

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И  
СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи

**АЛАШЕЕВ**  
**Андрей Марисович**

**СИНДРОМ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ  
КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ В НЕЙРОРЕАНИМАТОЛОГИИ**

14.00.37. – Анестезиология и реаниматология

14.00.13. – Неврология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель**  
**доктор медицинских наук**  
**А.А. Белкин**

**Екатеринбург**  
**2006**

## Оглавление

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Актуальность проблемы.....	5
Цель работы.....	6
Задачи исследования.....	6
Научная новизна.....	7
Практическая значимость.....	7
Глава 1. Нервно-мышечные нарушения критического состояния.....	11
1.1 Исторический обзор.....	11
1.2 Современное представление о критическом состоянии.....	14
1.3 Патофизиология нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии.....	19
1.4 Общий подход к нервно-мышечной патологии у больных в ОРИТ....	23
1.5 Полиневропатия критического состояния.....	26
1.6 Нарушение нервно-мышечной передачи у больных в ОРИТ.....	31
1.7 Миопатия критического состояния.....	32
1.8 Полиневромиопатия критического состояния.....	36
1.9 Затрудненность отлучения от ИВЛ.....	38
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	43
2.1 Описание исследования.....	43
2.2 Клиническая характеристика больных.....	45
2.3 Методы исследования.....	48
2.4 Методы архивирования и статистической обработки материала.....	61
Глава 3. Клинико-нейрофизиологическая характеристика нервно-мышечных проявлений критического состояния у нейрореанимационных больных.....	64
3.1 Частота встречаемости нервно-мышечных проявлений критического состояния у нейрореанимационных больных на ИВЛ.....	64

3.2 Клиническая картина нервно-мышечных проявлений критического состояния у нейрореанимационных больных. ....	68
3.3 Влияние вовлечения диафрагмального нерва в нервно-мышечные проявления критического состояния на длительность отлучения от ИВЛ у нейрореанимационных больных.....	73
3.4 Корреляция выраженности нервно-мышечных проявлений и тяжести состояния у нейрореанимационных больных на ИВЛ.....	75
3.5 Динамика нервно-мышечных проявлений и её роль в прогнозе критического состояния. ....	76
Заключение.....	82
Выводы .....	86
Практические рекомендации.....	87
Список литературы.....	89

## Список сокращений

ГКБ	– Городская клиническая больница
ДВС	– синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДИ	– доверительный интервал
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИЛ	– интерлейкин
ИНМП	– индекс нервно-мышечного повреждения
КАВСО	– синдром компенсаторного противовоспалительного ответа
КФК	– креатининфосфокиназа
МКС	– миопатия критического состояния
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НМНКС	– нервно-мышечные нарушения при критическом состоянии
ОАР	– отделение анестезиологии-реанимации
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПДКВ	– положительное давление в конце выдоха
ПДСН	– потенциал действия сенсорного нерва
ПКС	– полиневропатия критического состояния
СПДМ	– суммарный потенциал действия мышцы
СПИ	– скорость проведения импульса
ССВР	– синдром системной воспалительной реакции
ФНО	– фактор некроза опухоли
ЭМГ	– электромиография
ЭНГ	– электронейрография
ЭНМГ	– электронейромиография
$FiO_2$	– фракция кислорода во вдыхаемой смеси
$PaCO_2$	– парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
$PaO_2$	– парциальное давление кислорода в артериальной крови
pH	– показатель кислотности

## Введение

### Актуальность проблемы

Из многообразия проявлений критического состояния в сферу научного интереса выбрана патология периферической нервной системы. Выбор связан с тем, что синдром нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии (НМНКС), по данным литературы, встречается у 21%-100% [31] тяжело больных и становится причиной продленной вентиляционной зависимости и мышечной слабости, удлиняя сроки пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [90], следовательно, увеличивая стоимость лечения [89].

Особый интерес представляет то, что затрудненность отлучения от искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – одна из актуальных проблем реаниматологии – часто первый признак синдрома НМНКС [46]. Несомненно, состояния нейро-респираторного драйва, современное название всего комплекса нервно-мышечного аппарата дыхания, важно для успешного отлучения от ИВЛ. С помощью нейрофизиологических методов [200] доступна оценка состояния нейро-респираторного драйва на всем его протяжении, включая кору и ствол головного мозга, нисходящие двигательные и восходящие чувствительные пути, сегменты шейного и грудного отдела спинного мозга, диафрагмальные и межреберные нервы, нейромышечные синапсы, диафрагму и другие дыхательные мышцы. Для пациентов ОРИТ общего профиля без первичного поражения центральной нервной системы, доказано, что синдром НМНКС, вследствие поражения диафрагмальных нервов, удлинняет сроки отлучения от ИВЛ [90].

Нервно-мышечная патология, может быть, всегда сопровождала критическое состояние. Однако, до поддержки артериального давления и дыхания в ОРИТ, смерть обычно наступала до клинически выраженных нервно-мышечных проявлений. Тем не менее, уже в 1892 году W.Osler [144] наблюдал «быструю потерю плоти» при продолжительном сепсисе. Но только в

1984 году С.F.Bolton с соавт. [153], проведя клиническое, электрофизиологическое и морфологическое сопоставление полиневропатии при сепсисе с другими известными полиневропатиями, ввели термин «полиневропатия критического состояния». К 2006 году за последние 20 лет уже опубликовано более 200 статей, посвященных нервно-мышечным нарушениям у больных в критическом состоянии. Рост публикаций по данной теме подтверждает актуальность проблемы.

Несмотря на большое количество публикаций, в литературе нет данных о нервно-мышечных нарушениях критического состояния в популяции нейрореанимационных больных. Как часто развиваются и как клинически протекают нервно-мышечные нарушения при критическом состоянии у больных с острым тяжелым заболеванием головного мозга? Как у этих больных влияет вовлечения диафрагмальных нервов на длительность отлучения от ИВЛ? Изучению этих нерешенных вопросов и посвящено настоящее исследование.

## Цель работы

Изучить нервно-мышечные нарушения при критическом состоянии у нейрореанимационных больных в условиях искусственной вентиляции легких.

## Задачи исследования

1. Выяснить частоту встречаемости синдрома нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии у нейрореанимационных больных в условиях ИВЛ.
2. Описать клиническую и нейрофизиологическую картину синдрома нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии у нейрореанимационных больных в условиях ИВЛ.
3. Оценить влияние патологии диафрагмальных нервов при критическом состоянии у нейрореанимационных больных на длительность отлучения от ИВЛ.

4. Выяснить взаимосвязь тяжести состояния и тяжести синдрома нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии у нейрореанимационных больных в условиях ИВЛ.
5. Исследовать динамику развития синдрома нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии у нейрореанимационных больных в условиях ИВЛ.

### Научная новизна

1. Выявлена высокая частота встречаемости синдрома нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии у нейрореанимационных больных в условиях ИВЛ.
2. Описана клиническая и нейрофизиологическая картина синдрома нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии у нейрореанимационных больных в условиях ИВЛ.
3. Установлено отсутствие взаимосвязи между наличием вовлечения диафрагмальных нервов в нервно-мышечную патологию критического состояния и длительностью отлучения от ИВЛ у нейрореанимационных больных.
4. Выявлена слабая корреляция между тяжестью состояния и тяжестью синдрома нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии у нейрореанимационных больных в условиях ИВЛ.
5. Описана динамика развития синдрома нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии и её прогностическая ценность у нейрореанимационных больных в условиях ИВЛ.

### Практическая значимость

На основании проведенных исследований установлено, что с помощью электронейромиографии возможно получить достоверную информацию о наличии нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии, их выраженности и динамики развития, что позволяет обеспечить мониторинг

состояния периферических нервов и мышц у больных в критическом состоянии и прогнозирование исхода этих пациентов. Сформирован протокол электронейромиографии в отделении анестезиологии-реанимации.

**Положения, которые предполагается защищать**

1. Электронейромиография дает возможность получить достоверную информацию о наличии и степени выраженности синдрома нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии.
2. Синдром нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии встречаются практически у всех нейрореанимационных больных в условиях ИВЛ с синдромом системной воспалительной реакции.
3. Вовлечения диафрагмальных нервов в нервно-мышечные нарушения критического состояния у нейрореанимационных больных не увеличивает длительность периода отлучения от ИВЛ.
4. Выраженность синдрома нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии имеет слабую корреляцию с тяжестью больного.
5. Показатели динамики развития синдрома нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии имеют прогностическое значение для исхода критического состояния.

**Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практику интенсивной терапии критических состояний в отделениях анестезиологии и реанимации Городской клинической больницы №40 г. Екатеринбурга и Свердловского областного онкологического диспансера.

**Апробация работы**

Результаты работы доложены на заседаниях проблемной комиссии по анестезиологии и реаниматологии УГМА в 2006г, на конференции молодых ученых Городской клинической больницы №40 г. Екатеринбурга, на областной

научно-практической конференции «Вклад молодых ученых в развитие анестезиологии и реаниматологии».

## Публикации

1. Частота вовлечения диафрагмальных нервов в нейропатию критических состояний [Текст] / А.А. Белкин, А.М. Алашеев, И.В. Антропов // Материалы международной конференции «Высокие медицинские технологии XXI века».- Бенидорм (Испания), 2003.- С.48
2. The frequency of the involving of phrenic nerve into polyneuropathy of critical illness [Text] / A.M. Alasheev, A.A. Belkin, G.A. Gulin // J. Neurosurg. Anesthesiol. - 2004.- Vol.16,№4.- P.343.
3. Частота вовлечения диафрагмальных нервов в полиневропатию критических состояний [Текст] / А.А. Белкин, А.М. Алашеев // Материалы 7 Международного симпозиума «Новые технологии в нейрохирургии».- СПб.: Человек и общество, 2004.- С.247.
4. Опыт лечения полиневропатии критического состояния препаратом тиоктовой кислоты [Текст] / А.А. Белкин, А.М. Алашеев // Сборник научных трудов Муниципального учреждения «ГКБ №40».- Екатеринбург: Изд. УГМА, 2005.- С.168-169.
5. Correlation links between the length of peripheral nerves and the rate of their involvement into critical illness polyneuropathy [Text] / A. Belkin, A. Alasheev // European Journal of Anesthesiology.- Vol.22,Suppl.36.- 2005.- P.15-16.
6. Полиневропатия критического состояния [Текст] / А.М. Алашеев, А.А. Белкин // Уральский медицинский журнал.- 2006.- №1.- С.2-7.
7. Корреляция длины периферических нервов с их частотой вовлечения в полиневромиопатию критического состояния [Текст] / А.А. Белкин, А.М. Алашеев // Материалы юбилейной всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения».- СПб.: Человек и общество, 2006.- С.83.

8. Клиническая характеристика полиневромиопатии критического состояния у нейрохирургических и неврологических больных [Текст] / А.А. Белкин, А.М. Алашеев // Материалы IV съезда нейрохирургов России .- М., 2006 .- С.420.
9. Синдром нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии [Текст] / А.А. Белкин, А.М. Алашеев // Интенсивная терапия .- 2006 (в печати).
10. Нервно-мышечные нарушения при критическом состоянии в нейрореаниматологии [Текст] / А.А. Белкин, А.М. Алашеев // Интенсивная терапия .- 2006 (в печати).
11. Нервно-мышечные нарушения при критическом состоянии в нейрореаниматологии [Текст] / А.А. Белкин, А.М. Алашеев // Вестник уральской медицинской академической науки .- 2006 (в печати).

### Объем и структура диссертации

Содержание диссертации изложено на 110 листах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, указателя использованной литературы, включающего 17 источников на русском языке и 185 иностранных источника. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 10 диаграммами и 2 графиками.

## Глава 1

### Нервно-мышечные нарушения критического состояния

#### (обзор литературы)

За последние 20 лет в иностранной литературе уделено большое внимание нервно-мышечным нарушениям при критическом состоянии. Они были темой многочисленных обзоров, наиболее интересны статьи S.J.Bird и M.M.Rich [33], C.F.Bolton [46], E.Hund [104], D.Lacomis с соавт. [113], M.R.Magistris [125], van W.N.Mook и R.P.Hulsewe-Evers [190]. Написаны две диссертации F.S.Leijten [117] и M.A.De Letter [79]. Эта проблема упоминается и в отечественной медицинской литературе [3, 14].

Синдром нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии складывается из симптомов поражения периферических нервов и (или) мышц. Поэтому существуют другие названия этого синдрома, уточняющее преимущественно пораженную ткань. Так, если есть признаки патологии периферических нервов без патологии мышц, то применяют термин «полиневропатия критического состояния», в обратном случае говорят о «миопатии критического состояния». При сочетании поражения, как нервов, так и мышц используют обобщенное название «полиневромиопатия критического состояния».

#### 1.1 Исторический обзор

Нервно-мышечная патология, возможно, всегда сопровождали критическое состояние. Однако, до развития современных технологий поддержки артериального давления и ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии, смерть обычно наступала до клинически выраженных нервно-мышечных нарушений. Тем не менее, ещё в конце XIX века W.Osler [144] наблюдал «быструю потерю плоти» при продолжительном сепсисе. F.Erbsloh [93] в 1955 году обратил внимание на полиневропатию вслед за гипоксической комой после шока или остановки сердца. В 1961 году

H.G.Mertens [127] описал «кома-полиневропатию» у больных после гемодинамического шока, объясняя полиневропатию метаболическим и ишемическим повреждением периферической нервной системы. В 1971 году В.Henderson с соавт. [100] описали полиневропатию у пациентов с ожогами. В 1977 году А.Bischoff с соавт. [35] объясняли развитие тяжелой полиневропатии у 4 пациентов с сепсисом нейротоксическим влиянием гентамицина сульфата.

С 1977 по 1981 годы С.F.Bolton с соавт. [36] наблюдали пять пациентов в отделении интенсивной терапии, имеющих затрудненность отлучения от ИВЛ и выраженную мышечную слабость в конечностях. Комплексное нейрофизиологическое и морфологическое исследование выявило первичную дистальную аксональную дегенерацию моторных и сенсорных волокон. После исключения недостаточности питания, коллагеноза, токсичности антибиотиков или тяжелых металлов и ишемии спинного мозга причина полиневропатии оставалась неясной. С.F.Bolton с соавт. предположили, что полиневропатия обусловлена «токсическими» эффектами самого критического состояния [47]. 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 [77]. Синдрому Гийена-Барре часто предшествовала легкая инфекция или прививка, несколько дней или недель латентного периода перед его началом, в то время как, выявленная полиневропатия развивалась в течение критического состояния [77].

Нейрофизиологические исследования были решающими в диагностике нервно-мышечных нарушений у тяжело больных [41]. К 1983 было собрано 19 случаев полиневропатии. Учитывая, что полиневропатия развивалась у больных в критическом состоянии, D.W.Zochodne с соавт. назвали её «полиневропатия критического состояния» (ПКС) [73]. N.J.Witt с соавт. [148] 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 критическом состоянии, предлагалось в качестве патогенетического механизма [73, 148]. Предполагалось, что ПКС была одной из причин затрудненности отлучения от ИВЛ [36, 153, 202], и это подтвердили A.R.Spitzer с соавт. [138]. Нейрофизиологические и морфологические исследования у части пациентов выявили, что критическое состояние также первично поражает мышцы в виде нарушения цитоархитектоники [153] и некроза [73] мышечных волокон, что было названо «миопатия критического состояния» (МКС) [135].

В течение того же времени похожие случаи полиневропатии были описаны в США [158], Франции [63, 151] и Голландии [123]. В литературе тех лет преобладают сообщения о параличах в ОРИТ, которые считались осложнениями миорелаксантов и стероидов. В 1985 году A.A.Op de Coul с соавт. [139] сообщили о 12 пациентов с тяжелой, но обратимой, аксональной моторной полиневропатией, обусловленной длительным применением недеполяризующего миорелаксанта панкурония бромид в условиях ИВЛ. С тех пор опубликовано несколько работ о нервно-мышечных нарушениях вследствие применения миорелаксантов, в том числе коротко действующего векурония [134, 139, 140, 145, 157, 156, 159, 183]. Когда эти миорелаксанты применялись в сочетании со стероидами для лечения приступа астмы или при состоянии после трансплантации, то в результате развивалась миопатия с потерей миозина [110, 124, 176]. Острая некротизирующая миопатия, вероятно, запускаемая миорелаксантами, была описана у 7 пациентов D.W.Zochodne с соавт. [23].

## 1.2 Современное представление о критическом состоянии

На современном этапе развития реаниматологии и интенсивной терапии общепризнанной является главенствующая роль синдрома системной воспалительной реакции в формировании критического состояния любой этиологии. Шоковый синдром, моно и полиорганная дисфункция – наиболее яркие клинические проявления критического состояния – классической постагрессивной реакции. Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами повреждения, формируют синдром системной воспалительной реакции (ССВР). [32, 53, 54]. Клинически ССВР устанавливается по наличию, как минимум двух из четырех ниже перечисленных признаков [81]:

- температура тела более  $38^{\circ}\text{C}$  или менее  $36^{\circ}\text{C}$ ;
- частота сердечных сокращений более 90 ударов в минуту;
- тахипноэ с частотой дыхания более 20 дыханий в минуту или гипервентиляция, определенная по  $\text{PaCO}_2$  менее 32 мм. рт. ст (менее 4,3 кПа);
- изменение количества лейкоцитов более  $12 \times 10^9$  клеток/л, или менее  $4 \times 10^9$  клеток/л, или наличие более 10% незрелых форм нейтрофилов.

Исследование, проведенное в 1995 году M.Rangel-Frausto с соавторами [160], у 3708 больных с тяжелым ССВР по оценке влияния различного количества признаков ССВР на показатель 28 суточной летальности, продемонстрировало принципиальную значимость каждого из признаков и подтвердило корреляционную взаимосвязь между количеством признаков ССВР и уровнем летальности в популяции больных с инфекционным и неинфекционным системным воспалительным ответом.

Пусковые субстраты реакций системного воспалительного ответа могут быть самыми разнообразными по этиологии. Наиболее часто в современной литературе встречается классификация факторов повреждения, описывающая механизм патологического воздействия [170, 173]:

- Механическое повреждение тканей (ожоги, краш-синдром, хирургическое вмешательство).
- Глобальный дефицит перфузии (шоковый синдром, остановка кровообращения).
- Региональный перфузионный дефицит (сосудистая травма, тромбоз).
- Наличие ишемизированных или некротических тканей (инфаркт миокарда, панкреатит, ДВС-синдром).
- Микробная инвазия (иммунодефициты, хирургия или травма, экстрагоспитальное инфицирование, нозокомиальное инфицирование).
- Выброс эндотоксина (грамотрицательный сепсис, кишечная транслокация).
- Абсцессы (интраабдоминальные, интракраниальные).

Вследствие воздействия на организм любого по этиологии пускового агента происходит выработка как гуморальных, так и гормональных субстанций, оказывающих повреждающие воздействия на органы ткани. Гуморальная составляющая ССВР включает в себя выброс медиаторов провоспалительной и противовоспалительной фазы различного химического строения и происхождения. По структуре и химическому происхождению медиаторы ССВР подразделяются на следующие группы [4, 5, 6, 8, 9, 55, 57]:

#### 1. Цитокины:

- хемокины,
- колоний стимулирующий фактор,
- интерлейкины,
- интерфероны,
- фактор некроза опухоли.

#### 2. Плазматические энзимные факторы:

- комплемент,
- факторы свертывания,

- фибринолитические факторы,
- калликреин и кинины.

### 3. Медиаторы липидного происхождения:

- Метаболиты арахидоновой кислоты (эйкозаноиды):
  - лейкотриены,
  - простагландины,
  - тромбоксаны,
- Фактор, активирующий тромбоциты.

### 4. Токсические продукты кислородного обмена:

- перекиси,
- гидроксид радикалы,
- супероксид анионы,

### 5. Другие:

- эндотелин,
- окись азота,
- протеазы.

Параллельно развивающиеся в ответ на системное повреждение реакции нейроэндокринного ответа приводят к выбросу в системный кровоток большого количества различных гормональных субстанций, обладающих разнообразными воздействиями на ткани и системы [164].

Сегодня наиболее часто в экспериментальных и клинических исследованиях выделяют пять стадий развития системной воспалительной реакции [19, 55, 56, 57, 173].

Стадия 1. Локальная продукция медиаторов провоспалительной и противовоспалительной систем в ответ на травму или инфекцию или ишемию.

Первичный ответ организма на повреждение любой этиологии заключается в выбросе провоспалительных медиаторов, которые позволяют ограничить очаг повреждения, разрушить пораженные ткани, внедрившиеся микроорганизмы. К ним относят ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, гамма

интерферон и другие. Компенсаторный выброс противовоспалительных субстанций (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13 и др.) призван ограничить возможное повреждающее действие провоспалительных медиаторов.

Стадия 2. Выброс малого количества медиаторов ССВР в системный кровоток.

Даже малые количества медиаторов способны активизировать макрофаги, тромбоциты, продукцию гормона роста. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется провоспалительными медиаторами и их эндогенными антагонистами, такими как антагонисты интерлейкина -1, -10, -13, фактора некроза опухоли. За счет баланса между цитокинами, антагонистами медиаторных рецепторов и антителами в нормальных условиях создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза. Первую и вторую стадии ССВР следует расценивать как нормальные физиологические механизмы регуляции взаимодействия человеческого организма с окружающей средой, позволяющие оптимально реагировать на разнообразные экзогенные и эндогенные повреждающие факторы и препятствовать развитию патологического процесса.

Стадия 3 . Генерализация воспалительной реакции.

В том случае, если регулирующие системы не способны поддерживать гомеостаз, деструктивные эффекты провоспалительных цитокинов и других медиаторов начинают доминировать над гуморальными и нейроэндокринными агентами противовоспалительной фазы, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, агрегации тромбоцитов и блокаде системы микроциркуляции, активации коагуляционных систем и повреждению протеина С, выраженной вазодилатации, формированию отдаленных очагов воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции [32].

Стадия 4. Развитие компенсаторной противовоспалительной реакции и вторичного иммунодефицита (“иммунного паралича”).

В нормальных условиях вслед за развитием системной воспалительной реакции происходит выброс в системный кровоток каскада противовоспалительных цитокинов. Наиболее активными являются: интерлейкин-4, интерлейкин-10, трансформированный фактор роста-бета. Эти иммуномодулирующие субстанции подавляют секрецию макрофагами медиаторов провоспалительной фазы. Избыточная, вследствие грубой дисрегуляции, продукция медиаторов противовоспалительной фазы получила название “синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа” (CARS, KAVCO). Основным признаком развития KAVCO является снижение (менее 30 %) активности поверхностного комплекса рецепторов моноцитов HLA-DR и существенное снижение способности моноцитов продуцировать ФНО и интерлейкин-6 в ответ на повреждение. Формирование данного синдрома приводит к развитию иммунодефицитного состояния (“иммунного паралича”), что сопровождается высокой вероятностью прогрессирования инфекционного процесса или возникновению тяжелой суперинфекции.

Стадия 5. Финальная стадия полиорганного повреждения.

Основной патофизиологической характеристикой данной фазы следует считать, так называемый, синдром «иммунного диссонанса», характеризующийся абсолютным дисбалансом во всех звеньях иммунного ответа организма, существенно повышающий вероятность неблагоприятного исхода [56, 57].

Системная воспалительная реакция представляет собой симптомокомплекс, характеризующий выраженность воспалительных процессов в системе эндотелиоцитов, а, следовательно, и направленность воспалительного ответа на повреждение [99, 169]. ССВР является следствием грубой нейроэндокринной и гуморальной дисрегуляции, сопровождающейся системным эндотелиозом и неизбежно приводит к формированию трех основных патофизиологических синдромов [15, 16, 173, 182]:

- перераспределению циркулирующего объема крови,

- дисбалансу в системе кислородного транспорта\потребления,
- перестройке основных метаболических процессов.

Перераспределение циркулирующего объема крови сопровождается: повышением капиллярной проницаемости, вазодилатацией, селективной вазоконстрикцией, потерей механизмов сосудистой ауторегуляции, микрососудистым тромбозом и обструкцией, тканевым отеком, клеточной агрегацией, миокардиальной дисфункцией и волемическим дисбалансом [8, 10].

Расстройства в системе кислородного бюджета характеризуются внутрилегочным шунтированием крови, нарушением вентиляционно-перфузионных соотношений, нарушениями в системе микроциркуляции, дефектами механизма экстракции кислорода тканями, повышением потребности в кислороде вследствие наличия болевого синдрома, тахикардии, повышенной работы дыхания [1].

Синдром полиорганной недостаточности (ПОН) – основную причину смерти больных в ОРИТ – следует рассматривать, как частный случай и наиболее тяжелую степень ССВР – генерализованное воспаление, вызывающее множественные повреждения органных функций [12, 57].

### 1.3 Патофизиология нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии

В качестве причины нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии предлагались многие факторы: собственно первичные заболевания или травмы [73, 153], синдром Гийена-Барре [77], нутритивная недостаточность [153], антибиотики [148], миорелаксанты [156], изменения в нервной системе вследствие преморбидных состояний [151], гипоксия [142], артериальная гипотензия [163], гиперпирексия [68], ятрогенные механизмы [50, 66, 77, 101, 148, 150], эндотоксин [101, 151], фактор некроза опухоли [66], гиперосмолярность и гипергликемия [106, 193].

С.Ф.Волтон и соавт. предположили, что критическое состояние само по себе является причиной нервно-мышечных нарушений [73, 148]. Последующие

исследования показали сильную взаимосвязь между нервно-мышечными нарушениями и ССВР [23, 64, 88, 147, 152, 168, 186, 199].

Как указывалось выше, при ССВР нарушается микроциркуляция многих тканей и органов. Это может объяснить повреждение нервов и мышц при критическом состоянии. Кровеносные сосуды, питающие нервы, не имеют ауторегуляции [122], поэтому периферические нервы особо восприимчивы к нарушению микроциркуляции. Цитокины, вырабатываемые при ССВР, имеют гистаминоподобные свойства, что увеличивает микроваскулярную проницаемость [73]. Эндоневральный отёк, которому способствует гипергликемия и гипопроотеинемия, может вызвать гипоксию, увеличивая межкапиллярное расстояние [73, 148]. Несмотря на оксигенацию в условиях ИВЛ, на паренхиматозном уровне существует тяжелая кислородная задолженность [174]. Биохимические исследования биопсии мышц критически больных обнаружили митохондриальную дисфункцию [29]. <sup>31</sup>P-магнитно-резонансная спектроскопия мышц больных с ПКС и МКС выявила биоэнергетическую недостаточность [44]. Биоэнергетическая недостаточность вызывает первичную аксональную дегенерацию, преимущественно дистально, где вовлекаются высоко энергозависимые системы аксонального транспорта структурных протеинов. Преимущественно дистальное вовлечение может объяснить, почему у некоторых больных выздоровление происходит удивительно быстро, соответствуя небольшой длине нерва, на которой происходит аксональная регенерация. Биоэнергетическая недостаточность может также объяснить снижение амплитуды и увеличение продолжительности СПДМ, которые наблюдаются при мышечной усталости у здоровых людей [129].

Обычные гистологические исследования нервов и мышц у критически больных не обнаружили патологической клеточной инфильтрации. Тем не менее, при специальных иммунохимических исследованиях F.Fenzi с соавт. [92] наблюдали усиленную экспрессию E-селектина в эндотелии сосудов

периферических нервов, эта молекула адгезии, возможно, вызывает нарушения микроциркуляции, а M.A. de Letter с соавт. [67] выявили в биопсии мышц от пациентов с ПКС и МКС свидетельства активации лейкоцитов, продуцирующих про- и противовоспалительные цитокины.

Нарушением микроциркуляции в нервах и мышцах можно также объяснить воздействия миорелаксантов и кортикостероидов. Миорелаксанты могут вызвать функциональную денервацию вследствие длительной блокады нейромышечной передачи [194], приводящей к денервационной атрофии мышц.

По причине повышенной проницаемости капилляров, вызванной критическим состоянием, миорелаксанты, в особенности векуроний или его метаболит 3-дезацетил-векуроний [150], могут оказывать прямое токсическое воздействие на аксоны периферического нерва. Антибиотики, особенно аминогликозиды с их известной нейротоксичностью, могут также проникнуть к периферическому нерву в результате увеличения капиллярной проницаемости. Однако достоверно не доказано, что антибиотики вызывают дисфункцию периферических нервов при критическом состоянии [148]. Низкомолекулярный токсин, обнаруженный в плазме больных ПКС [74], может действовать посредством схожего механизма.

Аналогичные механизмы могут объяснить острую миопатию, которая развивается, когда больные с тяжелой астмой или после трансплантации получают миорелаксанты и кортикостероиды. Многие из этих пациентов могут иметь ССВР, так как инфекция часто присоединяется к острой тяжелой астме и типичный случай в посттрансплантационном состоянии. Эксперименты на животных G.Karpati с соавт. [96, 108, 120] показали, что, если мышца в начале денервирована пересечением нерва и после введены кортикостероиды, то может развиться миозин-дефицитная миопатия. Следовательно, у больных ПКС с дополнительным воздействием миорелаксантов мышцы будут денервированы, а стероиды вызовут характерные миопатические изменения. Быстро прогрессирующая миопатия, доложенная M.T.Al-Lozi с соавт. [161],

характеризуется разрушением миозиновых филаментов на всём протяжении мышечных волокон, а острая некротизирующая миопатия интенсивной терапии [18, 23] может просто представлять следующую стадию этого процесса.

М.М.Rich с соавт. показали, что отдельные мышечные волокна, после лечения стероидами и денервации, становились электрически невозбудимыми [121]. Деполяризация потенциала покоя, снижение характерного мембранного сопротивления, уменьшение количества натриевых каналов и изменение вольтаж-зависимой инактивации натриевых каналов – всё вносит вклад в снижение мышечной возбудимости [121, 166]. Деполяризация мембранного потенциала покоя и смещение вольтаж-зависимой инактивации быстрых натриевых каналов к отрицательным потенциалам представляются доминирующими факторами [33].

Вольтаж-зависимая инактивация натриевых каналов может быть повреждена вследствие изменения экспрессии гена или посттрансляционной модификацией [146, 175, 192, 198, 165]. L.Larsson и соавт. [24] изучали механизм исчезновения миозина у больных МКС и обнаружили снижение м-РНК миозина, что соотносилось со снижением уровня миозина. Эта находка наводит на мысль о том, что нарушение транскрипции гена может играть решающую роль в развитии мышечной слабости [33]. S.Di Giovanni с соавт. [61] применяя геномный анализ скелетных мышц при МКС у людей, выявили, что нейрогенная атрофия и миогенная атрофия имеют один и тот же убиквитин-лигазный путь. С.J.Showalter и А.G.Engel [178] обнаружили признаки усиленной экспрессии калпаина, кальций-активируемой протеазы, в атрофических мышечных волокнах. Подобные находки наводят на мысль о том, что нарушения клеточного кальциевого гомеостаза может играть роль в потере миозина, а также, возможно, и других белков. Дальнейшее воздействие может происходить посредством ФНО- $\alpha$ , который *in vitro* снижает трансмембранный потенциал покоя волокон скелетных мышц [59] и вызывает протеолиз мышц у животных [58].

#### 1.4 Общий подход к нервно-мышечной патологии у больных в ОРИТ

Принципиально всю нервно-мышечную патологию, выявленную в ОРИТ, можно разделить на две группы. К первой относятся состояния, которые начинаются до поступления в ОРИТ, и для которых ССВР не является основным фактором [51]. Острая инфекционная, травматическая или опухолевая компрессия спинного мозга, болезнь мотонейронов [132], синдром Гийена-Барре [162, 171], миастения [82], синдром Ламберта-Итона [115], мышечная дистрофия, и так далее, обычно выявляются до перевода больного на ИВЛ. Однако порой состояние ухудшается столь стремительно, что ранняя диагностика не возможна и нейрофизиологические исследования должны быть обязательно проведены уже в ОРИТ.

Ко второй группе относятся больные в ОРИТ с различными тяжелыми первичными заболеваниями или травмами, перенесшие ССВР, после которого в течение дней или недель наблюдается снижение мышечной силы и (или) затрудненность отлучения от ИВЛ. Нервно-мышечные состояния, связанные с ССВР, и их дифференциальные признаки представлены в таблице 1 [38, 52].

В обеих группах состояние верхнего шейного отдела спинного мозга, периферических нервов, нервно-мышечных синапсов и мышц должно быть методично исследовано.

Таблица 1

## Дифференциальные признаки нервно-мышечных проявлений критического состояния

Патология	Встречаемость	Клиника	Нейрофизиология
Полиневропатия критического состояния	Частая	Вялые парезы, слабость дыхательных мышц	Аксонопатия моторных и сенсорных волокон
Транзиторная блокада нервно-мышечной передачи	Частая при применении миорелаксантов	Вялые парезы, слабость дыхательных мышц	Нарушения при исследовании повторной стимуляции нервов
Миопатия с потерей миозиновых филаментов	Частая при применении миорелаксантов и стероидов	Вялые парезы, слабость дыхательных мышц	Патологическая спонтанная активность
Рабдомиолиз	Редкая	Вялые парезы	Близко к норме
Некротизирующая миопатия интенсивной терапии	Редкая	Вялые парезы, миоглобинурия	Тяжелая миопатия
Кахектическая (от бездействия) миопатия	Неизвестна, возможно, высокая	Гипотрофия мышц	Норма
Сочетание полиневропатии и миопатии критического состояния	Частая	Вялые парезы, слабость дыхательных мышц	Сочетание полиневропатии и миопатии

Таблица 1 (продолжение)

## Дифференциальные признаки нервно-мышечных проявлений критического состояния

Патология	Уровень креатинин-фосфокиназы	Биопсия мышц	Прогноз
Полиневропатия критического состояния	Близко к норме	Денервационная атрофия	Неопределенный
Транзиторная блокада нервно-мышечной передачи	Норма	Нормальная	Благоприятный
Миопатия с потерей миозиновых филаментов	Умеренно повышена	Потеря толстых (миозиновых) филаментов	Благоприятный
Рабдомиолиз	Значительно повышена	Нормальная или умеренный некроз	Благоприятный
Некротизирующая миопатия интенсивной терапии	Значительно повышена	Выраженный некроз	Неблагоприятный
Кахектическая (от бездействия) миопатия	Норма	Нормальная или атрофия волокон II типа.	Благоприятный
Сочетание полиневропатии и миопатии критического состояния	Различные значения	Денервационная атрофия и миопатия	Неопределенный

В зависимости от клинических проявлений может потребоваться провести одно или более из следующих обследований: 1) магнитно-резонансную томографию шейного отдела спинного мозга, 2) электронейромиографию моторных и сенсорных волокон периферических нервов, 3) ритмическую стимуляцию для исследования нарушения нервно-мышечной передачи, 4) игольчатую электромиографию мышц, 5) исследование проведения импульса по диафрагмальным нервам и игольчатую электромиографию диафрагмы для анализа дыхательной системы [38], 6) измерение концентрации креатининфосфокиназы плазмы, 7) биопсию мышц [41,52]. Биопсия нерва редко показана.

Знание этиологии и топического уровня поражения, обуславливающего мышечную слабость и затрудненность отлучения от ИВЛ у больного в ОРИТ, может указать специфическое лечение, например, иммуносупрессия при синдроме Гийена-Барре, помочь подобрать наиболее эффективную методику отлучения от ИВЛ, дать информацию о долгосрочном прогнозе [87].

### 1.5 Полиневропатия критического состояния

**Клинические проявления.** ПКС встречается по всему миру [40, 75, 118, 190, 196]. Проспективные исследования показывают, что ПКС возникает у 50%-70% пациентов с ССВР [71, 148]. ССВР развивается у 20%-50% пациентов в крупных ОРИТ [27]. Следовательно, ПКС должна расцениваться сегодня как очень распространенное нервно-мышечное заболевание [39].

ПКС описана у детей [65, 69, 70, 177, 191], но ее частота встречаемости меньше, чем у взрослых вследствие значительно меньшей частоты встречаемости ССВР в педиатрических, нежели во взрослых, ОРИТ.

Основные симптомы ПКС: 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 [75, 118, 199, 202].

Вследствие трудности обследования нервно-мышечной системы у пациентов в критическом состоянии полиневропатия может быть клинически не выявлена у половины пациентов [148]. Даже при полиневропатии средней тяжести глубокие сухожильные рефлексы могут быть сохранены [44, 75, 148]. 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 [75, 118, 199, 202].

**Нейрофизиологические проявления.** Комплексное нейрофизиологическое исследование важно [42, 43]. Оно должно включать в себя стимуляционную электромиографию (ЭМГ) моторных и электронейрографию (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 [83, 141, 199]. Нейрофизиологические находки указывают на первично аксональную дегенерацию. Преимущественные проявления ПКС – это снижение амплитуд суммарного потенциала действия мышцы (СПДМ) и потенциала действия сенсорного нерва (ПДСН).

Снижение амплитуд СПДМ происходит в течение 2 недель от начала ССВВО и предшествует клиническим и другим нейрофизиологическим признакам [88]. Также может быть сопутствующее увеличение длительности СПДМ, указывающее на присоединившуюся миопатию [42, 184]. Это, и снижение электрической возбудимости при прямой стимуляции [34], указывают на вовлечение мышц. Патологическая спонтанная активность при игольчатой ЭМГ и снижение амплитуды ПДСН появляются позже [199]. При игольчатой ЭМГ потенциалы двигательных единиц иногда уменьшены в количестве, некоторые с «миопатическими» признаками [73, 148]. ЭМГ

отдельных мышечных волокон показывают, что есть дисфункция окончаний моторных аксонов [179]. 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.** Биопсия нервов при аутопсии у 9 пациентов [73, 153] выявили первичную аксональную дегенерацию, преимущественно дистальных сегментов на поперечных и продольных срезах. Свидетельств воспаления периферической нервной системы не было. В мышцах выявлены острая и хроническая денервация и изредка миопатические изменения [73, 153]. Первичная аксональная дегенерация межреберных и диафрагмальных нервов и денервационная атрофия респираторной мускулатуры объясняли дыхательную недостаточность [73]. Тем не менее, аутопсия 2 пациентов [123], биопсия нервов у 14 из 22 пациентов [64] и у 8 из 8 пациентов [172] не выявили патологию нервов, несмотря на клинические и нейрофизиологические признаки периферической невропатии. Функциональное изменение, предшествующее структурному повреждению, у тяжело больных, продолжают изучаться [42, 64].

#### **Диагностические критерии.**

Диагностические критерии полиневропатии критического состояния следующие [39] (обязательно наличие всех признаков):

1. Наличие критического состояния (сепсис, полиорганная недостаточность, ССВР).
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.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальные признаки нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии представлены в Таблице 1 [52]. Может быть трудно отличить острую аксональную моторную невропатию от ПКС [48]. Была описана моторная невропатия, связанная с миорелаксантами [66, 76, 97, 140, 150, 155, 156, 157, 159]. Часть пациентов также имела чувствительные нарушения и патологическое проведение по сенсорным волокнам. Таким образом, эта невропатия, вероятно, вариант ПКС, вследствие сочетания ССВР и миорелаксантов. Аксональный вариант синдрома Гийена-Барре (острая моторная и сенсорная аксональная невропатия, и острая аксональная невропатия) развивается до поступления в ОРИТ и часто связан с *Campylobacter jejuni* инфекцией [49].

Мышечная слабость вследствие продленного нейромышечного блока не редко встречается у пациентов, получающих высокие дозы миорелаксантов [150, 202]. 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 [18, 22, 26, 48, 64, 66, 78, 108, 136]. Прямая и непрямая (через нерв, идущий к мышце) стимуляция мышц может помочь отличить ПКС от МКС [34].

Ряд мононевропатий и плексопатий могут встречаться в отдельности или в сочетании с ПКС и МКС [51]. Например, в результате компрессии нерва при длительном лежачем положении, при травме, ишемии, сдавлении гематомой [51, 84, 107, 111, 181, 197]. Нервы у больных в критическом состоянии особенно восприимчивы к травме [181].

**Тактика ведения.** 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 ССВР 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 ССВР [64, 73, 88, 147, 148, 152, 168, 186]. Была попытка лечения ПКС внутривенными иммуноглобулинами. У 3 больных E.F.Wijdicks и J.R.Fulgham [195] не показали улучшения ПКС, но в более широком ретроспективном исследовании у 33 больных [91] раннее лечение грамотрицательного сепсиса внутривенными иммуноглобулинами, возможно, предотвратило развитие ПКС. G.Van den Berghe с соавт. [106] доказал, что интенсивная терапия инсулином у тяжело больных, возможно, через стимуляцию поглощения глюкозы на периферии и восстановления липидного профиля [62], снижает заболеваемость и смертность, включая 44% снижение частоты встречаемости ПКС. Применение человеческого рекомбинантного активированного протеина С, привело к значительному снижению заболеваемости и смертности [167], но влияние этого лечения на ПКС, не было исследовано.

Диагноз ПКС может быть поставлен после перевода больного из ОРИТ, когда слабость конечностей мешает сидеть или ходить, самостоятельно есть, или одеваться. В таком случае необходимо направить к специалисту по реабилитации. Программа реабилитации может быть длительной и с применением разнообразных вспомогательных приспособлений [71, 72, 189, 201].

**Прогноз.** Даже на фоне адекватной терапии полиневропатия критического состояния, по сути, улучшается в легких случаях через недели, а в тяжелых случаях через месяцы [73, 148, 186]. Клинические и

нейрофизиологические исследования указывают на постепенную реиннервацию мышц и восстановление чувствительности [73, 77, 199].

При ПКС, для которой характерна дистальная аксональная дегенерация, выздоровление зависит от протяженности расстояния, на котором возникает регенерация. Чем оно протяженней, тем восстановление дольше [73, 153], и может быть неполным [148, 189, 201]. Клинические и нейрофизиологические признаки полиневропатии могут сохраняться до 5 лет после перевода из ОРИТ [149]. Пациенты с тяжелой ПКС могут оставаться с тетраплегией [148].

### 1.6 Нарушение нервно-мышечной передачи у больных в ОРИТ

Критическое состояние сам по себе не вызывает нарушение нейромышечной передачи [73, 153]. Однако миорелаксанты, применяющиеся для синхронизации с ИВЛ, могут вызвать временную блокаду нейромышечной передачи. Миорелаксанты метаболизируются печенью и выводятся почками. Следовательно, при недостаточности этих органов действие миорелаксантов может быть продленным в течение нескольких дней после прекращения их использования [150]. Ритмическая стимуляция безошибочно определит нарушение нейромышечной передачи.

Миастения gravis [82] и синдром Ламберта-Итона [115] могут быть не диагностированы при острой дыхательной недостаточности, требующей госпитализации в ОРИТ и ИВЛ. Нейрофизиологическое исследование может поставить диагноз [98]. Пациенты с миастенией gravis без антител к ацетилхолиновым рецепторам особенно склонны к изолированной слабости дыхательной мускулатуры [82], и нейрофизиологические исследования могут быть сомнительны. Измерение анти-MuSK (специфический мышечный рецептор тирозинкиназы) антител [30] поможет установить диагноз.

Во многих исследованиях [22, 26, 66, 78, 95, 134, 136, 137, 140, 145, 150, 156, 157, 159] было выявлено, что миорелаксанты, такие как панкурония бромид или более коротко действующий векуроний, и стероиды, вместе или по отдельности, вызывают или чистую аксональную моторную невропатию, или

первичную миопатию. Эти препараты, как правило, применялись дольше 24 часов, порой несколько дней или недель. Когда они отменялись, отмечались затрудненность отлучения от ИВЛ и слабость конечностей. Концентрация креатининфосфокиназы в плазме легко или умеренно повышалась. Стимуляционная и игольчатая ЭМГ указывала на тяжелую первично аксональную дегенерацию преимущественно моторных волокон. Игольчатая ЭМГ может выявлять потенциалы двигательных единиц сходные с «миопатическими». Биопсия мышц указывает на различные степени денервационной атрофии, некроза мышц, и потерю толстых миофибриллярных филаментов (характерную миопатию в этой группе [78]). Сочетание функциональной денервации вследствие миорелаксантов и последующего непосредственного воздействия стероидов на мышцы считаются доказанными механизмами. Тем не менее, некоторые больные с характерным типом миопатии не получали ни миорелаксанты, ни стероиды, но у них был ССВР [86, 102, 178]; и у больных, получавших эти препараты, ССВР мог быть преимущественным этиологическим фактором. Так в проспективных исследованиях ПКС [40, 118] и ПКС и миопатии [64], не было корреляций между нервно-мышечными заболеваниями и применением стероидов и миорелаксантов. Тем не менее, обе эти группы препаратов похоже имеют дополнительный токсический эффект на нервы и мышцы, и должны избегаться по возможности [64, 71, 148, 152].

### 1.7 Миопатия критического состояния

**Клинические проявления.** Острая миопатия часто поражает больных в критическом состоянии [46]. МКС развивается, по меньшей мере, у одной трети больных в ОРИТ с астматическим статусом [136], у 7% больных после ортотопической трансплантации печени [21], и у пациентов после пересадки сердца [25]. В проспективном исследовании W.Тюjaborg с соавт. [188] у всех 22 больных в критическом состоянии выявлены клинические,

нейрофизиологические и морфологические (по биопсии мышц) признаки первичной миопатии.

Клинически МКС схожа с ПКС и проявляется вялым тетрапарезом. Могут вовлекаться сгибатели шеи, мимическая мускулатура и диафрагма. Характерна затрудненность в отлучении от ИВЛ. Может быть офтальмоплегия [60]. Сухожильные рефлексы часто снижены, но нормальные рефлексы не исключают МКС. Миалгия не характерна. Хотя миопатия развивается остро, время начала обычно определить трудно, вследствие обычно сопутствующей энцефалопатии и применения миорелаксантов.

**Нейрофизиологические проявления.** Электронейромиография выявляет низкоамплитудные СПДМ, некоторые из них могут быть большей длительности. ПДСН должны быть нормальными, но могут быть снижены по амплитуде вследствие отека тканей [77]. Исследование потенциалов двигательных единиц может быть некачественным вследствие сопутствующей энцефалопатии и седации. Потенциалы фибрилляции и позитивные острые волны могут быть как при МКС, так и при ПКС. При МКС потенциалы двигательных единиц меньшей амплитуды и короткой продолжительности, с высокочастотными компонентами. Количественные исследования потенциалов двигательных единиц подтверждают, что их продолжительность снижена при МКС [188]. Тем не менее, как показали исследования отдельных мышечных волокон, подобные двигательные единицы также наблюдаются при ПКС с преимущественно дистальной моторной аксонопатией [179]. Электрическая нестабильность мышечной мембраны может быть выявлена прямой игольчатой стимуляцией мышцы [86] у больных с тяжелой МКС, при которой выражено снижены или отсутствуют СПДМ [133]. При ПКС есть ответ при прямой стимуляции мышцы, но не при стимуляции нерва, иннервирующего мышцу. Следовательно, прямая мышечная стимуляция может быть полезной в дифференцировке МКС и ПКС [33]. Однако результаты прямой мышечной

стимуляции только полуколичественные и это вместе с сочетанием МКС и ПКС, может сделать интерпретацию затруднительной.

Стимуляционная ЭМГ диафрагмального нерва и игольчатая ЭМГ диафрагмы и мышц грудной клетки полезны для оценки пациентов с подозрением на МКС [87]. Стимуляционная ЭМГ диафрагмальных нервов обычно выявляет нормальные латенции, но диафрагмальные СПДМ могут быть снижены, возвращаясь к норме, когда наступает выздоровление. Игольчатая ЭМГ может обнаружить позитивные острые волны и потенциалы фибрилляции дыхательных мышц. Потенциалы двигательных единиц диафрагмы трудно интерпретировать, потому что они в норме имеют «миопатические» проявления.

**Морфологические проявления.** Изменения на биопсии мышц были классифицированы С.J.Showalter и А.G.Engel [178]: атрофия волокон только 2 типа, волокон только 1 типа (менее часто описана), или волокон всех гистохимических типов. Проявления гистопатологии потери толстых (миозиновых) филаментов, включая изменение размера мышечных волокон и фокальную потерю реактивности АТФазы волокон 1 типа, описаны в этом же исследовании [178]. Некроз и изменение вакуолей наблюдались намного реже. Электронная микроскопия обнаружила избирательную потерю толстых (миозиновых) филаментов. Эта же патологическая картина наблюдалась в детальных последующих исследованиях [22, 95, 172]. Это согласуется с тем, что часто ранее называлось острой тетраплегической миопатией, но сейчас более точно получило название миопатии с потерей толстых (миозиновых) филаментов [78]. Тем не менее, другие патологические проявления могут быть найдены у больных в критическом состоянии, приводящие к острой тетраплегии. Так широко распространенный некроз лежит в основе некротизирующей миопатии интенсивной терапии [23, 154]. Менее выраженный некроз выявлен при остром рабдомиолизе [34]. Чрезкожная

биопсия мышц у 31 критически больных обнаружила некротизирующую миопатию в передней большеберцовой мышце у 15 пациентов [137].

### **Диагностические критерии.**

Диагностические критерии миопатии критического состояния следующие [112](обязательно наличие первых пяти признаков):

1. Амплитуда ПДСН более 80% нижней границы нормы или нормальная.
2. При игольчатой ЭМГ потенциалы двигательных единиц низкой амплитуды и короткой продолжительности с рекрутментом; могут быть потенциалы фибрилляции.
3. Отсутствие патологического декремента амплитуды СПДМ при повторной стимуляции.
4. Гистологическое подтверждение миопатии с потерей миозиновых филаментов.
5. Амплитуда СПДМ менее 80% нижней границы нормы у двух или более нервов, нет блоков проведения.
6. Повышенный уровень креатининфосфокиназы плазмы.
7. Признаки снижения возбудимости мышц.

**Дифференциальный диагноз.** Как показано в таблице 1, различные типы МКС можно распознать по клиническим, нейрофизиологическим и гистологическим признакам [48]. В дополнении к этим признакам определение креатининфосфокиназы (КФК) плазмы может быть полезно в дифференциальном диагнозе. Значительно повышенный уровень предполагает некротизирующую миопатию [23, 165], тогда как при других типах МКС повышение КФК плазмы не так выражено и может быть отсроченным на 10 дней и более после назначения стероидов [20]. Напротив, уровень КФК плазмы при ПКС в норме или только слегка повышены [148].

**Тактика ведения.** Остается под вопросом, должен ли клиницист рутинно выполнять биопсию мышц, чтобы отличить миопатию критического состояния от других миопатий или от полиневропатии критического состояния. Биопсия

мышц должна обсуждаться, если другой миопатический процесс, например воспалительная миопатия, подозревается, или если гистологические находки могут повлиять на лечение. Например, окончательный диагноз МКС может привести к ограничению применения кортикостероидов или миорелаксантов.

**Прогноз.** Некротизирующая миопатия интенсивной терапии [18] имеет неблагоприятный прогноз восстановления мышечной силы, в то время как прогноз при рабдомиолизе, кахектической миопатии и миопатии с потерей толстых миозиновых волокон более благоприятный.

### 1.8 Полиневромиопатия критического состояния

В ранних исследованиях ПКС при морфологическом исследовании мышц, кроме признаков острой и хронической денервации [73, 153], обнаруживались свидетельства дезорганизации цитоархитектоники [153], некроза мышечных волокон [73] и другие признаки миопатии, наводящие на мысль о сопутствующих первичных изменениях мышц. В дополнении к этому, стимуляционная ЭМГ моторных волокон обнаружила значительное снижение амплитуды СПДМ и увеличение продолжительности СПДМ без патологических изменений проксимальных и дистальных латенций при стимуляции, что указывало на первичное вовлечение мембраны мышечного волокна [44]. В 1991 году А.А.Ор де Кул с соавт. [66] предложили термин «полиневромиопатия критического состояния». В проспективном исследовании М.А.Де Лейтер с соавт [67] у пациентов с комбинацией ПКС и МКС биопсия мышц обнаружила невропатические изменения в 37%, миопатические изменения в 40% и их сочетание в 23%. В другом проспективном исследовании [64] 24 пациентам с тетраплегией после комы выполнены нейрофизиологические исследования и биопсия мышц и нервов. У всех больных были признаки вовлечения мышц и 8 из 22 по биопсии нервов имели признаки аксональной невропатии. Следующее доказательство сочетания поражения нервов и мышц поступило из работы В.Де Жонге с соавт. [147]. У всех 22 пациентов по данным нейрофизиологического исследования выявлена

аксональная сенсорно-моторная полиневропатия, и 10 из этих пациентов, которым выполнена биопсия мышц, имели признаки сочетанной денервационной атрофии и первичных миопатических изменений.

По данным <sup>31</sup>P-магнитно-резонансной (<sup>31</sup>P-MР) спектроскопии мышц у пациентов без ССВР и с денервацией мышц предплечья выявлено значительное снижение биоэнергетических резервов вследствие денервации [128]. В мышцах конечностей у пациентов без ССВР и с атрофией от бездействия не обнаружено значимого снижения биоэнергетических резервов [128]. В противоположность этому, у двух пациентов с ПКС и сопутствующей МКС выявлено более выраженное снижение биоэнергетических резервов, чем вызванное только денервацией [44]. Это подтвердило предположение о том, что истощение биоэнергетических резервов является важным фактором развития как ПКС, так и МКС.

Сочетание полиневропатии и миопатии объяснимо общим этиопатогенезом. Клинически эти варианты нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии практически не различимы. Даже специальные нейрофизиологические и гистологические исследования не всегда могут отличить невропатию и миопатию [46]. Термин «полиневромиопатия критического состояния» применим в случае подтверждения как полиневропатии, так и миопатии. При наличии клинической картины и неоднозначных данных дополнительных методов обследования целесообразно ограничиваться термином «синдром нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии».

Преобладание ПКС или МКС у отдельного больного зависит от применения миорелаксантов и стероидов. Так в ОРИТ, где эти медикаменты применялись у больных после трансплантации, частота развития МКС была высокой [111], тогда как в другом ОРИТ, где не было больных после трансплантации, и миорелаксанты и стероиды использовались редко, частота встречаемости миопатии была низкой [199].

Диапазон тяжести клинических проявлений при сочетании ПКС и МКС может быть довольно широким. Несмотря на выраженные клинические и нейрофизиологические признаки преимущественного вовлечения мышц со значительным повышением КФК плазмы, при нормальной биопсии мышц [37], пациент может относительно быстро выздороветь. И соответственно, пациент с клиническими и нейрофизиологическими признаками тяжелого вовлечения нервов и мышц, с высоким уровнем КФК плазмы, с миоглобинурией, с некрозом мышц при морфологическом исследовании может не восстановиться [37].

### 1.9 Затрудненность отлучения от ИВЛ

Затрудненность отлучения от ИВЛ [109] – важная клиническая проблема [126, 187]. Она встречается у 30% пациентов в ОРИТ [119]. Когда причина перевода больного на ИВЛ устраняется, внимание должно быть уделено отлучению от ИВЛ как можно скорее. Неоправданная задержка в отлучении от ИВЛ увеличивает риск осложнений, таких как пневмония или баротравма, равно как и стоимость лечения. Было подсчитано, что около 42% времени, которое пациент проводит на ИВЛ, приходится на время отлучения от ИВЛ [130]. Затрудненностью отлучения от ИВЛ считается неспособность самостоятельного дыхания обеспечивать нормальную вентиляцию более 24 часов при отлучении от ИВЛ [94].

Выделяют четыре группы причин затрудненности отлучения от ИВЛ [94]: нейрогенные, респираторные, кардиоваскулярные и психологические. Патология сердца, легких и грудной клетки должны быть исключены в первую очередь, так как они относительно часто являются причиной неудачного отлучения. После этого неврологические причины могут быть заподозрены. Для понимания топической диагностики нейрогенных причин затрудненности отлучения от ИВЛ целесообразно подробнее остановиться на нервно-мышечном аппарате дыхания.

Известны два основных нисходящих пути, контролирующие мотонейроны, которые иннервируют дыхательные мышцы: кортикоспинальный (пирамидный) и бульбоспинальный тракты [105].

Пирамидный тракт отвечает за произвольный контроль дыхания. Нейроны пирамидного тракта, контролирующие дыхание, распределены по большой области коре лобных долей, поэтому поражения коры головного мозга в основном не приводят к значимым нарушениям в работе диафрагмы [28, 105]. Проходя через внутреннюю капсулу, аксоны пирамидных нейронов плотно сближаются, и даже небольшой лакунарный инфаркт может вызвать повреждение дыхательного кортикоспинального пути [28, 105]. В течение спокойного (автоматического) дыхания половина диафрагмы парализованной стороны (вследствие полного поражения внутренней капсулы) двигается нормально, в то время как при произвольном вдохе экскурсия на парализованной стороне много меньше неповрежденной [85]. Используя транскраниальную магнитную стимуляцию T.Similowski с соавт. [105] и E.M.Khedr с соавт. [28] обнаружили, что пациенты с повреждением капсулы имеют асимметричные латенции к каждой половине диафрагмы (ответ был значимо замедлен или отсутствовал на парализованной стороне). Результаты указывают на то, что каждая половина диафрагмы отдельно представлена в противоположной двигательной коре. Тем не менее, A.De Troyer с соавт. [80] обнаружили, что пациенты с гемиплегией имели снижение (но не отсутствие) амплитуды ЭМГ диафрагмы и межреберных мышц на парализованной стороне во время произвольного вдоха. Это объясняется неполным перекрестом пирамидных путей [131].

Второй нисходящий путь, контролирующий дыхание, это бульбоспинальный тракт. Он начинается в парамедианной ретикулярной формации покрывки продолговатого мозга и перекрещивается в области верхних шейных сегментов спинного мозга. Бульбоспинальный тракт отвечает за периодическое сокращение дыхательной мускулатуры, обеспечивая

непроизвольное дыхание. Повреждение ствола мозга может устранить непроизвольный контроль, сохранив произвольный (проклятие Ундины) [114].

Нейроны нисходящих путей в передних рогах спинного мозга переключаются на мотонейроны нервов, иннервирующие мышцы, участвующие в акте дыхания. Передача нервных импульсов на дыхательные мышцы осуществляется с помощью нейромышечных синапсов, медиатором которых является ацетилхолин.

Диафрагма – основная дыхательная мышца, обеспечивающая в норме практически весь объем вентиляции нижних и 40%-50% объема верхних долей легких [13]. Она иннервируется диафрагмальным нервом, мотонейроны которого расположены в шейных (C<sub>III</sub>-C<sub>V</sub>) сегментах спинного мозга. Кроме диафрагмы в спокойном вдохе участвуют наружные межреберные мышцы, которые иннервируются 12 парами межреберных нервов; их мотонейроны расположены в грудных сегментах спинного мозга. При форсированном вдохе и патологических состояниях подключаются дополнительные мышцы: широчайшие мышцы спины, верхние задние зубчатые, большие и малые грудные, грудино-ключично-сосцевидные, лестничные, трапециевидные, верхние части подвздошно-реберных. Выдох происходит в значительной степени пассивно вследствие тяжести грудной клетки, ригидности реберных хрящей и эластичности легких, а также активного сокращения внутренних межреберных мышц и мышц брюшного пресса [13].

Нервные импульсы от мышечных веретен и телец Гольджи дыхательных мышц по сенсорным волокнам соответствующих нервов и далее по пути глубокомышечной чувствительности достигают дыхательного центра продолговатого мозга и сенсорной коры головного мозга, замыкая контур нейрогенной регуляции дыхания.

Повреждение нервно-мышечного аппарата дыхания на любом из перечисленных уровне может привести к нейрогенной затрудненности отлучения от ИВЛ.

Основываясь на клиническом осмотре, центральные причины (кома, инсульт) были выявлены в 26% и периферические (нервно-мышечные) причины в 17% случаев [119]. Тем не менее, когда применяются нейрофизиологические исследования, частота встречаемости периферической патологии выше [138]. В исследовании 40 больных, которых не удалось отлучить, все, кроме одного, имели нервно-мышечную причину [141]. Полиневропатия, обычно ПКС, наиболее частая причина. Другими причинами были односторонняя невропатия диафрагмального нерва, часто травматическая; нарушение нервно-мышечной передачи, как вызванное медикаментами, так и вследствие миастении gravis; и миопатия. В 38% было сочетание причин [141]. Аутопсия диафрагмальных и межреберных нервов, мышц грудной клетки и диафрагмы морфологически объясняют дыхательную недостаточность при ПКС и МКС [73].

В ОРИТ нейрофизиологические исследования при дыхательных нарушениях неясной этиологии должны начинаться с измерения скорости проведения по моторным и сенсорным волокнам нервов конечностей [200]. Это поможет выявить невропатию и установить её тип: аксональная или демиелинизирующая. Далее необходимо выполнить стимуляционную ЭМГ диафрагмального нерва. Если она не дает ответа или патология нервно-мышечной передачи подозревается клинически, должна быть проведена повторная стимуляция с частотой 3 Hz. Выбор нерва для стимуляции зависит от клинической ситуации. Когда подозревается изолированное вовлечение диафрагмы, исследуется диафрагмальный нерв. ЭМГ отдельных волокон требуется редко. Нейрофизиологические исследования должны также включать ЭМГ проксимальных и дистальных мышц конечностей. Межреберная и диафрагмальная ЭМГ дает важную информацию о характере и распространенности вовлечения респираторных мышц [46].

У пациента с ПКС укрепляющие мышцы упражнения не помогут, пока не будет значимой реиннервации дыхательной мускулатуры. В

противоположность этому, если симптомы ПКС несущественные и причиной дыхательной недостаточности является атрофия диафрагмы от бездействия, то укрепляющие мышцы упражнения имеют большое значение. Если же пациент имеет феномен диафрагмальной усталости [143], который почти невозможно доказать клинически, то лучшим подходом будет продленная вентиляционная поддержка, отдых диафрагмы, и постепенные попытки отлучения, без применения энергичных тренировок мышц.

### **Резюме.**

Синдром НМНКС – это приобретенная в течение критического состояния мышечная слабость вследствие аксональной полиневропатии и (или) миопатии с преимущественной потерей миозиновых филаментов. Встречается у 21%-100% больных в критическом состоянии. Развивается вследствие синдрома системной воспалительной реакции. Клинически проявляется симметричным вялым тетрапарезом и затрудненностью отлучения от ИВЛ. Специфического лечения НМНКС пока не разработано, применяются общие подходы интенсивной терапии критического состояния. Основны последствия НМНКС – удлинение сроков ИВЛ, пребывания в ОРИТ, госпитализации и реабилитации. Прогноз, как правило, благоприятный.

## Глава 2

### Материалы и методы исследования

#### 2.1 Описание исследования

Клиническим институтом мозга Уральского отделения Российской академии медицинских наук (Екатеринбург) с июля 2002 по ноябрь 2005 проводилось проспективное клинико-нейрофизиологическое исследование патологии периферических нервов и мышц у больных на ИВЛ в отделении анестезиологии-реанимации (ОАР) №3 (нейрореанимационного профиля) Уральского межобластного центра микронеурхирургии на базе Городской клинической больницы №40 (Екатеринбург).

Сведения о пациентах собирались непосредственно автором.

Критерии включения:

1. Возраст от 16 лет и старше.
2. Острая первично церебральная патология.
3. ИВЛ.
4. Клиника ССВР [81].
5. Исключена исходная патология спинного мозга, периферической нервной системы и мышц по данным анамнеза.

Критерий исключения из исследования не было.

Больные поступали в ОАР тремя путями: 1) после осложненных плановых нейрохирургических операций из операционного блока, 2) с помощью Экспертной службы терминальных состояний из других больниц г.Екатеринбурга, 3) с помощью Центра медицины катастроф из больниц Свердловской области и других регионов Российской Федерации. Всем пациентам выполнена компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга в день поступления в ОАР №3 ГКБ №40 с целью подтверждения или исключения острой первичной церебральной патологии.

Наличие критериев включения в исследования оценивались ежедневно у всех больных ОАР №3 ГКБ №40. Больные включались в исследования без дополнительной рандомизации на группы в день соответствия всем критериям. Фиксировались инициалы, пол, возраст больного, диагноз, дата начала заболевания, дата поступления в ОАР, дата начала и вид ИВЛ.

С первого дня включения в исследование и до развития исхода, которым считались либо смерть больного, либо перевод в нереанимационное отделение, проводились ежедневные неврологические осмотры и еженедельные электронейромиографии. Диагноз полиневропатии критического состояния устанавливался на основании диагностических критериев [39]. Дата операции и трахеостомии указывались, если соответствующие события были. В летальных случаях фиксировалась дата смерти.

Решение о начале отлучения от ИВЛ принималось согласно критериям «Evidence-Based Guidelines for Weaning and Discontinuing Ventilatory Support» [94]:

1. Признаки частичного устранения первопричины дыхательной недостаточности.
2. Адекватная оксигенация ( $PaO_2/FiO_2 > 150 - 200$ ; требуемое ПДКВ  $\leq 5 - 8$  см  $H_2O$ ;  $FiO_2 < 0.40 - 0.50$ ) и  $pH \geq 7.25$ .
3. Гемодинамическая стабильность, определенная как отсутствие ишемии миокарда и отсутствие клинически значимой гипотензии (то есть, состояния, не требующего применения вазопрессоров или только низких доз допамина или добутамина,  $< 5$  мкг/кг/мин).
4. Способность инициировать инспираторное усилие.

После решения об отлучении от ИВЛ ежедневно проводились попытки адаптации больного к спонтанному дыханию. Параметры дыхания (частота и дыхательный объем) во время спонтанного дыхания непрерывно оценивались с помощью монитора механики дыхания Meteor (Envitec-Wismar, Германия). Попытка отлучения прекращалась, если соотношение частоты дыхания к

дыхательному объему превышало 100 дыханий в мин/л [94]. Очередная попытка отлучения проводилась на следующий день.

Регистрировались дата начала отлучения от ИВЛ, дата окончания ИВЛ, длительность периода отлучения от ИВЛ. Датой окончания ИВЛ считались первые полные сутки самостоятельного дыхания [94].

После принятия решения о переводе больного в нереанимационное отделение в связи с отсутствием показаний для дальнейшего лечения в условиях ОАР, регистрировалась дата окончания, и участие пациента в исследовании завершалось.

## 2.2 Клиническая характеристика больных

В исследование включено 74 пациента (178 электронейромиографических исследований), мужчин 59% (ДИ 47%; 71%), женщин 41% (ДИ 29%; 53%), в возрасте от 16 до 72 лет, медиана 47 лет. Тяжесть состояния на момент поступления в ОАР по шкале SAPS II составила 31 балл (ДИ 11; 54). Продолжительность лечения в реанимации составила от 2 до 95 дней, медиана 10,5 дней. Летальность составила 61% (ДИ 49%; 72%).

Прооперировано 60 пациентов, что соответствует 81% (ДИ 71%; 88%). Трахеостомия выполнена 61 больным, что соответствует 82% (ДИ 72%; 89%). Распределение по нозологиям представлено в таблице 2 и на диаграмме 1. Распределение по выраженности ССВР представлено в таблице 3 и на диаграмме 2.

Таблица 2.

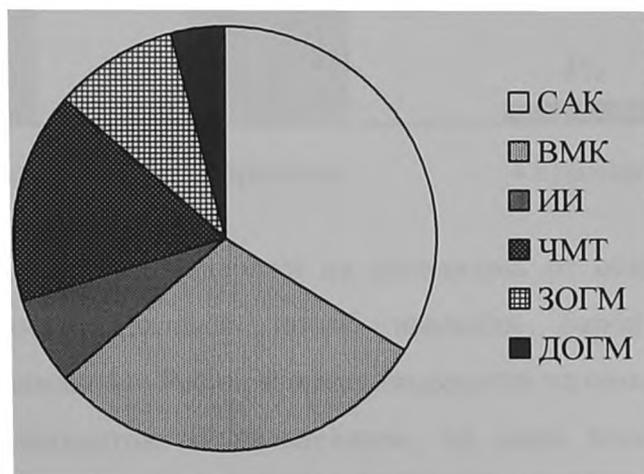
Распределение больных по нозологиям

Нозология	Количество
Субарахноидальное кровоизлияние	25 (34%)
Внутричерепное кровоизлияние	22 (30%)
Черепно-мозговая травма	12 (16%)
Злокачественная опухоль головного мозга	7 (9%)

Нозология	Количество
Ишемический инсульт	5 (7%)
Доброкачественная опухоль головного мозга	3 (4%)

Диаграмма 1.

Распределение больных по нозологиям



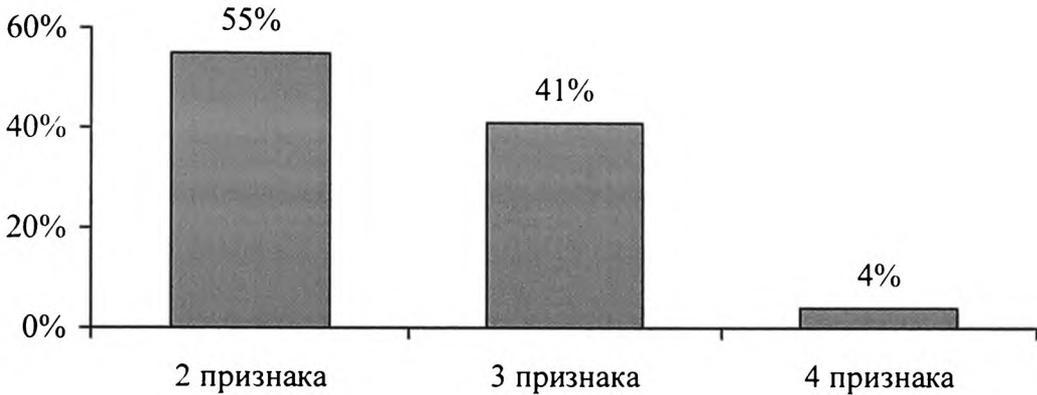
САК – субарахноидальное кровоизлияние, ВМК – внутримозговое кровоизлияние, ИИ – ишемический инсульт, ЧМТ – черепно-мозговая травма, ЗОГМ – злокачественная опухоль головного мозга, ДОГМ – доброкачественная опухоль головного мозга.

Таблица 3.

Распределение больных по выраженности ССВР

Выраженность ССВР	Количество
Наличие двух признаков	41 (55%)
Наличие трёх признаков	30 (41%)
Наличие четырех признаков	3 (4%)

Распределение больных по выраженности ССВР



Методика респираторной поддержки не отличалась от общепринятой. Интубация трахеи осуществлялась после введения барбитуратов и недеполяризующих релаксантов. Респираторная поддержка начиналась с ИВЛ на фоне действия релаксантов. В дальнейшем, по мере восстановления спонтанного дыхания, применялась синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция легких. Отлучение от ИВЛ осуществлялось по рекомендациям «Evidence-Based Guidelines for Weaning and Discontinuing Ventilatory Support» [94].

Понимая роль миорелаксантов и кортикостероидов в генезе нервно-мышечных проявлений критического состояния, длительное применение этих препаратов избегалось. Так, миорелаксанты назначались только в случаях десинхронизации больного вследствие патологического дыхания. В день запланированного нейрофизиологического исследования миорелаксанты не применялись, в противном случае, стимуляционная ЭМГ переносилась на следующий день. Кортикостероиды применялись только у 10 нейроонкологических больных, которым в раннем послеоперационном периоде назначался Дексаметазон 16 мг в сутки с постепенным ежедневным снижением дозы на 4 мг и отменой на 5 день. Учитывая небольшое количество этих пациентов, короткий курс кортикостероидной терапии, предварительный

анализ не выявил отличий от больных, которые не получали кортикостероиды, поэтому далее они отдельно не анализируются.

## 2.3 Методы исследования

### 2.3.1 Оценка тяжести состояния по шкале SAPS II

Шкала Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) [116] разработана для оценки тяжести пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Включает в себя оценку по 15 параметрам. Значения шкалы от 0 до 163, и чем больше значение, тем тяжелее состояние больного. Для каждого значения выбирается наихудший показатель за сутки.

### 2.3.2 Неврологический осмотр

Неврологический осмотр начинался с оценки уровня сознания, используя ключевые признаки, представленные в таблице 4 [2]. Оценка мышечной силы конечностей проводилась с использованием шкалы Zacharia [7].

Мышечный тонус во всех конечностях и рефлексы (сгибательно-локтевой, запястно-лучевой, коленный, ахиллов) оценивались по следующим градациям: отсутствие, снижение, норма, повышение. Сохранность болевой чувствительности тестировалось для каждой конечности нанесением болевого стимула (давление) в области ногтевого ложа. На сохранность болевой чувствительности указывала двигательная или мимическая реакция. При отсутствии реакции на боль во всех конечностях дополнительно наносился болевой стимул (давление) в точке выхода первой ветви тройничного нерва (с двух сторон) для исключения центральной анальгезии.

Оценка уровня сознания по ключевым признакам

Уровень сознания	Ключевые признаки				
	Уровень бодрствования	Речь	Открытие глаз	Выполнение инструкций	Характер двигательной реакции
Ясное	Адекватный	Быстрые, распространенные ответы	Произвольное	В полном объеме, без задержки	Неограниченные произвольные движения
Возбуждение	Повышенная активность	Многословная бессвязная; бред или галлюцинации	Произвольное	В полном объеме, с задержкой	Избыточная нецеленаправленная произвольная; моторное беспокойство
Оглушение	Заторможенность	Однословные ответы	Произвольное	Ограниченно, требуется повторение инструкций	Сниженная целенаправленная произвольная

Таблица 4 (продолжение)

## Оценка уровня сознания по ключевым признакам

Уровень сознания	Ключевые признаки				
	Уровень бодрствования	Речь	Открывание глаз	Выполнение инструкций	Характер двигательной реакции
Сопор	Преобладание сна	Бессловесные выкрики или стон	Только на окрик или боль	Отсутствует	Минимальная произвольная, целенаправленная при нанесении боли с локализацией болевого стимула
Умеренная кома	Постоянный сон	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Непроизвольные стереотипные движения (поглаживание, почесывание); нецеленаправленная при нанесении боли без локализации стимула
Глубокая кома	Постоянный сон	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствие

### 2.3.3 Электронейромиография

Электронейромиография (ЭНМГ) – метод, основанный на регистрации и анализе вызванных потенциалов мышц и нервов при электрической стимуляции нервных стволов [11]. В исследовании применялись три варианта ЭНМГ: стимуляционная ЭМГ для оценки состояния моторных волокон периферических нервов; электронейрография для оценки сенсорных волокон; ритмическая стимуляция для оценки нейромышечных синапсов.

ЭНМГ проводилась с помощью двухканального электронейромиографа Viking Quest IV (Nicolet Biomedical, USA).

Стимуляционная ЭМГ – метод одновременного стимулирования нерва и регистрации электрической активности мышцы. Стимул в виде электрического импульса с заданными параметрами наносится чрезкожно в проекции исследуемого нерва. Далее импульс распространяется по волокнам этого нерва и передается через нервно-мышечный синапс на иннервируемую мышцу, где регистрируется кожные электродами в виде, так называемого, суммарного потенциала действия мышцы (СПДМ). Фиксируются наиболее важные количественные параметры СПДМ: латентность и амплитуда. Латентность – время от момента стимуляции нерва до начала СПДМ, которое соответствует первому отклонению от изолинии; измеряется в миллисекундах. Амплитуда – величина от изолинии до негативного пика; измеряется в милливольтгах.

Стимуляция моторных волокон нерва осуществлялась прямоугольными импульсами длительностью 0,1-0,2 мс. Сила тока постепенно увеличивалась до достижения максимального СПДМ, когда дальнейшее увеличение тока не приводит к увеличению амплитуды. Параметры СПДМ оценивались при супрамаксимальной стимуляции, при которой сила тока превышает максимальную на 30%. Каждый нерв имеет собственную схему расположения стимулирующих электродов (таблица 5), но есть общая закономерность: электроды стимулятора, катод (отрицательный) и анод (положительный), располагались вдоль нерва; катод дистальнее анода, то есть ближе к мышце.

Точка стимуляции нерва условно находилась под катодом. Расстояние между электродами было постоянно и составляло 2,5 см. Для улучшения электрического контакта с кожей стимулирующие электроды смачивались физиологическим раствором.

Регистрация СПДМ осуществлялась серебряными чашечными электродами площадью 1 см<sup>2</sup>. Для заземления использовался стальной дисковый электрод площадью 2 см<sup>2</sup>. Предварительно для уменьшения электрического сопротивления кожа под электродами обрабатывалась абразивной пастой «NuPrep», а для фиксации и улучшения электропроводности применялась паста «Теп 20». Каждый нерв имеет собственную схему расположения регистрирующих электродов (таблица 5), но есть общая закономерность: активный (минус) электрод устанавливался на двигательную точку мышцы, референтный (плюс) электрод – на сухожилие этой мышцы.

Стимуляционная ЭМГ позволяет рассчитать скорость проведения импульса (СПИ), для этого стимуляции нерва осуществляется в двух точках: проксимальной и дистальной. СПИ рассчитывается аппаратно делением внесенного в программу для расчета расстояния между точками стимуляции на разницу между проксимальной и дистальной латенцией. Расстояние между точками стимуляции измерялось гибкой сантиметровой лентой с поправкой 0,5-2,0 см на рельеф мышц.

С помощью стимуляционной ЭМГ на правой и левой стороне исследовались следующие нервы: подмышечный (n. axillaris), срединный (n. medianus), локтевой (n. ulnaris), бедренный (n. femoralis), большеберцовый (n. tibialis), малоберцовый (n. peroneus), диафрагмальный (n. phrenic). Точки стимуляции, расположение регистрирующих и заземляющего электродов обобщены в таблице 5. Для подмышечного, бедренного и диафрагмального нерва СПИ не рассчитывалась, поэтому скорость проведения по этим нервам косвенно оценивалась по латенции их СПДМ.

Методика стимуляционной ЭМГ диафрагмального нерва [200], отличная от общеизвестной, изложена подробнее. Диафрагмальный нерв стимулировался в надключичной ямке по латеральному краю грудинной порции грудино-ключично-сосцевидной мышцы одиночными электрическими стимулами до получения чистого ответа диафрагмального нерва с характерной формой СПДМ. Случайная стимуляция плечевого сплетения определялась по движению руки и по позитивному отклонению в начале диафрагмального СПДМ. Активный регистрирующий электрод располагались на 5 см выше верхушки мечевидного отростка, референтный – на краю ипсилатеральной реберной дуги в 16 см от активного электрода. Заземляющий электрод устанавливался на ипсилатеральное плечо. В связи с влиянием объема легких на амплитуду и форму диафрагмального СПДМ стимуляция производилась в конце выдоха. Запись с артефактами ЭКГ в виде удлиненного и необычно высоко амплитудного ответа повторялась заново.

## Точки стимуляции и регистрации при стимуляционной электроннойромиографии

Нерв	Мышца	Точки стимуляции		Регистрирующие электроды		Заземляющий электрод
		Первая	Вторая	Активный	Референтный	
Medianus	Abductor pollicis brevis	На запястьях между сухожилиями <i>m. palmaris longus</i> и <i>m. flexor carpi radialis</i> (это приблизительно на 1 см проксимальнее от самой заметной складки запястья)	На складке локтя, медиальнее сухожилия бицепса и плечевой артерии	Над брюшком <i>m. abductor pollicis brevis</i>	Над сухожилием <i>m. abductor pollicis brevis</i>	На границе верхней и средней трети ладонной стороны предплечья
Ulnaris	Abductor digiti minimi	На запястьях (сразу медиальнее или латеральнее сухожилия <i>m. flexor carpi ulnaris</i> ) на уровне второй дистальной складки	Чуть выше локтевой выемки на локте	Над брюшком <i>m. abductor digiti minimi</i>	Латеральная сторона пятого метакарпофалангового соединения	На границе верхней и средней трети ладонной стороны предплечья

Таблица 5 (продолжение)

## Точки стимуляции и регистрации при стимуляционной электронной миографии

Нерв	Мышца	Точки стимуляции		Регистрирующие электроды		Заземляющий электрод
		Первая	Вторая	Активный	Референтный	
Axilaris	Deltoideus	Супраклавикулярная ямка (точка Эрба)	Нет	Над наиболее выдающейся частью посередине дельтовидной мышцы	Над дистальной частью дельтовидной мышцы	Над отростком акромиона
Tibialis	Abductor digiti V	За и проксимальнее медиальной лодыжки	В подколенной ямке, вдоль сгибательной складки колена, слегка латеральнее от средней линии подколенной ямки	Над m. abductor digiti V, кпереди от головки пятой метатарсиальной кости	Дистальнее активного электрода около метатарсиальной головки	На границе верхней и средней трети латеральной поверхности голени

Таблица 5 (продолжение)

## Точки стимуляции и регистрации при стимуляционной электронной миографии

Нерв	Мышца	Точки стимуляции		Регистрирующие электроды		Заземляющий электрод
		Первая	Вторая	Активный	Референтный	
Peroneus	Extensor digitorum brevis	На лодыжке между сухожилиями m. extensor digitorum longus и m. extensor hallucis longus	За и проксимальнее головки малоберцовой кости	Над брюшком m. extensor digitorum brevis	Над сухожилием m. extensor digitorum brevis	На границе верхней и средней трети латеральной поверхности голени
Femoralis	Vastus medialis	Сразу латеральнее бедренной артерии ниже паховой связки	Нет	Посередине m. vastus medialis	Проксимальнее коленной чашечки	Наружная поверхность середины бедра
Phrenic	Diaphragma	В надключичной ямке по латеральному краю грудинной порции грудино-ключично-сосцевидной мышцы	Нет	На 5 см выше верхушки мечевидного отростка	На краю ипсилатеральной реберной дуги в 16 см от активного электрода.	На ипсилатеральном плече.

Для диафрагмальных и других нервов принята норма нейрофизиологического кабинета ГКБ №40 (таблица 6), где они были получены ранее на этом же электронейромиографе. Нормальные значения рассчитывались по результатам исследования неповрежденных нервов у амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 50 лет с травматическим поражением нервов конечностей без сопутствующей нервно-мышечной патологии по данным анамнеза и неврологического осмотра.

Таблица 6.

## Нормальные значения параметров стимуляционной ЭМГ

Нерв	Латенция или скорость проведения импульса	Амплитуда, мВ (не менее)
Подмышечный	не более 3,2 мс	5,0
Срединный	не менее 50 м/с	8,0
Локтевой	не менее 50 м/с	7,0
Бедренный	не более 3,5 мс	3,0
Большеберцовый	не менее 40 м/с	7,0
Малоберцовый	не менее 40 м/с	4,0
Диафрагмальный	не более 8,0 мс	0,7

По результатам стимуляционной ЭМГ рассчитывался индекс полиневропатии моторных волокон (ИНМП) [148] для оценки тяжести НМНКС. ИНМП – сумма отношений амплитуд СПДМ нервов, исследованных за один осмотр, к их нормальным значениям, деленная на количество этих нервов, умноженная на 100%; если отношение амплитуды СПДМ нерва к нормальному значению больше 1, то суммируется 1.

Например, если амплитуда СПДМ срединного нерва равна 4,0 мВ, то отношение амплитуды СПДМ нерва к нормальному значению составит  $4,0 \text{ мВ} / 8,0 \text{ мВ} = 0,5$ ; если амплитуда СПДМ срединного нерва равна 12,0 мВ, то отношение амплитуды СПДМ нерва к нормальному значению составит  $12,0 \text{ мВ}$

/ 8,0 мВ = 1,5, что больше 1, поэтому для суммации необходимо взять 1. ИНМП измеряется в процентах и в норме равен 100%. Соответствие значений ИНМП тяжести НМНКС представлено в таблице 7.

Таблица 7

Степень тяжести полиневропатии критического состояния.

Степень тяжести	ИНМП
Норма	100%
Легкая	80% – 99%
Умеренная	60% – 79%
Средняя	40% – 59%
Выраженная	20% – 39%
Тяжелая	20% – 0%

Электронейрография (ЭНГ) – метод одновременного стимулирования нерва и регистрации электрической активности этого нерва. Этот метод преимущественно используется для оценки чувствительных волокон периферических нервов. Стимул в виде электрического импульса с заданными параметрами наносится чрезкожно в проекции исследуемого нерва. Далее импульс распространяется антидромно (против естественного хода нервного импульса) по волокнам этого нерва и регистрируется на удалении от точки стимуляции накожными электродами в виде, так называемого, потенциала действия сенсорного нерва (ПДСН). Фиксируются наиболее важные количественные параметры ПДСН: латентность и амплитуда. Латентность – время от момента стимуляции нерва до начала ПДСН, которое соответствует первому отклонению от изолинии; измеряется в миллисекундах. Амплитуда – величина от изолинии до негативного пика; измеряется в микровольтах.

Стимуляция сенсорных волокон нерва осуществлялась прямоугольными импульсами длительностью 0,1-0,2 мс. Порог возбудимости у чувствительных волокон ниже, чем у двигательных. Это позволяет постепенно увеличивать

силу тока для регистрации более четкого ПДСН до тех пор, пока дальнейшее увеличение не приводит к появлению артефакта от СПДМ. Параметры ПДСН оценивались после усреднения серии из 5-10 импульсов.

С помощью ЭНГ исследовались чувствительные волокна срединного и локтевого нерва справа и слева. Стимуляция нервов технически осуществлялась также и в тех же точках, как и при стимуляционной ЭМГ.

Регистрация ПДСН осуществлялась парой посеребренных кольцевых электродов. При исследовании срединного нерва электроды надевались на II палец кисти (для локтевого нерва, соответственно, на V палец) на расстоянии друг от друга 2 см, активный проксимальнее референтного. Заземляющий стальной дисковый электрод площадью  $2 \text{ см}^2$  фиксировался к середине ладони. Предварительно для уменьшения электрического сопротивления кожа под электродами обрабатывалась абразивной пастой «NuPrep», а для улучшения контакта с кожей применялся электропроводный гель.

ЭНГ позволяет рассчитать СПИ по сенсорным волокнам, путем деления, внесенного в программу для расчета расстояния между точкой стимуляции и активным регистрирующим электродом, на значение латенции ПДСН. Расстояние между точкой стимуляции и активным регистрирующим электродом измерялось гибкой сантиметровой лентой при выпрямленном пальце с поправкой 0,5-1,0 см на рельеф мышц.

Нормальные значения для ЭНГ получены также как и при стимуляционной ЭМГ. Нижняя граница нормы СПИ составляет 60 м/с, амплитуды 20 мкВ.

Ритмическая стимуляция – метод исследования состояния нервно-мышечной передачи, в основе которого лежит стимулирование нерва серией электрических импульсов с заданной частотой и одновременной регистрации изменения параметров электрической активности мышцы. Технически (наложение электродов, параметры стимуляции) метод идентичен стимуляционной ЭМГ, но вместо одиночных импульсов подается серия

импульсов с заданной частотой. При нарушенной нервно-мышечной передаче во время ритмической стимуляции происходит истощения запасов медиатора, что приводит к снижению амплитуды последующих СПДМ относительно первого. Оценивается декремент амплитуды – процент снижения амплитуды пятого СПДМ относительно первого. Граница нормы декремента амплитуды общеизвестна [17] и составляет не более 10%.

В данной работе проводилась ритмическая стимуляция срединного нерва серией из 10 импульсов с частотой 3 Гц. Обычно исследование выполнялось на одной руке, но при подозрении на нарушение нервно-мышечной передачи повторялось на другой стороне. Сомнительные случаи трактовались как патологические.

### **Протокол электронейромиографического исследования в ОАР.**

#### *Этап I. Оценка условий и подготовка к работе.*

Понимая, что электронейромиография – длительное исследование, оценивалась возможность его проведения без ущерба для больного. Обследование откладывалось по следующим причинам:

- пациент находится в нестабильном (неотложном) состоянии;
- проводятся неотложные манипуляции;
- планируется операция или более важное обследование в течение ближайших 2 часов;
- применялись или могут быть применены в момент исследования миорелаксанты;
- проводится гипотермия физическими методами и (или) температура конечностей менее 35 °С.
- неадекватная психо-эмоциональная и двигательная реакция пациента в сочетании с невозможностью или нежелательности его седации;
- отказ лечащего врача по любой причине.

После оценки условий и устранения причин, которые поддаются коррекции, начиналась подготовка к работе и тестирование оборудования. В противном случае обследование переносилось на следующий день.

*Этап II. Ритмическая стимуляция.*

Прежде всего, исключалось наличие нервно-мышечного блока. Известно, что на фоне полиорганной недостаточности миорелаксанты могут действовать дольше, чем обычно, искажая результаты стимуляционной ЭМГ. При регистрации патологического декремента амплитуды электронейромиографическое исследование прекращалось и переносилось на следующий день.

*Этап III. Стимуляционная ЭМГ.*

Периферические нервы: подмышечный, срединный, локтевой, бедренный, большеберцовый, малоберцовый, диафрагмальный – исследовались в произвольной последовательности справа и слева. Для каждого нерва регистрировались латенция или СПИ и амплитуда СПДМ.

*Этап IV. Электронейрография.*

С помощью ЭНГ исследовались чувствительные волокна срединного и локтевого нерва справа и слева. Для обоих нервов регистрировались СПИ по сенсорным волокнам и амплитуда ПДСН.

*Этап V. Заполнение бланка и завершение работы.*

Обследование завершалось заполнением бланка электронейромиографического исследования, выключением аппаратуры, очисткой и дезинфекцией электродов.

## 2.4 Методы архивирования и статистической обработки материала

### 2.4.1 База данных

Для архивирования данных о пациентах, находящихся в ОАР №3 ГКБ №40, обследованных методом ЭНМГ, использовалась база данных Клинического института мозга Уральского отделения Российской академии медицинских наук сформированная по специальному протоколу,

информационные поля которого представлены 92 клиническими показателями, 67 показателями лабораторных и инструментальных (электроэнцефалография, ЭНМГ, транскраниальная доплерография, компьютерная томография и т.д.) исследований, 20 характеристиками лечебной тактики (включая параметры искусственной вентиляции легких).

Собственно оболочка базы создана в программной среде "Delphi". Для обработки базы данных применен пакет "Microsoft Access 2002" (Microsoft Corp.). По произвольно сформулированным запросам формировались выборки в пределах значений необходимых информационных полей (ЭНМГ, диагноз, исход и т.д.), которые для последующей статистической обработки экспортировались в программу "Microsoft Excel 2002" (Microsoft Corp.).

#### **2.4.2 Методы вариационно-статистической обработки**

Для статистического анализа данных использовались программы "Microsoft Excel 2002" (Microsoft Corp.) с модулем расчета доверительных интервалов "CI" (автор Rob Herbert), "Primer of Biostatistics 4.03" (автор S.A. Glantz) и "STATISTICA 6.0" (StatSoft Inc.). Для построения характеристических кривых применялась программа "SPSS 13.0" (SPSS Inc.)

Все количественные признаки тестировались на соответствие их распределению нормальному критерием Шапиро-Уилка. Параметрические данные описаны в виде среднего и, через знак «плюс-минус», стандартного квадратичного отклонения, непараметрические данные в виде медианы и в скобках 95%-го доверительного интервала. Биноминальные признаки представлены в виде доли и в скобках 95%-го доверительного интервала для этой доли. Другие качественные признаки описывались простым указанием количества и доли (в процентах) для каждой категории.

Сравнительный анализ непараметрических количественных признаков проводился с помощью критериев Манна-Уитни и Уилкоксона, для качественных использовались критерии хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и Мак-Нимара. Для всех сравнений ошибка первого рода ( $\alpha$ ) устанавливалась равной 0,05. Нулевая

гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась, если вероятность ошибки ( $p$ ) отклонить эту нулевую гипотезу не превышала 0,05. Множественные сравнения проводились с поправкой Бонферрони.

Корреляционный анализ проводился с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена.

### **Резюме.**

Всем пациентам, соответствующих критериям включения в исследование, ежедневно проводились общий и неврологический осмотр, еженедельно выполнялась электронейромиография, которая позволяла оценить состояния периферических нервов (как моторных, так и сенсорных волокон), синаптической передачи и мышц. Результаты обследований вносились в базу данных с последующей обработкой на персональном компьютере с применением современных статистических программ.

## Глава 3

Клинико-нейрофизиологическая характеристика нервно-мышечных проявлений критического состояния у нейрореанимационных больных

### 3.1 Частота встречаемости нервно-мышечных проявлений критического состояния у нейрореанимационных больных на ИВЛ

Исследование периферической нервной системы с помощью ЭНМГ в условиях ОАР не лишено технических сложностей. Наряду с очевидной причиной неполного (не все нервы) нейрофизиологического исследования, такой как отсутствие конечностей, одна из основных причин неполного исследования – артефакты от окружающего оборудования (аппараты ИВЛ, мониторы и.т.п.). Поэтому 90 нервов исследовать не удалось. Процент неудачных исследований нервов из 1036 теоретически возможных (по 14 нервов у 74 больных) составил 9% (ДИ 7%; 11%).

Данные ЭНМГ первого нейрофизиологического исследования всех больных обобщены в таблице 8.

Таблица 8

Данные ЭНМГ первого нейрофизиологического исследования.

Нерв	Электронейромиографические параметры					
	Скорость, м/с			Амплитуда, мВ		
	N	значение		N	значение	
		слева	справа		слева	справа
	по моторным волокнам					
n.medianus	50	53 (43; 69)	53 (38; 68)	8.0	6.6 (1.2; 13.9)	5.9 (1.3; 14.1)
n.ulnaris	50	55 (43; 72)	57 (35; 74)	7.0	4.3 (0.9; 11.1)	4.1 (1.3; 10.8)
n.tibialis	40	43 (27; 57)	42 (30; 56)	7.0	4.7 (0.4; 13.3)	4.2 (0.4; 14.3)
n.peroneus	40	43 (0; 62)	43 (0; 62)	4.0	1.4 (0.0; 6.2)	1.5 (0.0; 7.8)
n.axillaris	Скорость проведения не			5.0	4.7 (0.4; 9.0)	4.1 (1.1; 13.0)
n.femoralis	измерялась			3.0	3.6 (0.1; 14.7)	3.4 (0.1; 14.9)

Нерв	Электронейромиографические параметры					
	Скорость, м/с			Амплитуда, мВ		
	N	значение		N	значение	
		слева	справа		слева	справа
n.phrenic				0.7	0.6 (0.1; 1.6)	0.6: (0.1; 1.3)
по сенсорным волокнам						
n.medianus	60	51 (34; 68)	54 (34; 67)	20	12 (2; 41)	10 (1; 27)
n.ulnaris	60	49 (45; 62)	50 (48; 61)	20	14 (7; 18)	15 (12; 17)

Примечание: N – значения нижней границы нормы. Данные представлены в виде медианы и, в скобках, границ 95%-го доверительного интервала. У 12 больных проведение по малоберцовым нервам отсутствовало.

По данным ЭНМГ у всех больных выявлено снижение амплитуды СПДМ и ПДСН в сочетании с нормальными или умеренно сниженными СПИ по моторным и сенсорным волокнам. Таким образом, нервно-мышечные проявления критического состояния выявлены у всех больных, 100% (ДИ 95%; 100%). Следовательно, по результатам данной работы НМНКС развивается практически у всех пациентов от 16 лет и старше с острой первично церебральной патологией, у которых имеется ССВР и проводится ИВЛ.

Критерием Уилкоксона не было получено различий по латенции, СПИ, СПДМ и ПДСН между левой и правой сторонами для каждого нерва ( $p > 0.05$ ). Следовательно, выявленные изменения были симметричными.

Остался нерешенным вопрос о характере нервно-мышечных нарушений: полиневропатия, или миопатия, или их сочетание? Нейрофизиологическая картина соответствует симметричной аксональной моторно-сенсорной полиневропатии, что, согласно диагностическим критериям [39], соответствует ПКС. Но в отсутствии игольчатой ЭМГ и биопсии мышц нельзя судить о наличии или отсутствии МКС, потому что стимуляционная ЭМГ не позволяет в должной степени дифференцировать эти патологии. Понимая ограничения

метода стимуляционной ЭМГ для дифференциального диагноза ПКС и МКС, учитывая инвазивность игольчатой ЭМГ и биопсии мышц, в данном исследовании задача дифференциальной диагностики НМНКС не ставилась, было решено ограничиться лишь констатацией факта наличия или отсутствия НМНКС. Тем не менее, у всех больных была выявлена ПКС. Это подтверждает вовлечение сенсорных волокон, что не характерно для МКС. Нельзя исключить, что у больных было сочетание ПКС и МКС.

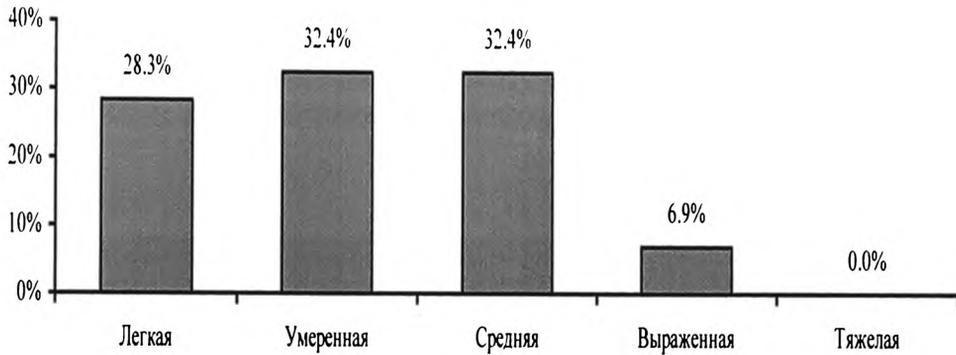
Тяжесть НМНКС варьировалась от легкой до выраженной степени, на что указывал ИНМП. Медиана ИНМП при первом ЭНМГ исследований составила 68% (ДИ 31%; 95%), распределение больных по степени тяжести ПКС представлено в таблице 9 и диаграмме 3.

Таблица 9.

Распределение больных по степени тяжести полиневропатии критического состояния.

Степень тяжести	Количество больных
Легкая	21 (28.3%)
Легко-средняя	24 (32.4%)
Средняя	24 (32.4%)
Среднетяжелая	5 (6.9%)
Тяжелая	0 (0%)

Распределение больных по степени тяжести полиневропатии критического состояния.



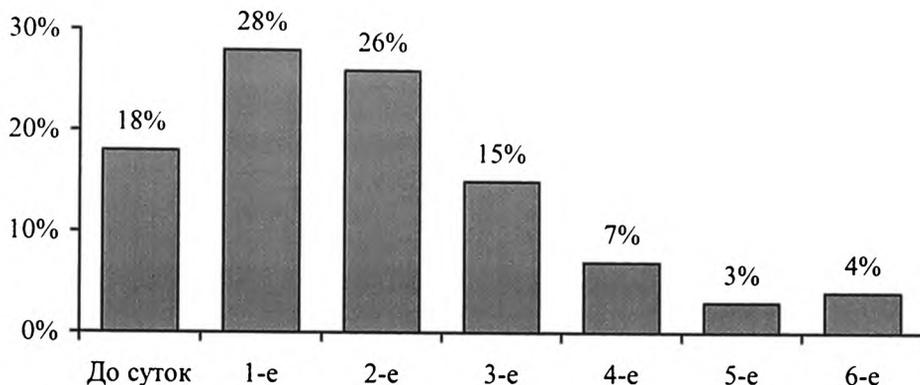
Хотя в задачи исследования не входило выяснить время, в течение которого развиваются НМНКС, представляется небезынтесным следующий факт (таблица 10 и диаграмма 4): у 13 больных, 18% (ДИ 11%; 28%), НМНКС выявлена уже в день развития критического состояния. Нельзя исключить то, что повреждение нервов и мышц может происходить до клинической манифестации критического состояния.

Таблица 10.

Распределение больных по срокам первого электронейромиографического исследования.

Сутки от критического состояния	Количество больных
Менее суток	13 (18%)
Первые	21 (28%)
Вторые	19 (26%)
Третьи	11 (15%)
Четвертые	5 (7%)
Пятые	2 (3%)
Шестые	3 (4%)

Распределение больных по срокам первого электронейромиографического исследования.



### 3.2 Клиническая картина нервно-мышечных проявлений критического состояния у нейрореанимационных больных.

Неврологический статус больных представлен на день первого ЭНМГ исследования. Мышечная сила, мышечный тонус и сухожильные рефлексы оценены для каждой конечности отдельно и представлены в таблицах 11, 12, 13 и на диаграммах 5, 6, 7.

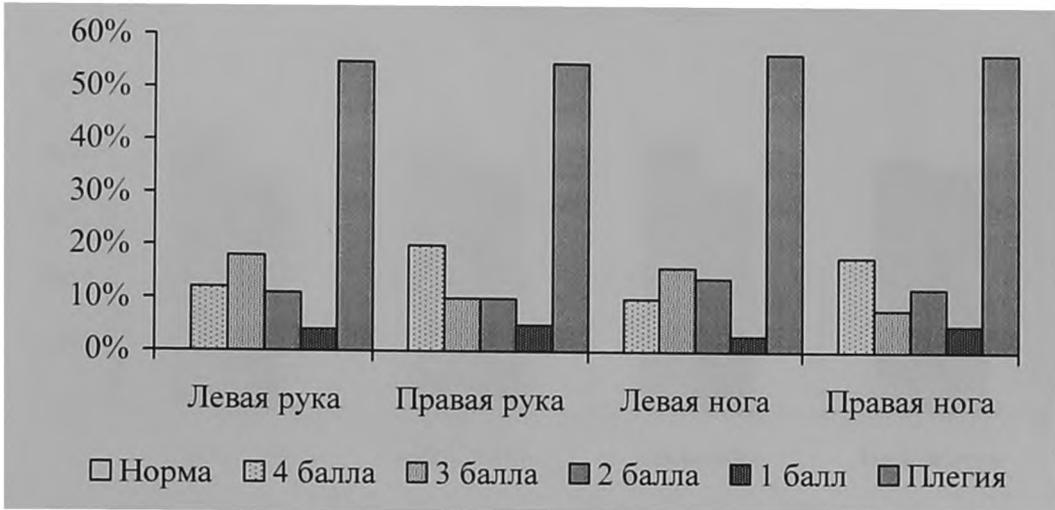
Таблица 11

#### Мышечная сила

Балл	Верхняя конечность		Нижняя конечность	
	Слева	Справа	Слева	Справа
5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
4	9 (12%)	15 (20%)	8 (10%)	13 (18%)
3	13 (18%)	7 (10%)	12 (16%)	6 (8%)
2	8 (11%)	7 (10%)	10 (14%)	9 (12%)
1	3 (4%)	4 (5%)	2 (3%)	4 (5%)
0	40 (55%)	40 (55%)	42 (57%)	42 (57%)

У одной больной отсутствовали обе руки.

## Мышечная сила



Мышечная сила была снижена у всех 74 больных, 100% (ДИ 95%; 100%). Критерием Уилкоксона не выявлено достоверных различий между левой и правой сторонами как для верхних ( $p=0.712$ ), так и для нижних ( $p=0.900$ ) конечностей. А также между верхними и нижними конечностями левой стороны ( $p=0.067$ ). Выявлено достоверное различие по выраженности пареза между правой рукой и ногой ( $p=0.043$ ). Несмотря на наличие центральных гемипарезов, снижение силы было симметричным.

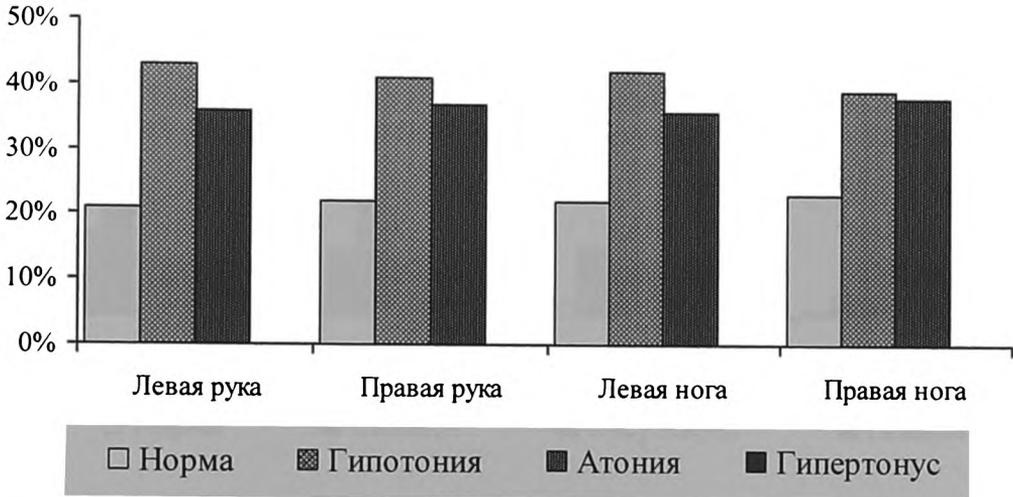
Таблица 12

## Мышечный тонус

Тонус	Верхняя конечность		Нижняя конечность	
	Слева	Справа	Слева	Справа
Нормальный	15 (21%)	16 (22%)	16 (22%)	17 (23%)
Снижен	32 (43%)	30 (41%)	31 (42%)	29 (39%)
Отсутствует	26 (36%)	27 (37%)	27 (36%)	28 (38%)
Повышен	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

У одной больной отсутствовали обе руки.

## Мышечный тонус



Мышечный тонус не был повышен ни у одного больного, 0% (ДИ 0%; 5%). Тонус был симметричным, не смотря на наличие центральных гемипарезов. Критерием  $\chi^2$  не выявлено достоверных различий между левой и правой сторонами как для верхних ( $p=0.944$ ), так и для нижних ( $p=0.944$ ) конечностей. А также между верхними и нижними конечностями левой ( $p=0.970$ ) и правой ( $p=0.971$ ) стороны.

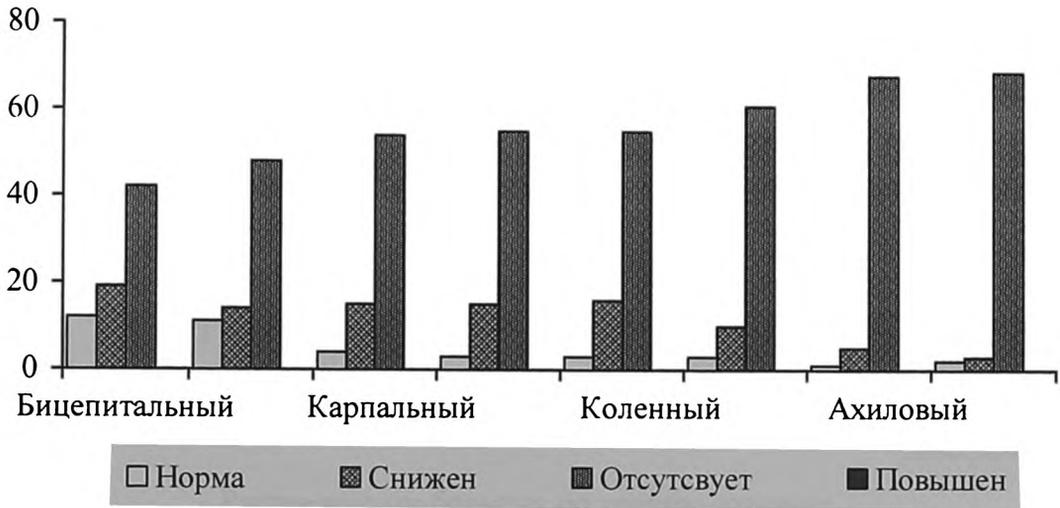
Таблица 13

## Сухожильные рефлексы

Рефлекс	Сгибательно-локтевой		Запястно-лучевой		Коленный		Ахиллов	
	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа
Нормальный	12	11	4	3	3	3	1	2
Снижен	19	14	15	15	16	10	5	3
Отсутствует	42	48	54	55	55	61	68	69
Повышен	0	0	0	0	0	0	0	0

У одной больной отсутствовали обе руки.

## Сухожильные рефлексy



Сухожильные рефлексy не были повышены ни у одного больного, 0% (ДИ 0%; 5%). Рефлексy были симметричными, не смотря на наличие центральных гемипарезов. Критерием  $\chi^2$  не выявлено достоверных различий между левой и правой сторонами: для сгибательно-локтевого ( $p=0.549$ ), запястно-лучевого ( $p=0.927$ ), коленного ( $p=0.428$ ) и ахиллова ( $p=0.657$ ) рефлексов.

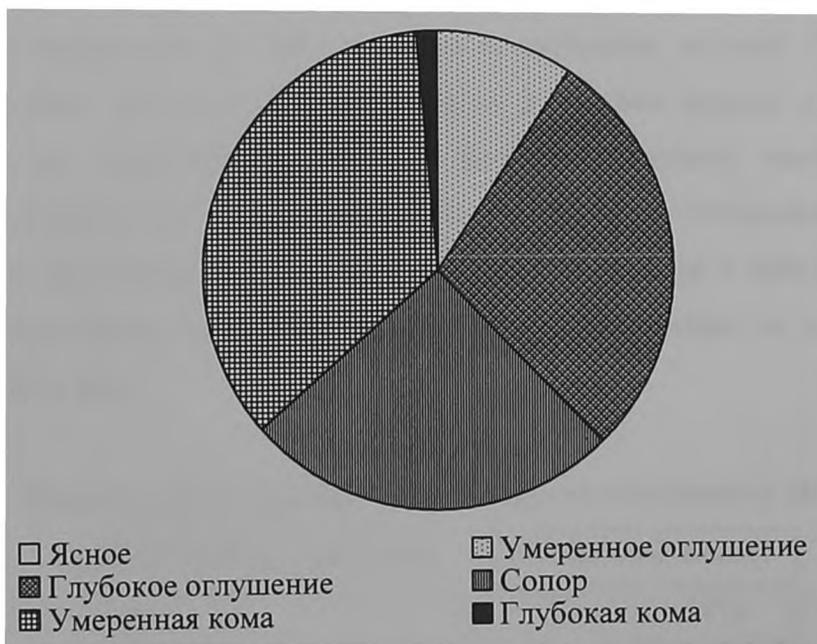
Исследование болевой чувствительности выявило, что только у одного пациента, 1% (ДИ 0%; 7%) болевая чувствительность полностью отсутствовала вследствие глубокой комы. У остальных была как минимум в одной из конечностей. Достоверно оценить тип нарушений болевой чувствительности (были ли у них полиневритический тип) было невозможно по причине низкого уровня сознания у большинства пациентов. Распределение больных по уровню сознания представлено в таблице 14 и на диаграмме 8.

Распределение больных по уровню сознания

Уровень сознания	Количество больных
Ясное	0 (0%)
Умеренное оглушение	7 (9.5%)
Глубокое оглушение	21 (28.4%)
Сопор	19 (25.7%)
Умеренная кома	26 (35.1%)
Глубокая кома	1 (1.4%)

Диаграмма 8

Распределение больных по уровню сознания



Корреляции между уровнем сознания и выраженностью НМНКС (по ИНМП) не выявлено ( $r=0.037$ ,  $p=0.755$ ).

Таким образом, для больных НМНКС характерно симметричное снижение мышечной силы, мышечного тонуса и сухожильных рефлексов во всех конечностях, что соответствует клинике вялого тетрапареза.

Учитывая неспецифичность данного клинического синдрома, необходимо проведение электронейромиографического исследования для дифференцировки НМНКС с другими остро развивающимися нервно-мышечными заболеваниями. Например, ритмическая стимуляция позволяет исключить нарушение нервно-мышечной передачи, вызванной миастенией или продленным действием миорелаксантов. Аксональный тип полиневропатии по данным стимуляционной ЭМГ поможет отличить ПКС от синдрома Гийена-Барре.

### 3.3 Влияние вовлечения диафрагмального нерва в нервно-мышечные проявления критического состояния на длительность отлучения от ИВЛ у нейрореанимационных больных.

Одним из проявлений НМНКС является затрудненность отлучения от ИВЛ. Всего от ИВЛ было отлучено 31 больных. Два из них были позже повторно переведены на ИВЛ в связи с развитием сепсиса с летальным исходом. Пять больных удалось отлучить в течение первых суток начала перевода на спонтанное дыхание. В остальных случаях самостоятельное дыхание становилось поверхностным и учащенным, соотношение частоты дыхания к дыхательному объему превышало 100 дыханий в мин/л. В таблице 15 и на диаграмме 9 представлено распределение больных по длительности отлучения от ИВЛ.

Таблица 15

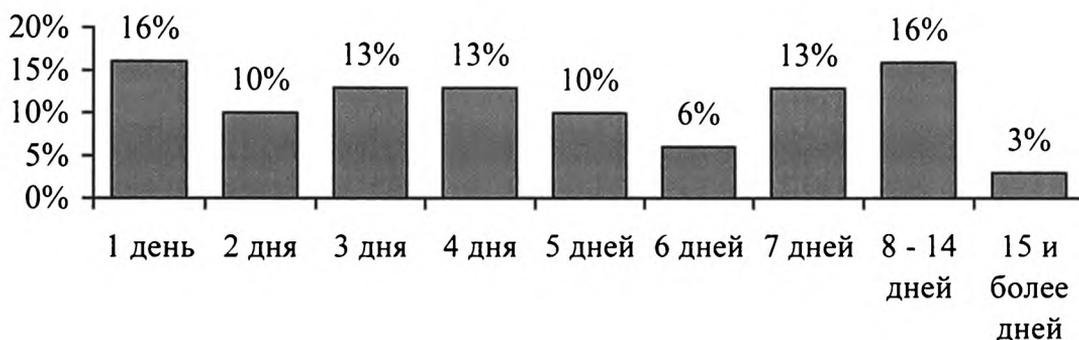
Распределение больных по длительности отлучения от ИВЛ

Длительность отлучения	Количество больных	
1 день	5	16%
2 дня	3	10%
3 дня	4	13%
4 дня	4	13%
5 дней	3	10%
6 дней	2	6%

Длительность отлучения	Количество больных	
7 дней	4	13%
8,- 14 дней	5	16%
15 и более дней	1	3%

Диаграмма 9

Распределение больных по длительности отлучения от ИВЛ



По вовлечению хотя бы одного диафрагмального нерва больные были разделены на две группы. Первую группу составили 24 больных с вовлечением диафрагмального нерва в НМНКС, из них 16 с двусторонней и 8 пациентов с односторонней патологией. Во вторую группу вошли 7 больных с нормальным проведением по диафрагмальным нервам. Основные характеристики групп представлены в таблице 16.

Таблица 16

Сравнение групп по основным признакам

Признак	Первая группа	Вторая группа	p
Мужчин	54% (35%; 72%)	86% (49%; 97%)	0,286
Женщин	46% (28%; 65%)	14% (3%; 51%)	
Возраст	47 (17; 60)	31 (21; 60)	0,266
ИНМП перед	72% (47%; 82%)	81% (79%; 88%)	0,018

Признак	Первая группа	Вторая группа	p
отлучением			
Длительность отлучения	4 (1; 10)	5 (3; 12)	0,264

Не выявлено достоверных различий по полу и по возрасту между группами. Различие по ИНМП можно объяснить тем, что НМНКС без вовлечения диафрагмальных нервов, возможно, протекает легче, но этот вопрос в данной работе не исследовался.

Между группами не было выявлено достоверного различия в длительности отлучения от ИВЛ, критерием Манна-Уитни получено  $p=0,264$ . Влияние вовлечения диафрагмальных нервов в НМНКС на длительность отлучения от ИВЛ не выявлено, несмотря на то, что есть исследования, в которых на популяции больных без церебрального повреждения такая зависимость получена. Выявить эту зависимость не удалось, по-видимому, вследствие наличия повреждения центрального звена нейрогенной регуляции дыхания у нейрореанимационных больных. Возможно, что роль периферического звена нейрогенной регуляции дыхания в успешном отлучении у нейрореанимационных больных нивелируется приоритетностью церебрального поражения.

#### 3.4 Корреляция выраженности нервно-мышечных проявлений и тяжести состояния у нейрореанимационных больных на ИВЛ.

Как взаимосвязаны выраженность нервно-мышечных проявлений и тяжесть состояния больного? Чтобы ответить на этот вопрос, на момент каждого электронейромиографического исследования рассчитывалось значение шкалы SAPS II, которая отражает тяжесть состояния больного. Выраженность НМНКС оценивалась по ИНМП.

Критерием ранговой корреляции Спирмена выявлена слабая отрицательная корреляция ( $r=-0.316$ ,  $p<0.001$ ) между значением шкалы SAPS II и ИНМП. (Надо заметить, что чем тяжелее состояние больного, тем больше

значение SAPS II, в то время как чем тяжелее НМНКС, тем меньше ИНМП, этим объясняется отрицательное значение коэффициента корреляции). Поэтому можно предположить, что НМНКС, возникая вследствие критического состояния, у нейрореанимационных больных на ИВЛ в дальнейшем развиваются вне явной зависимости от тяжести состояния пациента.

Не было выявлено корреляции между выраженностью НМНКС и основными признаками ССВР: температурой ( $r=-0.028$ ,  $p=0.706$ ), частотой сердечных сокращений ( $r=0.029$ ,  $p=0.695$ ), количеством лейкоцитов ( $r=0.007$ ,  $p=0.923$ ).

Таким образом, эти результаты можно рассматривать как подтверждение предположения о том, что нервно-мышечная патология является самостоятельным проявлением критического состояния.

### 3.5 Динамика нервно-мышечных проявлений и её роль в прогнозе критического состояния.

Клинические наблюдения и нейрофизиологические данные выявили, что выраженность НМНКС изменяется со временем, то есть имеет динамику. Интуитивное ощущение того, что динамика НМНКС у подгрупп выживших и умерших больных различна, далее доказывается статистическими методами.

Не у всех исследованных больных удалось изучить динамику НМНКС. У 17 пациентов (16 умерших и 1 выживший), что составило 23% (ДИ 15%; 34%) от всех исследованных пациентов, нейрофизиологическое исследование выполнено однократно. Отсутствие исследования в динамике объясняется выбыванием вследствие летального исхода у умерших больных и переводом из ОАР у выжившего больного до даты запланированного повторного нейрофизиологического исследования. Оставшиеся 57 пациентов с двумя и более нейрофизиологическими исследованиями были разделены на две группы. Первую группу составили 29 умерших, вторую – 28 выживших больных.

По данным литературы нет общепринятых показателей оценки динамики НМНКС, поэтому далее представлены и применяются авторские показатели:

1. Разность ИНМП последнего и первого исследования  $\Delta\text{ИНМП} = \text{ИНМП}_n - \text{ИНМП}_1$ , измеряется в процентах, как ИНМП.
2. Отношение ИНМП последнего и первого исследования ( $\text{ИНМП}_n / \text{ИНМП}_1$ ), безразмерная величина.
3. Скорость изменения ИНМП, равная отношению разности ИНМП последнего и первого исследования ко времени в днях, за которое это изменение произошло,  $V_{\text{инмп}} = (\text{ИНМП}_n - \text{ИНМП}_1) / T$ , измеряется в процентах/день.

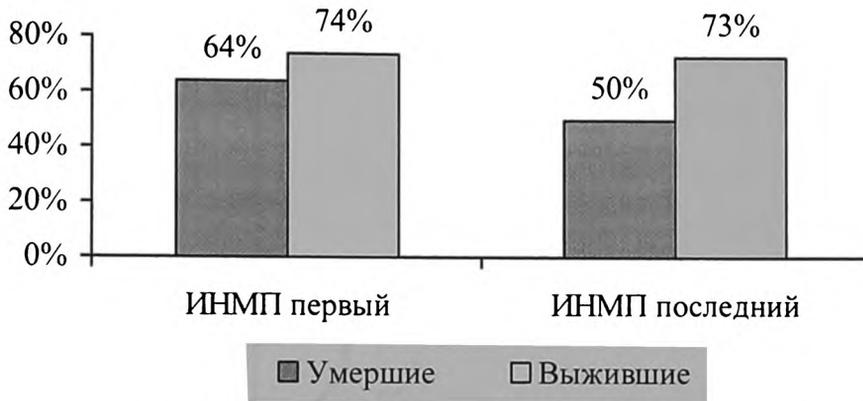
Последний показатель интересен тем, что не зависит от длительности наблюдения больного в ОАР. Это актуально тем, что больные с последующим летальным исходом наблюдались в ОАР меньше, чем выжившие. Время между первым и последним нейрофизиологическим исследованием составило для группы умерших и выживших, соответственно, 6 (2; 56) и 13 (4; 45) дня, что критерием Мана-Уитни достоверно различно,  $p=0.003$ .

Таблица 17

## Сравнение групп по показателям динамики ИМНКС

Признак	Группа умерших	Группа выживших	p
ИНМП первого исследования	64% (36%; 90%)	74% (27%; 98%)	0,249
ИНМП последнего исследования	50% (8%; 93%)	73% (17%; 100%)	0,002
$\Delta\text{ИНМП}$	-11%±24%	1%±22%	0,040
$\text{ИНМП}_n / \text{ИНМП}_1$	0,84 (0,14; 2,00)	1,02 (0,42; 3,13)	0,070
$V_{\text{инмп}}$	-1,16 (-24,77; 3,83)	0,03 (-5,98; 7,06)	0,040

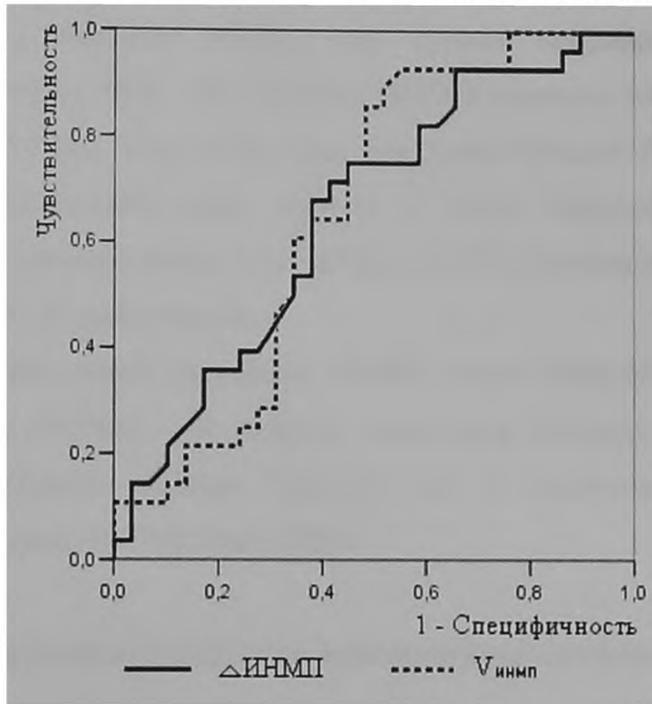
Сравнение групп по показателям динамики НМНКС



По таблице 17 можно сделать несколько выводов. Во-первых, интуитивное ощущение того, что динамика НМНКС у выживших и умерших больных различна, получило статистическое подтверждение. В начале критического состояния ИНМП двух групп достоверно не отличаются, но к моменту исхода происходит достоверное различие (диаграмма 10). ИНМП у больных с летальным исходом меньше, и, следовательно, НМНКС протекали тяжелее, чем у выживших пациентов. Во-вторых, отношение ИНМП последнего и первого исследования нецелесообразно использовать для оценки динамики НМНКС, так как им не получено достоверного различия среди подгрупп. В-третьих, не ясно, какой из оставшихся двух показателей динамики,  $\Delta$ ИНМП или  $V_{\text{инмп}}$ , лучше использовать для оценки динамики НМНКС.

Для оценки прогностической ценности показателей динамики НМНКС для  $\Delta$ ИНМП и  $V_{\text{инмп}}$  построены характеристические кривые (график 1).

Характеристические кривые показателей динамики НМНКС



Сплошной линией нарисована характеристическая кривая для  $\Delta$ ИНМП, пунктирной – для  $V_{инмп}$ . Чем больше площадь под кривой, тем больше прогностическая ценность параметра. Площадь под кривой  $\Delta$ ИНМП, составляет 0,654 (ДИ 0,511; 0,797), под кривой  $V_{инмп}$  составляет 0,659 (ДИ 0,513; 0,804). Достоверного различия между характеристическими кривыми этих двух параметров не выявлено ( $p=0,100$ ).

Оба параметра отражают динамику НМНКС. Пользуясь характеристической кривой, можно найти точку оптимального сочетания чувствительности и специфичности для каждого параметра. Так для  $\Delta$ ИНМП, точкой разделения является  $-10,5\%$ , и  $-0,68$  для  $V_{инмп}$ . Для обоих параметров чувствительность и специфичность в этих значениях совпадает и составляет, соответственно,  $75\%$  (ДИ  $57\%$ ;  $87\%$ ) и  $55\%$  (ДИ  $38\%$ ;  $72\%$ ). Для более понятного и наглядного представления о прогностической ценности

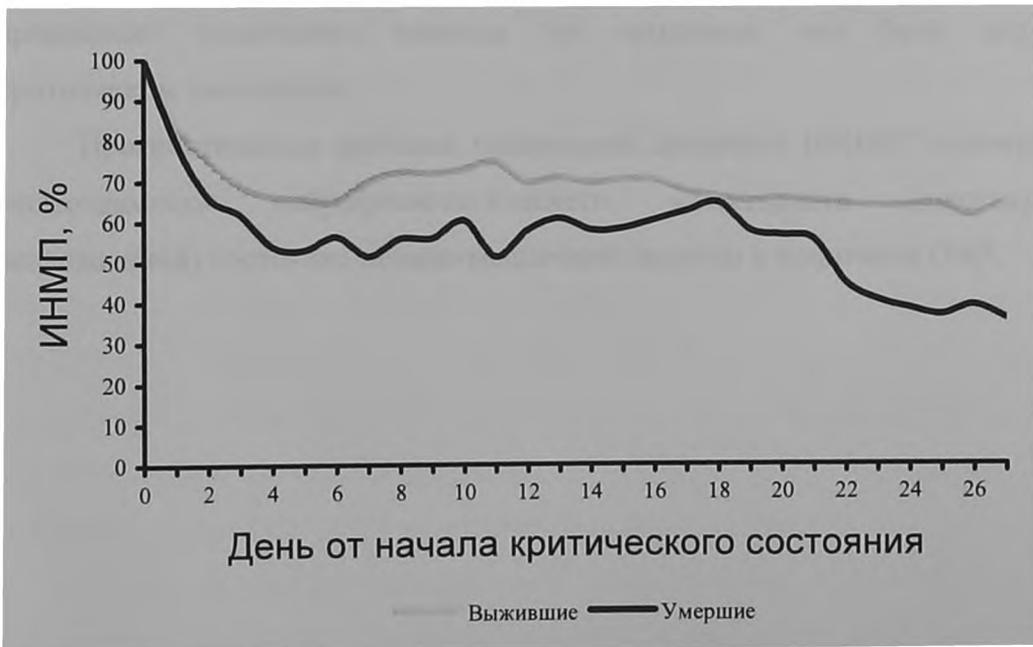
показателей динамики НМНКС целесообразно использовать отношение шансов, равное 3,69 (ДИ 1,20; 11,38).

Например, у больного ИНМП при первом нейрофизиологическом исследовании составил 40%, через неделю ИНМП составил уже 74%. Таким образом,  $\Delta\text{ИНМП}=34\%$ ,  $V_{\text{инмп}}=4,85$ . Обе величины больше значения точки разделения, следовательно, шанс выжить у этого больного на момент повторного исследования в среднем в 3,69 раза (в 95% случаев минимум в 1,20 раза, максимум в 11,38 раза) больше.

Рассчитав ежедневное изменение ИНМП, стало возможным воссоздать график динамики НМНКС для каждой подгруппы больных. До развития критического состояния условно принято, что у пациента нет нервно-мышечных нарушений, ИНМП равен 100%.

График 2

#### Динамика НМНКС у выживших и умерших больных



По графику 2 можно сделать несколько выводов. Во-первых, вначале критического состояния в обеих группах происходит нарастание выраженности НМНКС. Далее, примерно с четвертых суток, тяжесть НМНКС остается достаточно долго без существенной динамики. Отчетливо видно, что НМНКС в

подгруппе умерших больных более выражены. Интересно то, что к 18-ым суткам выраженность НМНКС в обеих группах практически сравнивается. И после чего, в подгруппе умерших больных повторно ухудшается. К 18-м суткам в подгруппе умерших больных осталось лишь 5 из 28 человек, 18% (ДИ 8%; 36%). Возможно, ухудшение объяснимо развитием летального осложнения (предположительно, сепсиса), связанного с длительным лечением в ОАР, а не с основным заболеванием.

Таким образом, одномоментное (статическое) сопоставление тяжести состояния больного по шкале SAPS II с тяжестью НМНКС выявило лишь слабую корреляцию, в то время как динамика развития НМНКС позволяет прогнозировать исход заболевания. Возможно, это объясняется тем, что критическое состояние запускает НМНКС, но далее НМНКС имеет собственную динамику развития, неидентичную динамике критического состояния. Но, тем не менее, нервно-мышечная система, как часть организма, продолжает испытывать влияние тех процессов, что были запущены критическим состоянием.

Прогностическое значение показателей динамики НМНКС подчеркивает необходимость нейрофизиологического мониторинга (многократных исследований) состояние нервно-мышечной системы у пациентов ОАР.

## Заключение

Внедрение в практику электронейромиографических исследования нервов и мышц у больных отделений реанимации и интенсивной терапии позволило глубже проникнуть в проблему нервно-мышечных проявлений критического состояния. В данном исследовании автор сфокусировался на патологии периферических нервов и мышц у больных с острым тяжелым первичным заболеванием головного мозга. Выбор темы работы обусловлен тем, что данная проблема была мало изучена в сравнении со всей популяцией критически больных.

Выводы получены на результатах клинических и электронейромиографических исследований состояния периферических нервов и мышц у нейрореанимационных больных от 16 лет и старше, без сопутствующей нервно-мышечной патологии в анамнезе, у которых критическое состояние развилось вследствие острого тяжелого первичного заболевания головного мозга с синдромом системного воспалительного ответа и необходимостью ИВЛ. Всего обследовано 74 пациента, 178 электронейромиографических исследований.

В первую очередь для достижения цели научной работы была создана собственная методика исследования нервов и мышц у больных отделений реанимации, сформулирован протокол ЭНМГ в ОАР. В последующем установлена возможность технических трудностей при работе нейрофизиологического оборудования в условиях ОАР, но процент неудач составляет только 7% - 11% от всех исследованных нервов.

Одним из первых вопросов, на который предстояло ответить, как часто встречаются НМНКС? Выявлена высокая частота встречаемости нервно-мышечных проявлений критического состояния у нейрореанимационных больных, достигающая 95% - 100%. Более того, замечено, что НМНКС встречаются уже с первых суток критического состояния.

Представляло практический интерес описание клинической и нейрофизиологической картины НМНКС у нейрореанимационных больных. Для этого с момента включения в исследования проводились ежедневные неврологические осмотры и еженедельные электронейромиографические исследования. Оценивались уровень сознания, мышечная сила, мышечный тонус, сухожильные рефлексы и болевая чувствительность. Подтверждено, что клиническая картина НМНКС соответствует симметричному вялому тетрапарезу. По данным ЭНМГ во всех конечностях выявлено симметричное снижение амплитуд суммарного потенциала действия мышц и потенциалов действия сенсорных нервов в сочетании с нормальной или умеренно сниженными скоростями проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам нервов. Нейрофизиологическая картина соответствует аксональной моторно-сенсорной полиневропатии, но также не исключает сочетание полиневропатии с миопатией.

НМНКС могут вовлекать все нервы и мышцы, в том числе и те нервы и мышцы, которые участвуют в акте дыхания, что может привести к затрудненности отлучению от ИВЛ. Поэтому следующий вопрос, на который предстояло ответить, особо актуален для практических реаниматологов: как влияет вовлечение диафрагмальных нервов в НМНКС на длительность отлучения от ИВЛ у нейрореанимационных больных? Известно, что в популяции больных без первичного поражения головного мозга НМНКС удлиняют сроки отлучения от ИВЛ. Без дополнительного исследования перенести эти результаты в практику нейрореаниматолога было нелогично, так как у больных с первичным поражением головного мозга может быть не только патология периферического звена иннервации дыхательной мускулатуры, но и поражение центрального компонента нейрогенной регуляции дыхания. Для решения этой задачи исследованные больные были разделены на две группы. Первую группу составили 24 больных с вовлечением диафрагмального нерва в НМНКС, из них 16 с двусторонней и 8 пациентов с односторонней патологией.

Во вторую группу вошли 7 больных с нормальным проведением по диафрагмальным нервам. Для каждого больного была известна длительность отлучения от ИВЛ. Статистический анализ не выявил достоверного отличия между группами по длительности отлучения от ИВЛ. Следовательно, у нейрореанимационных больных для успешного отлучения от ИВЛ нужно уделять внимание сохранности и центрального, и периферического звена нейрогенной регуляции дыхания.

Известно, что критическое состояние запускает повреждение многих органов и систем, в том числе периферические нервы и мышцы. Инициировав НМНКС, как дальше коррелирует критическое состояние с его нервно-мышечными проявлениями? Для ответа на этот вопрос были сопоставлены тяжесть состояния больного и выраженность НМНКС. Тяжесть состояния оценивалась по общеизвестной шкале SAPS II. Для оценки выраженности НМНКС применялся индекс полиневропатии моторных волокон (ИНМП). Корреляционный анализ выявил лишь слабую взаимосвязь между этими двумя параметрами. Вероятно, что НМНКС, возникнув вследствие критического состояния, далее развиваются преимущественно самостоятельно.

Не без ответа остался вопрос динамики развития НМНКС и её прогностической роли в исходе критического состояния. Динамика НМНКС изучалась с помощью повторных ЭНМГ исследований, для каждого из которых рассчитывался ИНМП. Далее методически возникла необходимость введения количественных параметров оценки динамики НМНКС. В отсутствии литературных данных по этому вопросу, разработаны авторские показатели: изменение ИНМП ( $\Delta$ ИНМП), равное разности ИНМП последнего и первого исследования; и скорость изменения ИНМП ( $V_{\text{инмп}}$ ), равная отношению разности ИНМП последнего и первого исследования ко времени в днях, за которое это изменение произошло. Оказалось, что динамика развития НМНКС у выживших и умерших больных различна. Этот факт подтолкнул на мысль использования показателей динамики НМНКС для прогноза исхода

критического состояния. Для ДИНМП и  $V_{\text{ипмв}}$  были рассчитаны значения, при которых шанс благоприятного исхода в 3,69 раза превышал шанс неблагоприятного.

### **Резюме.**

Проведенное исследование позволило сформулировать протокол электронейромиографии в отделение анестезиологии-реанимации, выяснить частоту встречаемости, клинико-нейрофизиологическую картину, влияние на длительность отлучения от ИВЛ, динамику развития и её прогностическое значение нервно-мышечных проявлений критического состояния у нейрореанимационных больных.

## Выводы

1. Нервно-мышечные нарушения критического состояния встречаются у 95%-100% нейрореанимационных больных в условиях ИВЛ.
2. Клиническая картина НПМКС соответствует симметричному вялому тетрапарезу. Учитывая неспецифичность этого синдрома, необходимо проводить электронейромиографическое исследование. Нейрофизиологические данные выявляют отсутствие нейромышечного блока, симметричное снижение амплитуд суммарного потенциала действия мышц и потенциалов действия сенсорных нервов в сочетании с нормальными или умеренно сниженными скоростями проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов.
3. У нейрореанимационных больных вовлечение диафрагмальных нервов в НМНКС не удлиняет сроки отлучения от ИВЛ. Следовательно, у нейрореанимационных больных для успешного отлучения от ИВЛ нужно уделять внимание сохранности как центрального, так и периферического звена нейрогенной регуляции дыхания.
4. Тяжесть НМНКС слабо коррелирует с тяжестью состояния нейрореанимационного больного.
5. Динамика развития НМНКС различна у выживших и умерших нейрореанимационных больных. У пациентов с летальным исходом НМНКС протекают тяжелее, что можно использовать для прогноза исхода заболевания. Если изменение ИНМП последующего исследования менее -10,5% или менее -0,68% в сутки, то шанс выжить у больного в 3,69 раза (минимум в 1,20 раза, максимум в 11,38 раза) больше.

## Практические рекомендации

1. Для выявления и дифференциальной диагностики НМНКС, оценки их тяжести и динамики развития целесообразно применять электронейромиографический мониторинг в ОАР.
2. Электронейромиографические исследования в ОАР целесообразно проводить по протоколу.
3. Для прогноза исхода критического состояния, возможно, использовать показатели динамики НМНКС: разность ИНМП последующего и первого исследования; скорость изменения ИНМП, равная отношению разности ИНМП последующего и первого исследования ко времени в днях, за которое это изменение произошло.

## ПРОТОКОЛ ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИИ В ОАР

### Оценка условий и подготовка к работе

- пациент находится в нестабильном (неотложном) состоянии;
- проводятся неотложные манипуляции;
- планируется операция или более важное обследование в течение ближайших 2 часов;
- применялись или могут быть применены в момент исследования миорелаксанты;
- проводится гипотермия физическими методами и (или) температура конечностей менее 35 °С;
- неадекватная психо-эмоциональная и двигательная реакция пациента в сочетании с невозможностью или нежелательности его седации;
- отказ лечащего врача по любой причине.

НЕТ

ДА

### Ритмическая стимуляция

Выявлено патологическое снижение (>10%) амплитуды СПДМ свидетельствующее о наличие нейромышечного блока

ДА

Исследование откладывается до устранения причины

НЕТ

### Стимуляционная электромиография

Периферические нервы исследуются в произвольной последовательности справа и слева, для каждого нерва регистрируются латенция или СПИ и амплитуда СПДМ.

- подмышечный
- срединный
- локтевой
- бедренный
- большеберцовый
- малоберцовый
- диафрагмальный

### Электронейрография

Периферические нервы исследуются в произвольной последовательности справа и слева, для каждого нерва регистрируются СПИ и амплитуда ПДСН.

- срединный
- локтевой

### Заполнение бланка и завершение работы

Обследование завершается заполнением бланка электронейромиографического исследования, выключением аппаратуры, очисткой и дезинфекцией электродов

## Список литературы

1. Багдатьяев В.Е. Респираторный дисстресс-синдром взрослых [Текст] / В.Е. Багдатьяев, В.А. Гологорский, Б.Р. Гельфанд // Вестник интенсивной терапии .- 1996 .- №4 .- С.9-14.
2. Белкин А.А. Коматозное состояние (алгоритмы диагностики, тактики, лечения и реабилитации бессознательного состояния) [Текст]: методическое пособие для неврологов, реаниматологов, врачей палат интенсивной терапии / А.А. Белкин .- Екатеринбург: Екатеринбургская ассоциация малого бизнеса, 1998 .- 111с.
3. Болезни нервной системы [Текст]: руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана .- Изд. 2-е, перераб. и доп. .- В 2-х томах .- М.: Медицина, 2001 .- Т.1 .- 744с.
4. Боун Р. Сепсис и септический шок [Текст] / Р. Боун // Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии: сб. научн. тр. / Архангельск, 1995 .- С.125 -139.
5. Бэлк Р. Патофизиология септического шока [Текст] /Бэлк Р // Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии: сб. научн. тр. / Архангельск, 1995 .- С.140 - 145.
6. Жданов Г.Г. Проблемы гипоксии у реанимационных больных в свете свободно-радикальной теории [Текст] / Г.Г. Жданов, М.Л. Нодель // Вестник интенсивной терапии .- 1996 .- №1 .- С.23-28.
7. Заболотских И.Б. Экспресс-оценка динамики постгипоксической энцефалопатии [Текст] / И.Б. Заболотских, С.В. Черноусов // Клинические аспекты постгипоксической энцефалопатии. Реабилитация коматозных и посткоматозных больных: материалы научно-практической конференции .- М, 1992 .- С.38-39.
8. Зильбер А.П. Этюды критической медицины [Текст] / А.П. Зильбер .- Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1995 .- Т.1 .- 359с.

9. Зильбер А.П. Этюды критической медицины [Текст] : респираторная медицина / А.П. Зильбер . – Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1996 .- Т.1 .- 487с.
10. Карли Ф. Метаболический ответ на острый стресс [Текст] / Ф. Карли // Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии: сб. научн. тр / Архангельск, 1996 .- С.31-33.
11. Клиническая нейрофизиология [Текст]: руководство для врачей / Под ред. Н.А. Белякова .- СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2005 .- 63с.
12. Костюченко А.Л. Принципы интенсивной терапии тяжелых органических дисфункций и последовательно развивающейся органической несостоятельности [Текст] / А.Л.Костюченко // Состояние и перспективы развития анестезиологии и реаниматологии: материалы науч.-практ. конф. / Terra med. .- 1996 .- Спец. Выпуск .- С.43-48.
13. Михайлов С.С. Дыхательные мышцы [Текст] / С.С. Михайлов // Большая медицинская энциклопедия / Главн. ред. Б.П. Петровский .- Изд. 3-е .- В 30-ти томах .- М.: Сов. энциклопедия, 1977 .- Т.7 .- С.1569.
14. Невропатии [Текст]: руководство для врачей / Под ред. Н.М. Жулева .- СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2005 .- 416с.
15. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний [Текст] / Г.А. Рябов .- М.: Медицина, 1988 .- 287с.
16. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний [Текст] / Г.А. Рябов .- М.: Медицина, 1994 .- 368с.
17. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний [Текст] / Б.М. Гехт, Л.Ф. Касаткина, М.И. Самойлов, А.Г. Санадзе .- Таганрог: Издательство ТРТУ, 1997 .- 370с.: 81 илл.
18. A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients [Text] / D.A. Ramsay, D.W. Zochodne, D.M. Robertson, S. Nag, S.K. Ludwin // J. Neuropathol. Exp. Neurol. .- 1993 .- №52 .- P.387-398.

19. Ackerman M. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis and Nutritional Support [Text] / M. Ackerman, N. Evans, E. Ecklund // Crit. Care Nurs. Clin. of North Am. - 1994. - Vol 6 .- P.321 - 340.
20. Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients [Text] / P. Hanson, A. Dive, J.M. Brucher, M. Bisteau, M. Dangoisse, T. Deltombe // Muscle Nerve .- 1997 .- №20 .- P.1371-1380.
21. Acute myopathy after liver transplantation [Text] / J.V. Campellone, D. Lacomis, D.J. Kramer, A.C. Van Cott, M.J. Giuliani // Neurology .- 1998 .- №50 .- P.46-53.
22. Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects / D. Lacomis, M.J. Giuliani, A. Van Cott, D.J. Kramer // Ann. Neurol. .- 1996 .- №40 .- P.645- 654.
23. Acute necrotizing myopathy of intensive care: electrophysiological studies [Text] / D.W. Zochodne, D.A. Ramsay, V. Saly, S. Shelley, S. Moffatt // Muscle Nerve .- 1994 .- №17 .- P.285-292.
24. Acute quadriplegia and loss of muscle myosin in patients treated with nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids: mechanisms at the cellular and molecular levels [Text] / L. Larsson, X. Li, L. Edstrom, L.I. Eriksson, H. Zackrisson, C. Argentini et al. // Crit. Care Med. .- 2000 .- №28 .- P.34-45.
25. Acute quadriplegic myopathy with loss of thick (myosin) filaments following heart transplantation [Text] / M. Perea, M. Picon, O. Miro, J. Orus, E. Roig, J.M. Grau // J. Heart Lung Transplant .- 2001 .- №20 .- P.1136-1141.
26. Acute quadriplegic myopathy: a complication of treatment with steroids, nondepolarizing blocking agents, or both [Text] / M. Hirano, B.R. Ott, E.C. Raps, C. Minetti, L. Lennihan, N.P. Libbey et al. // Neurology .- 1992 .- №42 .- P.2082-2087.
27. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit [Text] / D.D. Tran, A.B. Groeneveld, J. van der Meulen, J.J.

- Nauta, R.J. Strack van Schijndel, L.G. Thijs // *Crit. Care Med.* .- 1990 .- №18 .- P.474-479.
28. Assessment of corticodiaphragmatic pathway and pulmonary function in acute ischemic stroke patients [Text] / E.M. Khedr, O. El Shinawy, T. Khedr, Y.A. Aziz Ali, E.M. Awad // *Eur. J. Neurol.* .- 2000 .- №7 .- P.323-330.
29. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock [Text] / D. Brealey, M. Brand, I. Hargreaves, S. Heales, J. Land, R. Smolenski, et al. // *Lancet* .- 2002 .- №360 .- P.219-223.
30. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MUSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies [Text] / W. Hoch, J. McConville, S. Helms et al. // *Nat. Med.* .- 2001 .- №7 .- P.365-368.
31. Bednarik J. Critical illness polyneuropathy, myopathy or polyneuropathy: future directions [Text] / J. Bednarik // *International journal of intensive care* .- 2005 .- №12 .- P.38-49.
32. Biffi W. Gut-derived mediators of multiple organ failure: platelet-activating factor and interleukin-6 [Text] / W. Biffi, E. Moore, F. Moore // *Br. J. Hosp. Med.*- 1995.- Vol.16, №5 .- P.134-138.
33. Bird S.J. Critical illness myopathy and polyneuropathy [Text] / S.J. Bird, M.M. Rich // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* .- 2002 .- №2 .- P.527-533.
34. Bird SJ. Myopathies and disorders of neuromuscular transmission [Text] / S.J. Bird // *Neuromuscular function and disease* / Editors W. Brown, C. Bolton, M. Aminoff .- Philadelphia: WB Saunders, 2002 .- 2160p.
35. Bischoff A. Gentamicin neurotoxicity (polyneuropathy – encephalopathy) [Text] / A. Bischoff, C. Meier, F. Roth // *Schweiz Med. Wochenschr* .- 1977 .- №107 .- P.3-8.
36. Bolton C. The electrophysiologic investigation of respiratory paralysis in critically ill patients [Text] / C. Bolton, J. Brown, W. Sibbald // *Neurology* .- 1983 .- №33 .- P.186.

37. Bolton C.F. Acute quadriplegic myopathy (AQM), sepsis and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [Text] / C.F. Bolton, D.A. Ramsay, F. Rutledge // *Neurology* . 1998 .- №50 .- P.242-243.
38. Bolton C.F. Clinical neurophysiology of the respiratory system [Text] / C.F. Bolton // *Muscle Nerve* .- 1993 .- №16 .- P.809-818.
39. Bolton C.F. Critical illness polyneuropathy [Text] / C.F. Bolton // *Neurological therapeutics* / Editor J.H. Noseworthy .- London: Martin Dunitz, 2003 .- 3508p.
40. Bolton C.F. Critical illness polyneuropathy [Text] / C.F. Bolton // *Peripheral nerve disorders II* / Editors P.K. Thomas, A. Asbury .- Oxford: Butterworth-Heinemann, 1995 .- 316p.
41. Bolton C.F. Electrophysiologic studies of critically ill patients [Text] / C.F. Bolton // *Muscle Nerve* .- 1987 .- №10 .- P.129-135.
42. Bolton C.F. Evidence of neuromuscular dysfunction in the early stages of the systemic inflammatory response syndrome [Text] / C.F. Bolton // *Intensive Care Med.* .- 2000 .- №26 .- P.1179-1180.
43. Bolton C.F. Muscle weakness and difficulty in weaning from the ventilator in the critical care unit [Text] / C.F. Bolton // *Chest* .- 1994 .- №106 .- P.1-2.
44. Bolton C.F. Neurological changes during severe sepsis [Text] / C.F. Bolton, G.B. Young, D.W. Zochodne // *Curr. Topics Intensive Care* .- 1994 .- №1 .- P.759-773.
45. Bolton C.F. Neurological complications of renal disease [Text] / C.F. Bolton, G.B. Young .- Boston: Butterworths, 1990 .- 79p.
46. Bolton C.F. Neuromuscular manifestations of critical illness [Text] / C.F. Bolton // *Muscle Nerve* .- 2005 .- №32 .- P.140-163.
47. Bolton C.F. Sepsis and septic shock: central and peripheral nervous systems [Text] / C.F. Bolton, G.B. Young // Editors W.J. Sibbald, C.L. Sprung .- Fullerton: Society of Critical Care Medicine, 1986 .- P.157-171.

48. Bolton C.F. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations [Text] / C.F. Bolton // Crit. Care Med. .- 1996 .- №24 .- P.1408-1416.
49. Bolton C.F. The changing concepts of Guillain–Barre' syndrome [Text] / C.F. Bolton // N. Engl. J. Med. .- 1995 .- №333 .- P.1415-1417.
50. Bolton C.F. The neurological complications of sepsis [Text] / C.F. Bolton, G.B. Young, D.W. Zochodne // Ann. Neurol. .- 1993 .- №33 .- P.94-100.
51. Bolton C.F. The neurological consultation and neurological syndromes in the intensive care unit. Neurology [Text] / C.F. Bolton, G.B. Young // Ballieres Clin. Neurol. .- 1996 .- №5 .-P.447-475.
52. Bolton CF. Neuromuscular complications of sepsis [Text] / C.F. Bolton // Intensive Care Med. .- 1993 .- №19 .- P.S58 -S63.
53. Bone R. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis [Text] / R. Bone // JAMA .- 1992 .- №18 .- P.1503-1510.
54. Bone R. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response: what we do and do not know about cytokine regulation [Text] / R. Bone // Critical Care Med. .- 1996 .- №24 .- P.163-172.
55. Bone R. Toward an Epidemiology and Natiral History of SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome ) [Text] / R. Bone // JAMA .- 1999 .- №268 .- P.3452-3455.
56. Bone R.C. Sepsis: A New hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process [Text] / R.C. Bone, C.J.Grodzin, R.A.Balk // Chest .- 1997 .-№1 .- P.235-243.
57. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [Text] / R.C. Bone // Ann. Intern. Med. .- 1996 .- №125 .- P.680-687.
58. Cachectin/TNF or IL-1 alpha induces cachexia with redistribution of body proteins [Text] / Y. Fong, L.L. Moldawer, M. Marano, H. Wei, A. Barber, K. Manogue et al. // Am. J. Physiol. .- 1989 .- №256 .- P.R659-R665.

59. Cachectin/tumor necrosis factor mediates human muscle denervation: topical <sup>31</sup>P spectroscopy studies [Text] / K.J. Tracey, S.F. Lowry, B. Beutler et al. // *Magn. Reson. Med.* .- 1988 .- №7 .- P.373-383.
60. Complete ophthalmoplegia as a complication of acute corticosteroid- and pancuronium-associated myopathy [Text] / L.D. Sitwell, B.G. Weinschenker, V. Monpetit, D. Reid // *Neurology* .- 1991 .- №41 .- P.921-922.
61. Constitutive activation of MAPK cascade in acute quadriplegic myopathy [Text] / S. Di Giovanni, A. Molon, A. Broccolini, G. Melcon, M. Mirabella, E.P. Hoffman, et al. // *Ann. Neurol.* .- 2004 .- №55 .- P.195-206.
62. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy [Text] / D. Mesotten, J.V. Swinnen, F. Vanderhoydonc, P.J. Wouters, G. Van den Berghe // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* .- 2004 .- №89 .- P.219-226.
63. Couturier J.C. Polynévrites compliquant des séjours prolongés en réanimation: à propos de 11 cas d'étiologie encore inconnue [Text] / J.C. Couturier, D. Robert, P. Monier. *Yon Med.* .- 1984 .- №252 .- P.247-249.
64. Critical illness myopathy and neuropathy [Text] / N. Latronico, F. Fenzi, D. Recupero, B. Guarneri, G. Tomelleri, P. Tonin et al. // *Lancet* .- 1996 .- №347 .- P.1579-1582.
65. Critical illness neuropathy in pediatric intensive care patients [Text] / B. Petersen, C. Schneider, H.M. Strassburg, L. Schrod // *Pediatr. Neurol.* .- 1999 .- №21 .- P.749-753.
66. Critical illness polyneuromyopathy after artificial respiration [Text] / A.A. Op de Coul, G.A. Verheul, A.C. Leyten, R.L. Schellens, J.L. Teepen // *Clin. Neurol. Neurosurg.* .- 1991 .- №93 .- P.27-33.
67. Critical illness polyneuropathy and myopathy (CIPNM): evidence for local immune activation by cytokine-expression in the muscle tissue [Text] / M.A. De Letter, P.A. van Doorn, H.F. Savelkoul, J.D. Laman, P.I. Schmitz, A.A. Op de Coul, et al. // *J. Neuroimmunol.* .- 2000 .- №106 .- P.206-213.

68. Critical illness polyneuropathy following severe hyperpyrexia [Text] / P.T. Wilmschurst, D.F. Treacher, P.L. Lantos, C.M. Wiles // QJM .- 1995 .- №88 .- P.351-355.
69. Critical illness polyneuropathy in a 2-year-old girl with hemorrhagic shock encephalopathy syndrome [Text] / C.Y. Tsao, W.D. Lo, J.R. Mendell, R.J. Batley // J. Child Neurol. .- 1995 .- №10 .- P.486-488.
70. Critical illness polyneuropathy in adolescence [Text] / M.M. Dimachkie, S.G. Austin, J.M. Slopis, F.J. Vriesendorp // J. Child Neurol. .- 1995 .- №10 .- P.409-411.
71. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator [Text] / F.S. Leijten, A.W. De Weerd, D.C. Poortvliet, V.A. De Ridder, C. Ulrich, J.E. Harink-De Weerd // Intensive Care Med. .- 1996 .- №22 .- P.856-861.
72. Critical illness polyneuropathy. A 2-year follow-up study in 19 severe cases [Text] // M. De Seze, H. Petit, L. Wiart, J.P. Cardinaud, E. Gaujard, P.A. Joseph, et al. // Eur. Neurol. .- 2000 .- №43 .- P.61-69.
73. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure [Text] / D.W. Zochodne, C.F. Bolton, G.A. Wells, J.J. Gilbert, A.F. Hahn, J.D. Brown et al. // Brain .- 1987 .- №110 .- P.819-841.
74. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study [Text] / A. Druschky, M. Herkert, M. Radespiel-Troger, K. Druschky, E. Hund, C.M. Becker, et al. // Intensive Care Med. .- 2001 .- №27 .- P.686-693.
75. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure / E.F. Hund, W. Fogel, D. Krieger, M. DeGeorgia, W. Hacke // Crit. Care Med. 1996 .- №24 .- P.1328-1333.
76. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients [Text] / J. Garnacho-Montero, J. Madrazo-Osuna, J.L. Garcia-Garmendia, C. Ortiz-Leyba, F.J. Jimenez-Jimenez, A.

- Barrero-Almodovar et al. // *Intensive Care Med.* .- 2001 .- №27 .- P.1288-1296.
77. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barre' syndrome [Text] / C.F. Bolton, D.A. Laverty, J.D. Brown, N.J. Witt, A.F. Hahn, W.J. Sibbald // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* .- 1986 .- №49 .- P.563-573.
78. Danon M.J. Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment [Text] / M.J. Danon, S. Carpenter // *Muscle Nerve* .- 1991 .- №14 .- P.1131-1139.
79. De Letter M.A. Critical illness polyneuropathy and myopathy; a neuromuscular disorder encountered in the intensive care unit [Text] / M.A. De Letter // Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 2001 .- 108p.
80. De Troyer A. Function of the respiratory muscles in acute hemiplegia [Text] / A. De Troyer, D.B. Zegers // *Thirion Am. Rev. Respir. Dis.* .- 1981 .- №123 .- P.631-632.
81. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [Text] / American College of Chest Physicians, Society of Critical Care Medicine Consensus Conference // *Chest* .- 1992 .- Vol.101 .- P.1644-1655.
82. Diagnostic difficulties in myasthenia gravis [Text] / J. Maher, F. Grand'Maison, M.W. Nicolle, M.J. Strong, C.F. Bolton // *Muscle Nerve* .- 1998 .- №21 .- P.577-583.
83. Diaphragmatic denervation in intensive care unit patients [Text] / H.W. Sander, P.B. Saadeh, N. Chandswang, D. Greenbaum, S. Chokroverty // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* .- 1999 .- №39 .- P.3-5.
84. Diaphragmatic dysfunction after open heart surgery: treatment with a rocking bed [Text] / A.G. Abd, N.M. Braun, M.I. Baskin, M.M. O'Sullivan, D.A. Alkatis // *Ann. Intern. Med.* .- 1989 .- №111 .- P.881-886.

85. Diaphragmatic movement in hemiplegic patients measured by ultrasonography [Text] / E. Cohen, A. Mier, P. Heywood, K. Murphy, J. Boulton, A. Guz // *Thorax* .- 1994 .- №49 .- P.890-895.
86. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy [Text] / M.M. Rich, S.J. Bird, E.C. Raps, L.F. McCluskey, J.W. Teener // *Muscle Nerve* .- 1997 .- №20 .- P.665- 673.
87. Diseases of the peripheral nervous system [Text] / C. Bolton, R. Chen, E. Wijidicks, U. Zifko // *Neurology of breathing* .- Philadelphia: Butterworth-Heinemann (Elsevier), 2004 .- 304p.
88. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis [Text] / A. Tennila, T. Salmi, V. Pettila, R.O. Roine, T. Varpula, O. Takkunen // *Intensive Care Med.* .- 2000 .- №26 .- P.1360-1363.
89. Economic impact of prolonged motor weakness complicating neuromuscular blockade in the intensive care unit [Text] / M.I. Rudis, B.J. Guslits, E.L. Peterson, S.J. Hathaway, E. Angus, S. Beis, B.J. Zarowitz // *Crit. Care Med.* .- 1996 .-№24 .- P.1749-1756.
90. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients [Text] / J. Garnacho-Montero, R. Amaya-Villar, J.L. Garcia-Garmendia, J. Madrazo-Osuna, C. Ortiz-Leyba // *Crit. Care Med.* .- 2005 .- Vol.33,№2 .- P.349-354.
91. Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis [Text] / M. Mohr, L. Englisch, A. Roth, H. Burchardi, S. Zielmann // *Intensive Care Med.* .- 1997 .- №23 .- P.1144-1149.
92. Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders [Text] / F. Fenzi, N. Latronico, N. Refatti, N. Rizzuto // *Acta Neuropathol. (Berl)* .- 2003 .- №106 .- P.75-82.

93. Erbsloh F. Polyneuritic pathological conditions in internal medicine [Text] / F. Erbsloh // *Munch. Med. Wochenschr.* .- 1955 .- №97 .- P.753-756.
94. Evidence-Based Guidelines for Weaning and Discontinuing Ventilatory Support [Text] / N.R. MacIntyre et al. // *Chest* .- 2001 .- №120 .- P.375S-395S.
95. Faragher M.W. Critical care myopathy: an electrophysiological and histological study [Text] / M.W. Faragher, B.J. Day, X. Dennett // *Muscle Nerve* .- 1996 .- №19 .- P.516-518.
96. Glucocorticoid excess induces preferential depletion of myosin in denervated skeletal muscle fibers [Text] / G. Rouleau, G. Karpati, S. Carpenter, M. Soza, S. Prescott, P. Holland // *Muscle Nerve* .- 1987 .- №10 .- P.428-438.
97. Gooch J.L. Prolonged paralysis after neuromuscular blockade [Text] / J.L. Gooch // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* .- 1995 .- №33 .- P.419-426.
98. Grand'Maison F. Methods of testing neuromuscular transmission in the intensive care unit [Text] / F. Grand'Maison // *Can. J. Neurol. Sci.* .- 1998 .- №25.- P.S36-S39.
99. Grimble R.F. Interactions between nutrients, pro-inflammatory cytokines and inflammation [Text] / Grimble R.F. // *Clin. Sci.* .- 1996 .- №91 .- P.121-130.
100. Henderson B. Peripheral polyneuropathy among patients with burns [Text] / B. Henderson, G.H. Koepke, I. Feller // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* .- 1971 .- №52 .- P.149-151.
101. Histological investigations of muscle atrophy and end plates in two critically ill patients with generalized weakness [Text] / J.H. Wokke, F.G. Jennekens, C.J. van den Oord, H. Veldman, J. van Gijn // *J. Neurol. Sci.* .- 1988 .- №88 .- P.95-106.
102. Hoke A. Acute quadriplegic myopathy unrelated to steroids or paralyzing agents: quantitative EMG studies [Text] / A. Hoke, N.B. Rewcastle, D.W. Zochodne // *Can. J. Neurol. Sci.* .- 1999 .- №26 .- P.325-329.
103. Hund E. Myopathy in critically ill patients [Text] / E. Hund // *Crit. Care Med.* .- 1999 .- №27 .- P.2544-2547.

104. Hund E. Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy [Text] / E. Hund // *J. Neurol.* .- 2001 .- №248 .- P.929-934.
105. Impairment of central motor conduction to the diaphragm in stroke [Text] / T. Similowski, M. Catala, G. Rancurel, J.P. Derenne // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* .- 1996 .- №154 .- P.436-441.
106. Intensive insulin therapy in the critically ill patients [Text] / G. van den Berghe, P. Wouters, F. Weekers, C. Verwaest, F. Bruyninckx, M. Schetz et al. // *N. Engl. J. Med.* .- 2001 .- №345 .- P.1359-1367.
107. Ischemic monomelic neuropathy [Text] / A.J. Wilbourn, A.J. Furlan, W. Hulley, W. Ruschhaupt // *Neurology* .- 1983 .- №33 .- P.447-451.
108. Karpati G. Experimental core-like lesions and nemaline rods. A correlative morphological and physiological study [Text] / G. Karpati, S. Carpenter, A.A. Eisen // *Arch. Neurol.* .- 1972 .- №27 .- P.237-251.
109. Kelly B.J. Prevalence and severity of neurologic dysfunction in critically ill patients. Influence on need for continued mechanical ventilation [Text] / Kelly B.J., Matthay M.A. // *Chest* .- 1993 .- №104 .- P.1818-1824.
110. Lacomis D. Acute myopathy and neuropathy in status asthmaticus: case report and literature review [Text] / D. Lacomis, T.W. Smith, D.A. Chad // *Muscle Nerve* .- 1993 .- №16 .- P.84-90.
111. Lacomis D. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients [Text] / D. Lacomis, J.T. Petrella, M.J. Giuliani // *Muscle Nerve* .- 1998 .- №21 .- P.610-617.
112. Lacomis D. Critical illness myopathy [Text] / D. Lacomis, D.W. Zochodne, S.J. Bird // *Muscle Nerve* .- 2000 .- №23 .- P.1785-1788.
113. Lacomis D. Critical illness myopathy [Text] / Lacomis D. // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2002 .- №4 .- P.403-408.
114. Laghi F. Disorders of the respiratory muscles [Text] / F. Laghi, M.J. Tobin // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* .- 2003 .- №168 .- P.10-48.

115. Lambert-Eaton myasthenic syndrome presenting with severe respiratory failure [Text] / M.W. Nicolle, D.J. Stewart, H. Remtulla, R. Chen, C.F. Bolton // *Muscle Nerve* .- 1996 .- №19 .- P.1328-1333.
116. Le Gall J.R. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study [Text] / J.R. Le Gall, S. Lemeshow, F. Saulnier // *JAMA* .- 1993 .- №270 .- P.2957-2963.
117. Leijten F.S. Critical illness polyneuropathy: a longitudinal study [Text] / F.S. Leijten .- Leiden: Rijksuniversiteit te Leiden, 1996 .- 138p.
118. Leijten F.S. Critical illness polyneuropathy. A review of the literature, definition and pathophysiology [Text] F.S. Leijten, A.W. de Weerd // *Clin. Neurol. Neurosurg.* .- 1994 .- №96 .- P.10-19.
119. Lemaire F. Difficult weaning [Text] / F. Lemaire // *Intensive Care Med.* .- 1993 .- №19 .- P.S69-S73.
120. Loss and renewal of thick myofilaments in glucocorticoid-treated rat soleus after denervation and reinnervation [Text] / R. Massa, S. Carpenter, P. Holland, G. Karpati // *Muscle Nerve* .- 1992 .- №15 .- P.1290-1298.
121. Loss of electrical excitability in an animal model of acute quadriplegic myopathy [Text] / M.M. Rich, M.J. Pinter, S.D. Kraner, R.L. Barchi // *Ann. Neurol.* .- 1998 .- №43 .- P.171-179.
122. Low P.A. Nerve microenvironment in diabetic neuropathy [Text] / P.A. Low, R.R. Tuck, M. Takeuchi // *Diabetic neuropathy* / Editors P.J. Dyck, P.K. Thomas, A.K. Asbury .- Philadelphia: WB Saunders, 1987 .- 322p.
123. Lycklama J. Critical illness polyneuropathy [Text] / J. Lycklama, A. Nijeholt, J. Troost // *Neuropathies: handbook of clinical neurology* / Editors W.B. Matthews, P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans, P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans .- New York: Elsevier Science, 1987 .- 668p.
124. MacFarlane I.A. Severe myopathy after status asthmaticus [Text] / I.A. MacFarlane, F.D. Rosenthal // *Lancet* .- 1977 .- №ii .- P.615.

125. Magistris MR. Critical illness neuropathies [Text] / M.R. Magistris // Rev. Neurol. (Paris) .- 2002 .- №158 .- P.293-299.
126. Manthous CA. Summarizing the logistics of liberation from mechanical ventilation: the pathogenesis of respiratory failure [Text] / C.A. Manthous // Respir. Care Clin. N. Am. .- 2000 .- №6 .- P.195-212, P.463-468
127. Mertens H.G. Disseminated neuropathy following coma. On the differentiation of so-called toxic polyneuropathy [Text] / H.G. Mertens // Nervenarzt. .- 1961 .- №32 .- P.71-79.
128. Metabolic changes in human muscle denervation: topical  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy studies [Text] / D.W. Zochodne, R.T. Thompson, A.A. Driedger, M.J. Strong, D. Gravelle, C.F. Bolton // Magn. Reson. Med. .- 1988 .- №7 .- P.373-383.
129. Milner-Brown H.S. Muscle membrane excitation and impulse propagation velocity are reduced during muscle fatigue [Text] / H.S. Milner-Brown, R.G. Miller // Muscle Nerve .- 1986 .- №9 .- P.367-374.
130. Modes of mechanical ventilation and weaning: a national survey of Spanish hospitals; the Spanish Lung Failure Collaborative Group [Text] / A. Esteban, I. Alia, J. Ibanez, et al. // Chest .- 1994 .- №106 .- P.1188-1193.
131. Motor cortical representation of the diaphragm in man [Text] / D. Maskill, K. Murphy, A. Mier, M. Owen, A. Guz // J. Physiol. .- 1991 .- №443 .- P.105-121.
132. Motor neuron disease presenting as acute respiratory failure: electrophysiological studies [Text] / R. Chen, F. Grand'Maison, J.D. Brown, C.F. Bolton // Muscle Nerve .- 1997 .- №20 .- P.517-519.
133. Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy [Text] / M.M. Rich, J.W. Teener, E.C. Raps, D.L. Schotland, S.J. Bird // Neurology .- 1996 .- №46 .- P.731-736.
134. Myopathy and prolonged neuromuscular blockade after lung transplant [Text] / S.H. Subramony, D.E. Carpenter, S. Raju, M. Pride, O.B. Evans // Crit. Care Med. .- 1991 .- №19 .- P.1580-1582.

135. Myopathy in critical illness [Text] / D.W. Zochodne, C.F. Bolton, R.T. Thompson, A.A. Driedger, A.F. Hahn, J.J. Gilbert // *Muscle Nerve* .- 1986 .- №9 .- P.652.
136. Myopathy in severe asthma [Text] / J.A. Douglass, D.V. Tuxen, M. Horne, C.D. Scheinkestel, M. Weinmann, D. Czarny, et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* .- 1992 .- №146 .- P.517-519.
137. Necrotizing myopathy in critically-ill patients [Text] / T.R. Helliwell, J.H. Coakley, A.J. Wagenmakers, R.D. Griffiths, I.T. Campbell, C.J. Green et al // *J. Pathol.* .- 1991 .- №164 .- P.307-314.
138. Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency [Text] / A.R. Spitzer, T. Giancarlo, L. Maher, G. Awerbuch, A. Bowles // *Muscle Nerve* .- 1992 .- №15 .- P.682-686.
139. Neuromuscular complications in patients given Pavulon (pancuronium bromide) during artificial ventilation [Text] / A.A. Op de Coul, P.C. Lambregts, J. Koeman, M.J. van Puyenbroek, H.J. Ter Laak, A.A. Gabreels-Festen // *Clin. Neurol. Neurosurg.* .- 1985 .- №87 .- P.17-22.
140. Neuromuscular disorder in intensive care unit patients treated with pancuronium bromide. Occurrence in a cluster group of seven patients and two sporadic cases, with electrophysiologic and histologic examination [Text] / E. Giostra, M.R. Magistris, G. Pizzolato, J. Cox, J.C. Chevrolat // *Chest* .- 1994 .- №106 .- P.210-220.
141. Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator [Text] / J. Maher, F. Rutledge, H. Remtulla, A. Parkes, L. Bernardi, C.F. Bolton // *Intensive Care Med.* .- 1995 .- №21 .- P.737-743.
142. Neuromyopathies secondaires en reanimation [Text] / P. Dussoix, J.C. Chevrolat, J. Cox, G. Pizzolato, M.R. Magistris // *Reanim. Urg.* .- 1993 .- №2 .- P.247.

143. NHLBI Workshop summary. Respiratory muscle fatigue. Report of the Respiratory Muscle Fatigue Workshop Group [Text] // *Am. Rev. Respir. Dis.* .- 1990 .- №142 .- P.474-480.
144. Osler W. The principles and practice of medicine [Text] / W. Osler -. New York: D. Appleton, 1892 .- 2nd ed. .-122p.
145. Pancuronium-induced prolonged neuromuscular blockade [Text] / A. Rossiter, P.F. Souney, S. McGowan, P. Carvajal // *Crit. Care Med.* .- 1991 .- №19 .- P.1583-1587.
146. Pappone P.A. Voltage-clamp experiments in normal and denervated mammalian skeletal muscle fibres [Text] / P.A. Pappone // *J. Physiol.* .- 1980 .- №306 .- P.377-410.
147. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study [Text] / B. De Jonghe, T. Sharshar, J.P. Lefaucheur, F.J. Authier, I. Durand-Zaleski, M. Boussarsar, et al. // *JAMA* .- 2002 .- №288 .- P.2859-2867.
148. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure [Text] / N.J. Witt, D.W. Zochodne, C.F. Bolton, F. Grand'Maison, G. Wells, G.B. Young et al. // *Chest* .- 1991 .- №99 .- P.176-184.
149. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness [Text] / S.N. Fletcher, D.D. Kennedy, I.R. Ghosh, V.P. Misra, K. Kiff, J.H. Coakley et al. // *Crit. Care Med.* .- 2003 .- №31 .- P.1012-1016.
150. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium [Text] / V. Segredo, J.E. Caldwell, M.A. Matthay, M.L. Sharma, L.D. Gruenke, R.D. Miller // *N. Engl. J. Med.* .- 1992 .- №327 P.524-528.
151. Polyneuropathies during prolonged stays in resuscitation [Text] / M. Barat, B. Brochet, C. Vital, J.M. Mazaux, L. Arne // *Rev. Neurol. (Paris)* .- 1987 .- №143 .- P.823-831.

152. Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation [Text] / K. Berek, J. Margreiter, J. Willeit, A. Berek, E. Schmutzhard, N.J. Mutz // Intensive Care Med. .- 1996 .- №22 .- P.849-855.
153. Polyneuropathy in critically ill patients [Text] / C.F. Bolton, J.J. Gilbert, A.F. Hahn, W.J. Sibbald // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry .- 1984 .- №47 .- P.1223-1231.
154. Preliminary observations on the neuromuscular abnormalities in patients with organ failure and sepsis [Text] / J.H. Coakley, K. Nagendran, M. Honavar, C.J. Hinds // Intensive Care Med. .- 1993 .- №19 .- P.323-328.
155. Prolonged neuromuscular blockade after long-term infusion of vecuronium bromide in the intensive care unit [Text] / B.L. Partridge, J.H. Abrams, C. Bazemore, R. Rubin // Crit. Care Med. -. 1990 .- №18 .- P.1177-1179.
156. Prolonged paralysis after treatment with neuromuscular junction blocking agents [Text] / J.L. Gooch, M.R. Suchyta, J.M. Balbierz, J.H. Petajan, T.P. Clemmer // Crit. Care Med. .- 1991 .- №19 .- P.1125-1131.
157. Prolonged paralysis due to nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids [Text] / R.J. Barohn, C.E. Jackson, S.J. Rogers, L.W. Ridings, A.L. McVey // Muscle Nerve .- 1994 .- №17 .- P.647-654.
158. Prolonged respiratory insufficiency due to acute motor neuropathy: a new syndrome [Text] / R.I. Roelofs, F. Cerra, N. Bielka et al. // Neurology .- 1983 .- №33 .- P.240.
159. Prolonged weakness after long-term infusion of vecuronium bromide [Text] / Y. Kupfer, T. Namba, E. Kaldawi, S. Tessler // Ann. Intern. Med. .- 1992 .- №117 .- P.484-486.
160. Rangel-Fausto M. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [Text] / M. Rangel-Fausto, D. Pittet, M. Gostigan // JAMA .- 1995 .- №273 .- P.117-123.

161. Rapidly evolving myopathy with myosin-deficient muscle fibers [Text] / M.T. Al-Lozi, A. Pestronk, W.C. Yee, N. Flaris, J. Cooper // *Ann. Neurol.* .- 1994 .- №35 .- P.273-279.
162. Respiratory electrophysiological studies in Guillain–Barre’ syndrome [Text] / U. Zifko, R. Chen, H. Remtulla, A.F. Hahn, W. Koopman, C.F. Bolton // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* .- 1996 .- №60 .- P.191-194.
163. Reversible generalized paresis following hypotension: a new neurological entity [Text] / M.H. Rivner, S. Kim, M. Greenberg, T.R. Swift // *Neurology* .- 1983 .- №33 .- P.164-165.
164. Revhaug A. Acute catabolic states [Text] / A. Revhaug .- Berlin: Springer Verlag, 1996 .- 299p.
165. Rich M.M. Altered gene expression in steroid-treated denervated muscle [Text] / M.M. Rich, S.D. Kraner, R.L. Barchi // *Neurobiol. Dis.* .- 1999 .- №6 .- P.515-522.
166. Rich M.M. Sodium channel inactivation in an animal model of acute quadriplegic myopathy [Text] / M.M. Rich, M.J. Pinter // *Ann. Neurol.* .- 2001.- №50 .- P.26-33.
167. Riedemann N.C. Novel strategies for the treatment of sepsis [Text] / N.C. Riedemann, R.F. Guo, P.A. Ward // *Nat. Med.* .- 2003 .- №9 .- P.517-524.
168. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients [Text] / M.A. De Letter, P.I. Schmitz, L.H. Visser, F.A. Verheul, R.L. Schellens, D.A. Op de Coul, et al. // *Crit. Care Med.* .- 2001 .- №29 .- P.2281-2286.
169. Rixen D. “Sepsis/SIRS”, physiologic classification, severity stratification, relation to cytokine elaboration and outcome prediction in posttrauma critical illness [Text] / D. Rixen, J.H. Siegel, H.P. Friedman // *Journal of Trauma* .- 1996 .- Vol.41, №4 .- P.581-598.
170. Roberts P.R. Nutrition in the head-injured patients [Text] / P.R. Roberts // *New Horiz.* .- 1995 .- №1 3 .- P.506-517.

171. Ropper A.H. Guillain–Barre' syndrome [Text] / A.H. Ropper, E.F. Wijdicks, B.T. Truax .- Philadelphia: FA Davis, 1991 .- 369p.
172. Sander H.W. Quadriplegic areflexic ICU illness: selective thick filament loss and normal nerve histology [Text] / H.W. Sander, M. Golden, M.J. Danon // *Muscle Nerve* .- 2002 .- №26 .- P.499-505.
173. Secor V.H. Multiple organ dysfunction & failure [Text]: pathophysiology and clinical implications.. / V.H. Secor .- St. Louis: Mosby, 1996 .- 2nd ed. .- 457p.
174. Septic shock: pathogenesis [Text] / M.P. Glauser, G. Zanetti, J.D. Baumgartner, J. Cohen // *Lancet* .- 1991 .- №338 .- P.732-736.
175. Serine-1321-independent regulation of the mu 1 adult skeletal muscle Na channel by protein kinase C [Text] / S. Bendahhou, T.R. Cummins, J.F. Potts, J. Tong, W.S. Agnew // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* .- 1995 .- №92 .- P.12003-12007.
176. Sher J.H. Acute myopathy with selective lysis of myosin filaments [Text] / J.H. Sher, S.A. Shafiq, H.S. Schutta // *Neurology* .- 1979 .- №29 .- P.100-106.
177. Sheth R.D. Neuromuscular complications of sepsis in children [Text] / R.D. Sheth, C.F. Bolton // *J. Child. Neurol.* .- 1995 .- №10 .- P.346-352.
178. Showalter C.J. Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis [Text] / C.J. Showalter, A.G. Engel // *Muscle Nerve* .- 1997 №20 .- P.316-322.
179. Single-fiber electromyography, nerve conduction studies, and conventional electromyography in patients with critical-illness polyneuropathy: evidence for a lesion of terminal motor axons [Text] / J. Schwarz, J. Planck, J. Briegel, A. Straube // *Muscle Nerve* .-1997 .- №20 .- P.696-701.
180. Systemic inflammatory response syndrome treatment by powdered sorbent pheresis: the BioLogic-Detoxification Plasma Filtration System [Text] / H. Levy, S.R. Ash, W. Knab, J. Steczko, D.J. Carr, D.E. Blake // *Asaio J.* .- 1998 .- №44 .- P.M659-M665.

181. Tan M.J. Focal neuropathy in children with critical illness [Text] / M.J. Tan, R. Kandler, P.S. Baxter // *Neuropediatrics* .- 2003 .- №34 .- P.149-151.
182. Taylor D.E. Oxidative metabolism in sepsis and sepsis syndrome [Text] / D.E. Taylor, C.A. Piantadosi // *Journal of Critical Care* .- 1995 .- Vol.10, №3 .- P.122-135.
183. The clinical spectrum of critical illness polyneuropathy [Text] / E.F. Wijdicks, W.J. Litchy, B.A. Harrison, D.R. Gracey // *Mayo Clin. Proc.* .- 1994 .- №69 .- P.955-959.
184. The effects of sepsis and muscle function: an electrophysiologic and P-31 NMR study [Text] / D.W. Zochodne, C.F. Bolton, D.A. Lavery, R.T. Thompson, A.A. Driedger // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* .- 1987 .- №66 .- P.S115-S1165.
185. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy [Text] / G.B. Young, C.F. Bolton, Y.M. Archibald, T.W. Austin, G.A. Wells // *J. Clin. Neurophysiol.* .- 1992 .- №9 .- P.145-152.
186. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation [Text] / F.S. Leijten, J.E. Harinck-de Weerd, D.C. Poortvliet, A.W. de Weerd // *JAMA* .- 1995 .- №274 .- P.1221-1225.
187. Tobin M.J. Discontinuation of mechanical ventilation [Text] / M.J. Tobin, C.G. Alex // *Principles and practice of mechanical ventilation* / Editor M.J. Tobin .- New York: McGraw-Hill, 1994 .- 1328p.
188. Trojaborg W. Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy – a reappraisal [Text] / W. Trojaborg, L.H. Weimer, A.P. Hays // *Clin. Neurophysiol.* .- 2001 .- №112 .- P.1586-1593.
189. van der Schaaf M. Critical illness polyneuropathy: a summary of the literature on rehabilitation outcome [Text] / M. van der Schaaf, A. Beelen, I.J. de Groot // *Disabil. Rehabil.* .- 2000 .- №22 .- P.808-810.
190. van Mook W.N. Critical illness polyneuropathy [Text] / W.N. van Mook, R.P. Hulsewe-Evers // *Curr. Opin. Crit. Care* .- 2002 .- №8 .- P.302-310.

191. Vecuronium-associated axonal motor neuropathy: a variant of critical illness polyneuropathy? [Text] / T.J. Geller, K. Kaiboriboon, G.A. Fenton, G.R. // Hayat. Neuromuscul. Disord. .- 2001 .- №11 .- P.579-582.
192. Voltage-dependent regulation of modal gating in the rat SkM1 sodium channel expressed in *Xenopus* oocytes [Text] / S. Ji, W. Sun, A.L. George Jr, R. Horn, R.L. Barchi // J. Gen Physiol. .- 1994 .- №104 .- P.625-643.
193. Weaning failure due to acute neuromuscular disease [Text] / E. Waldhausen, G. Keser, W.B. Schulz, P. Lippers // Crit. Care Med. .- 1989 .- №17 .- P.594-595.
194. Wernig A. Sprouting and regression of the nerve at the frog neuromuscular junction in normal conditions and after prolonged paralysis with curare [Text] / A. Wernig, M. Pecot-Dechavassine, H. Stover // J. Neurocytol. .- 1980 .- №9 .- P.278-303.
195. Wijdicks E.F. Failure of high dose intravenous immunoglobulins to alter the clinical course of critical illness polyneuropathy [Text] / E.F. Wijdicks, J.R. Fulgham // Muscle Nerve .- 1994 .- №17 .- P.1494-1495.
196. Wijdicks EF. Neurology of critical illness [Text] / E.F. Wijdicks .- Philadelphia: FA Davis, 1994 .- 360p.
197. Wilbourn AJ. Peripheral neuropathies associated with vascular diseases and the vasculitides [Text] / A.J. Wilbourn // Neuromuscular function and disease / Editors W.F. Brown, C.F. Bolton, M.J. Aminoff .- Philadelphia: WB Saunders, 2002 .- 2160p.
198. Zhang Y. Glycosylation influences voltage-dependent gating of cardiac and skeletal muscle sodium channels [Text] / Y. Zhang, H.A. Hartmann, J. Satin // J. Membr. Biol. 1999 .- №171 .- P.195-207.
199. Zifko U.A. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy [Text] / U.A. Zifko, H.T. Zipko, C.F. Bolton // J. Neurol. Sci. .- 1998 .- №159 .- P.186-193.

- 200.Zifko U.A. Electrophysiological respiratory studies in the critical care unit [Text] / U.A. Zifko // Can. J. Neurol. Sci. .- 1998 .- №25 P.S21-S26.
- 201.Zifko U.A. Long-term outcome of critical illness polyneuropathy [Text] / U.A. Zifko // Muscle Nerve .- 2000 .- №9,Suppl. .- P.S49-S52.
- 202.Zochodne D.W. Neuromuscular disorders in critical illness [Text] / D.W. Zochodne, C.F. Bolton // Baillieres Clin. Neurol. .- 1996 .- №5 .- P.645-671.