Клинические и нейрофизиологические исследования указывают на постепенную реиннервацию мышц и восстановление чувствительности [6, 65, 69].

Пациенты с ПКС, как правило, проходят через период затрудненности отлучения от ИВЛ, обычно после того, как ССВО и полиорганная недостаточность стали контролируемыми, и нет кардиальных и пульмо-

нальных причин затрудненности отлучения. На этом этапе ПКС часто диагностируется впервые. Тем не менее, диагноз может быть поставлен позже, не раньше перевода больного из ОРИТ, когда слабость конечностей мешает сидеть или ходить, самостоятельно есть, или одеваться. В любом случае пациента необходимо направить к специалисту по реабилитации. В начале должны назначаться только легкие упражнения для поддержания мышечной силы и общей подвижности и предупреждения контрактур. По мере выздоровления интенсивность упражнений, должна увеличиваться. Программа реабилитации может быть длительной и с применением разнообразных вспомогательных приспособлений [20, 32, 58, 66].

Была попытка лечения ПКС внутривенными иммуноглобулинами (ВИГ). ВИГ широко используются как дополнительное лечение сепсиса у критически больных и дали некоторую надежду на уменьшение заболеваемости, связанную с сепсисом. В открытом испытании у 3 больных Wijdicks и Fulgham [60] не показали улучшения ПКС, но в более широком ретроспективном исследовании у 33 больных [41] раннее лечение грамотрицательного сепсиса ВИГ, возможно, предотвратило развитие ПКС.

Специфические вмешательства, прерывающие септического каскада на его ранних стадиях, были безуспешны. Изучалось использование моноклональных и поликлональных антител непосредственно против бактериального эндотоксина; моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) альфа; антагониста рецепторов интерлейкина-1 [36]; антагониста рецепторов активации тромбоцитов, BN5205 [22]; N-ацетилцистеина, действующего как поглотитель свободных радикалов кислорода [52]; и различных гемофильтрационных техник и плазмообмена

[16, 43]. Фильтрация плазмы с детоксикацией, которая очищает плазму от некоторых цитокинов, оказалась перспективна в небольшом предварительном исследовании [35].

Международная конференция недавно рекомендовала различные подходы, основанные на принципах доказательной медицины [21]. Доложены новейшие подходы [47]. Van den Berghe с соавт. [57] сообщили, что интенсивная терапия инсулином у тяжело больных, возможно, через стимуляцию поглощения глюкозы на периферии и восстановления липидного профиля [40], снижает заболеваемость и смертность, включая 44% снижение частоты встречаемости ПКС. (В более раннем исследовании Witt с соавт. [64] выявили корреляцию между повышением глюкозы крови и ухудшением функции периферических нервов у пациентов с сепсисом, и размышляли о непосредственном токсическом действии глюкозы). Сниженный уровень активированного протеина С при сепсисе, что способствует внутрисосудистому тромбозу, был увеличен применением человеческого рекомбинантного активированного протеина С со значительным снижением заболеваемости и смертности [47], но влияет ли это лечение на ПКС, не было исследовано в этом крупном многоцентровом исследовании.

Прогноз. При ПКС, для которой характерна дистальная аксональная дегенерация, выздоровление зависит от протяженности расстояния, на котором возникает регенерация. Чем оно протяженней, тем восстановление дольше [5, 69], и может быть неполным [58, 64, 66]. Клинические и нейрофизиологические признаки полиневропатии могут сохраняться до 5 лет после перевода из ОРИТ [25]. Пациенты с тяжелой ПКС могут оставаться с тетраплегией [64].

## Литература

1. Berek K., Margreiter J., Willeit J., Berek A., Schmutzhard E., Mutz N.J. Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation. *Intensive Care Med* 1996; 22: 849-55.
2. Bird S.J. Myopathies and disorders of neuromuscular transmission. In: Brown W., Bolton C., Aminoff M., editors. *Neuromuscular function and disease*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. 1507-20.
3. Bischoff A., Meier C., Roth F. Gentamicin neurotoxicity (polyneuropathy-encephalopathy). *Schweiz Med Wochenschr* 1977; 107: 3-8.
4. Bolton C., Brown J., Sibbald W. The electrophysiologic investigation of respiratory paralysis in critically ill patients. *Neurology* 1983; 33: 186.
5. Bolton C.F., Gilbert J.J., Hahn A.F., Sibbald W.J. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1223-31.
6. Bolton C.F., Lavery K.A., Brown J.K., Witt N.J., Hahn A.F., Sibbald W.J. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 563-73.
7. Bolton C.F., Young G.B., Zochodne K.W. Neurological changes during severe sepsis. *Curr Topics Intensive Care* 1994; 1: 759-73.
8. Bolton C.F., Young G.B. Sepsis and septic shock: central and peripheral nervous systems. In: Sibbald W.J., Sprung C.L., editors. *Fullerton: Society of Critical Care Medicine*; 1986. 157-71.
9. Bolton C.F., Young G.B. The neurological consultation and neurological syndromes in the intensive care unit neurology: *Ballieres Clin Neurol* 1996; 5: 447- 475.
10. Bolton C.F. Critical illness polyneuropathy. In:

- Noseworthy J.H., editor. *Neurological therapeutics*. London: Martin Kunitz; 2003. 2229-36.
11. Bolton C.F. Critical illness polyneuropathy. In: Thomas PK, Asbury A, editors. *Peripheral nerve disorders II*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1995. 262-70.
  12. Bolton C.F. Electrophysiologic studies of critically ill patients. *Muscle Nerve* 1987; 10: 129-35.
  13. Bolton C.F. Evidence of neuromuscular dysfunction in the early stages of the systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1179-80.
  14. Bolton C.F. Muscle weakness and difficulty in weaning from the ventilator in the critical care unit. *Chest* 1994; 106: 1-2.
  15. Bolton C.F. Neuromuscular complications of sepsis. *Intensive Care Med* 1993; 19: S58-S63.
  16. Bolton C.F. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996; 24: 1408-16.
  17. Kanon M.J., Carpenter S. Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle Nerve* 1991; 14: 1131-39.
  18. Ke Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J.P., Authier F.J., Kurand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002; 288: 2859-67.
  19. Ke Letter M.A., Schmitz P.I., Visser L.H., Verheul F.A., Schellens R.L., Kr de Coul K.A., et al. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 2281-86.
  20. Ke Seze M, Petit H, Wiat L, Cardinaud J.P., Gaujard E, Joseph P.A., et al. Critical illness polyneuropathy. A 2-year follow-up study in 19 severe cases. *Eur Neurol* 2000; 43: 61-9.
  21. Kellinger R.P., Carlet J.M., Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-73.
  22. Khainaut J.F., Tenaillon A., Le Tulzo Y., Schlemmer B, Solet J.P., Wolff M, et al. Platelet-activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *BN 52021 Sepsis Study Group*. *Crit Care Med* 1994; 22: 1720-28.
  23. Kimachkie M.M., Austin S.G., Slopis J.M., Vriesendorp F.J. Critical illness polyneuropathy in adolescence. *J Child Neurol* 1995; 10: 409-11.
  24. Erbsloh F. Polyneuritic pathological conditions in internal medicine. *Munch Med Wochenschr* 1955; 97: 753-56.
  25. Fletcher S.N., Kennedy K.K., Ghosh I.R., Misra V.P., Kiff K., Coakley J.H., et al. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003; 31: 1012-16.
  26. Henderson B, Koepke G.H., Feller I. Peripheral polyneuropathy among patients with burns. *Arch Phys Med Rehabil* 1971; 52: 149-51.
  27. Hirano M, Ktt B.R., Raps E.C., Minetti C, Lenniham L., Libbey N.P., et al. Acute quadriplegic myopathy: a complication of treatment with steroids, nondepolarizing blocking agents, or both. *Neurology* 1992; 42: 2082-87.
  28. Hund E.F., Fogel W., Krieger K, KeGeorgia M, Hacke W. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 1328-33.
  29. Lacomis K, Giuliani M.J., Van Cott A, Kramer K.J. Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol* 1996; 40: 645-54.
  30. Lacomis K, Petrella J.T., Giuliani M.J. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998; 21: 610-17.
  31. Latronico N, Fenzi F, Recupero K, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996; 347: 1579-82.
  32. Leijten F.S., Ke Weerd A.W., Poortvliet K.C., Ke Ridder V.A., Ulrich C., Harink-Ke Weerd J.E. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1996; 22: 856-61.
  33. Leijten F.S., de Weerd A.W. Critical illness polyneuropathy. A review of the literature, definition and pathophysiology. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96: 10-9.
  34. Leijten F.S., Harinck-de Weerd J.E., Poortvliet K.C., de Weerd A.W. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995; 274: 1221-25.
  35. Levy H, Ash S.R., Knab W, Steczko J, Carr K.J., Blake K.E. Systemic inflammatory response syndrome treatment by powdered sorbent pheresis: the BioLogic-Ketoxiccation Plasma Filtration System. *Asaio J* 1998; 44: M659-M665.
  36. Lowry S.F. Sepsis and its complications: clinical definitions and therapeutic prospects. *Crit Care Med* 1994; 22: S1-S2.
  37. Lycklama J, Nijeholt A, Troost J. Critical illness polyneuropathy. In: Matthews W.B., editor. *Handbook of clinical neurology*. New York: Elsevier Science; 1987. 129-35.
  38. Maher J, Rutledge F, Remtulla H, Parkes A, Bernardi L, Bolton C.F. Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator. *Intensive Care Med* 1995; 21: 737-43.
  39. Mertens H.G. Kisseminated neuropathy following coma. On the differentiation of so-called toxic polyneuropathy. *Nervenarzt* 1961; 32: 71-9.
  40. Mesotten K, Swinnen J.V., Vanderhoydonc F., Wouters P.J., Van den Bergh G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 219-26.
  41. Mohr M, Englisch L, Roth A, Burchardi H, Zielmann S. Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1144-49.

42. Krp de Coul A.A., Verheul G.A., Leyten A.C., Schellens R.L., Teepen J.L. Critical illness polyneuropathy after artificial respiration. *Clin Neurol Neurosurg* 1991; 93: 27-33.
43. Kpal S.M., Yu R.L. Jr. Antidotoxin strategies for the prevention and treatment of septic shock New approaches and future directions. *Krugs* 1998; 55: 497-508.
44. Ksler W. The principles and practice of medicine. New York: K Appleton; 1892.
45. Petersen B, Schneider C, Strassburg H.M., Schrod L. Critical illness neuropathy in pediatric intensive care patients. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 749-53.
46. Ramsay K.A., Zochodne K.W., Robertson K.M., Nag S, Ludwin S.K. A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 387-98.
47. Riedemann N.C., Guo R.F., Ward P.A. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nat Med* 2003; 9: 517-24.
48. Sander H.W., Golden M, Kanon M.J. Quadriplegic areflexic ICU illness: selective thick filament loss and normal nerve histology. *Muscle Nerve* 2002; 26: 499 -505.
49. Sander H.W., Saadeh P.B., Chandswang N., Greenbaum K, Chokroverty S. Kiaphragmatic denervation in intensive care unit patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999; 39: 3-5.
50. 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.
51. Segredo V., Caldwell J.E., Matthay M.A., Sharma M.L., Gruenke L.K., Miller R.K. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992; 327: 524-28.
52. Spies C.K., Reinhart K., Witt I, Meier-Hellmann A., Hannemann L, Bredle K.L, et al. Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, doubleblind study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1738-46.
53. Spitzer A.R., Giancarlo T, Maher L, Awerbuch G., Bowles A. Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency. *Muscle Nerve* 1992; 15: 682-86.
54. Tan M.J., Kandler R, Baxter P.S. Focal neuropathy in children with critical illness. *Neuropediatrics* 2003; 34: 149-51.
55. Tennila A, Salmi T, Pettila V, Roine R.k., Varpula T., Takkunen K. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1360-3.
56. Tran K.K., Groeneveld A.B., van der Meulen J., Nauta J.J., Strack van Schijndel R.J., Thijs L.G. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1990; 18: 474-9.
57. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Vervaeck C., Bruyninckx F., Schetz M., et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
58. Van der Schaaf M, Beelen A, de Groot L.J. Critical illness polyneuropathy: a summary of the literature on rehabilitation outcome. *Kisabil Rehabil* 2000; 22: 808-10.
59. Van Mook W.N., Hulsewe-Evers R.P. Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 302-10.
60. Wijdicks E.F., Fulgham J.R. Failure of high dose intravenous immunoglobulins to alter the clinical course of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1994; 17: 1494-5.
61. Wijdicks E.F. Neurology of critical illness. Philadelphia: FA Kavis; 1994. 360 p.
62. Wilbourn A.J., Furlan A.J., Hulley W., Ruschhaupt W. Ischemic monomelic neuropathy. *Neurology* 1983; 33: 447-51.
63. Wilbourn A.J. Peripheral neuropathies associated with vascular diseases and the vasculitides. In: Brown W.F., Bolton C.F., Aminoff M.J., editors. *Neuromuscular function and disease*. Philadelphia: WB Saunders; 2002: 1229-49.
64. Witt N.J., Zochodne K.W., Bolton C.F., Grand'Maison F, Wells G, Young G.B., et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99: 176-84.
65. Zifko U.A., Zipko H.T., Bolton C.F. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1998; 159: 186-93.
66. Zifko U.A. Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; 9(Suppl): S49 -S52.
67. Zochodne K.W., Bolton C.F., Laverty K.A., Thompson R.T., Kriedger A.A. The effects of sepsis and muscle function: an electrophysiologic and P-31 NMR study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 66: S115-S1165.
68. Zochodne K.W., Bolton C.F., Thompson R.T., Kriedger A.A., Hahn A.F., Gilbert J.J. Myopathy in critical illness. *Muscle Nerve* 1986; 9: 652.
69. Zochodne K.W., Bolton C.F., Wells G.A., Gilbert J.J., Hahn A.F., Brown J.K., et al. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987; 110: 819-41.
70. Zochodne K.W., Bolton C.F. Neuromuscular disorders in critical illness. *Baillieres Clin Neurol* 1996; 5: 645-71.