

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

РАХИМОВ

Ринат Таузихович

**ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ
РЕСПИРАТОРНОЙ ПОЛИНЕВРОМИОПАТИИ
У ПАЦИЕНТОВ НА ДЛИТЕЛЬНОЙ ИСКУССТВЕННОЙ
ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ**

3.1.12 – Анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Лейдерман Илья Наумович

Екатеринбург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. РЕСПИРАТОРНАЯ ПОЛИНЕВРОМИОПАТИЯ КАК ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ПОЛИНЕВРОМИОПАТИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ (Литературный обзор).....	11
1.1 Полиневромиопатия критических состояний (ПНМКС) и ПИТ-синдром.....	11
1.2 Электронейромиография (ЭНМГ) и изучение нервной проводимости.....	13
1.3 Натриевая каналопатия в патогенезе ПНМКС.....	15
1.4 Нарушения внутриклеточного метаболизма.....	15
1.5 Морфологическое и функциональное митохондриальное повреждение.....	18
1.6 Аутофагия при критических состояниях.....	19
1.7 Респираторная полиневромиопатия – важный компонент ПНМКС.....	21
1.8 Дисфункция диафрагмы при критическом состоянии.....	23
1.9 Роль синдрома белково-энергетической недостаточности в патогенезе респираторной полиневромиопатии.....	27
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 Дизайн исследования, клиническая характеристика больных и объем наблюдений	30
2.1.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование...	32
2.2 Характеристика методов обследования	33
2.2.1 Методика ЭНМГ группы респираторных нервов.....	34
2.2.2 Ультразвуковое исследование толщины диафрагмы.....	37
2.3 Методы интенсивной терапии и ранней реанимационной реабилитации.....	38

2.4 Методы статистического анализа	40
Глава 3. РЕСПИРАТОРНАЯ ПОЛИНЕВРОМИОПАТИЯ КАК КЛЮЧЕВАЯ ПРОБЛЕМА В ОТЛУЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ НА ДЛИТЕЛЬНОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ.....	42
3.1 Электронейромиография группы респираторных нервов у пациентов с респираторной полиневромиопатией.....	42
3.2 Данные ультразвукового сканирования диафрагмы и четырёхглавой мышцы бедра.....	47
3.2.1 Ультразвуковое исследование диафрагмы.....	47
3.2.2 Ультразвуковое исследование четырёхглавой мышцы бедра (квадрицепса).....	48
Глава 4. КЛЮЧЕВЫЕ МАРКЕРЫ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА, ЭНЕРГОПОТРЕБНОСТЬ В ПОКОЕ И ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕСПИРАТОРНОЙ ПОЛИНЕВРОМИОПАТИЕЙ.....	51
Глава 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСА МЕТОДОВ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ РЕАНИМАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕСПИРАТОРНОЙ ПОЛИНЕВРОМИОПАТИЕЙ.....	56
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	62
ВЫВОДЫ	68
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	70
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	71
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	72

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В последние годы внимание неврологов, нейрохирургов, реаниматологов привлекает новый симптомокомплекс PICS (Post Intensive Care Syndrome) (англ.) или ПИТ – синдром, синдром «После Интенсивной Терапии» (рус.) как совокупность соматических, неврологических и социально-психологических последствий пребывания в условиях ОРИТ [29]. Одним из наиболее тяжелых вариантов течения ПИТ–синдрома является так называемая полиневромиопатия критических состояний (ПНМКС). ПНМКС – это приобретенный вследствие критического состояния синдром нервно – мышечных нарушений по типу полинейропатии и/или миопатии, клинически проявляющийся общей мышечной слабостью и являющийся основной причиной затруднений в прекращении ИВЛ [14, 9]. Полинейропатия (Critical illness polyneuropathies или CIP) и миопатия (Critical illness myopathies, или CIM) критических состояний являются общими осложнениями критического состояния. Несколько синдромов мышечной слабости также объединены под термином «слабость, приобретенная в ОРИТ» (Intensive care unit-acquired weakness или ICUAW) [81]. Длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и мышечная иммобилизация, тяжелый сепсис и полиорганная дисфункция являются одними из основных факторов риска приобретенной в ОРИТ полиневромиопатии. Распространенность ПНМКС не только влияет на прогноз основного заболевания, но и несет угрозу развития вторичных осложнений (инфекция, эмболия и т.д.), удлинняет лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и реабилитацию, значительно повышает стоимость интенсивной терапии [48, 45].

В структуре ПНМКС, как важная проблема, выделяется респираторная полиневромиопатия (РН). Она определяет развитие дыхательной недостаточности и увеличение сроков перевода на спонтанное дыхание

пациента, находящегося на длительной ИВЛ. В 60% случаев ПНМКС наблюдается вовлечение в патологический процесс мышц и нервов респираторной группы [67, 20].

Особый интерес представляет тот факт, что затрудненность отлучения от ИВЛ нередко является первым признаком развития синдрома ПНМКС. Несомненно, состояние системы нейро-респираторного драйва, состояние всего комплекса нервно-мышечного аппарата дыхания важно для успешного отлучения от ИВЛ. С помощью нейрофизиологических методов 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 ПНМКС, вследствие поражения диафрагмальных нервов, удлиняет сроки отлучения от ИВЛ [63].

В условиях ОРИТ, особенно многопрофильных стационаров, недостаточное внимание уделяют эффективности нутритивной поддержки. Формальное проведение этой методики, без учета реальных потребностей реанимационного больного в энергосубстратах и белке, приводит к закономерному тяжелому истощению пациента, с развитием всего спектра последствий и проблем, напрямую связанных с питательной (белково-энергетической) недостаточностью. А именно: нозокомиальные инфекции дыхательных путей (трахеобронхит и пневмония), пролежни, уроинфекции, длительная ИВЛ и длительное пребывание в ОРИТ и стационаре [5]. Развитие и прогрессирование белково-энергетической недостаточности (БЭН) характерны для большинства пациентов ОРИТ, находящихся на длительной ИВЛ [12]. Распространенность недостаточности питания у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, достигает 40-70% [52].

Золотого стандарта для оценки метаболических потребностей и расстройств нутритивного статуса пациентов в критическом состоянии на длительной ИВЛ не существует, но необходимо учитывать, что все параметры, которые могут быть использованы у стабильных некритических пациентов, безусловно, имеют определенные ограничения у пациентов на длительной ИВЛ с проявлениями ПИТ-синдрома и ПНМКС [89].

Цель работы

Улучшить результаты лечения больных отделений реанимации и интенсивной терапии, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких, на основании дифференцированного подбора индивидуальной программы белково-энергетического обеспечения и методов реанимационной реабилитации.

Задачи исследования

1. Провести оценку нарушений функции нервно-мышечного аппарата внешнего дыхания с помощью электронейромиографии, ультразвукового исследования (УЗИ) диафрагмы и четырехглавой мышцы бедра у пациентов ОРИТ на длительной искусственной вентиляции легких с неоднократным неудачным отлучением от ИВЛ.

2. Определить особенности развития расстройств белково-энергетического обмена у пациентов с респираторной полиневромиопатией.

3. Разработать метод определения толерантности к реабилитационным нагрузкам у пациентов на длительной ИВЛ на основе метода непрямой калориметрии и динамического метаболического мониторинга.

4. Оценить клиническую эффективность сочетания персонализированного комплекса реабилитационных мероприятий и нутритивной поддержки у пациентов с РН.

Научная новизна работы

1. Впервые показано, что одной из основных причин неудачного отлучения пациента ОРИТ от ИВЛ является поражение нервно-мышечного аппарата внешнего дыхания с развитием респираторной полиневромиопатии, как компонента синдрома полиневромиопатии критических состояний.

2. Доказано, что метаболическим исходом критического состояния церебральной этиологии следует считать выраженный дефицит массы тела в первую очередь за счет потери мышечной массы в сочетании с умеренно сниженными показателями нутритивного статуса.

3. Выявлено, что РН у пациентов ОРИТ сопровождается повреждением висцеральной составляющей белкового пула, что проявляется существенно более низкими уровнями не только альбумина и трансферрина сыворотки крови, но и сывороточной холинэстеразы.

4. Впервые показано, что энергетическая цена вертикализации у пациентов с РН в среднем в 2,7 раза, а прикроватного велокинеза – в 4,4 раза выше по сравнению с пациентами без респираторной полиневромиопатии.

Практическая значимость

1. Электронейромиография (ЭНМГ) основной группы нервов, обеспечивающих иннервацию мышечного аппарата внешнего дыхания, является одним из обязательных методов определения причины неудачного отлучения от ИВЛ у пациентов ОРИТ, перенесших острую церебральную недостаточность (ОЦН).

2. Измерение показателей реальной энергопотребности методом непрямой калориметрии позволяет подобрать индивидуальный режим

белково-энергетического обеспечения пациентам, находящимся на длительной ИВЛ, для успешного отлучения и реализации методов восстановительного лечения.

3. Оценка индивидуальной толерантности пациента на ИВЛ к реабилитационным нагрузкам при проведении велокинеза и вертикализации в условиях ОРИТ может быть реализована в клинической практике с помощью динамической оценки показателей непрямой калориметрии – потребления кислорода и потребления энергии.

4. Сочетание персонализированной с помощью метаболографии программы реабилитационных методов и нутритивной поддержки позволяет отлучить от ИВЛ большую часть пациентов с РН в течение 12 суток.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Респираторная полиневромиопатия – один из наиболее важных факторов, определяющий неспособность провести отлучение от ИВЛ пациента ОРИТ, перенесшего острую церебральную недостаточность.

2. Динамическая оценка ключевых показателей нутритивного статуса и белково-энергетического обмена у пациентов на длительной ИВЛ позволяет выявить наиболее значимые последствия гиперкатаболизма и расстройства соматического пула белка.

3. Программа комплексной реабилитации и нутритивной поддержки у пациентов с РН, получающих вертикализацию и велокинез, должна быть максимально персонализирована с учетом индивидуальной величины прироста энергопотребления на фоне реабилитационных мероприятий.

Внедрение

Результаты исследования внедрены в работу отделения реанимации и интенсивной терапии ООО «Клинический институт мозга»,

отделения анестезиологии и реанимации ГАУЗ СО «ЦГКБ № 23 г. Екатеринбург», отделения реанимации и интенсивной терапии ГАУЗ СО «ЦГКБ № 24 г. Екатеринбург», а также используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации изложены на: Ежегодной конференции «Зислинские чтения» 2016 г., 2021 г. (г. Екатеринбург), 21-м Европейском конгрессе по физической и реабилитационной медицине 1 мая 2018 г. (г. Вильнюс, Литва), XVII съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ 29 сентября 2018 (г. Санкт-Петербург), на 6-й Европейской конференции по отлучению от ИВЛ и реабилитации у пациентов в критическом состоянии 10 ноября 2018г (Университетская больница Гастхайсберг, г. Левен, Бельгия), XVI Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» 17 -19 мая 2019 г. (г. Геленджик), XIX съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ 25-27 октября 2020 г.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор лично осуществлял отбор пациентов для исследования, назначал необходимые обследования, проводил анализ результатов лабораторных и инструментальных исследований, сбор и систематизацию полученного клинического материала с составлением статистических таблиц и статистической обработкой результатов.

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 90 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 11 источников на русском языке и 81 иностранный источник. Работа иллюстрирована 2 рисунками и содержит 11 таблиц.

Автор выражает особую благодарность за помощь в наборе клинического материала и максимальную поддержку научно-исследовательской работы всему коллективу ООО «Клинический Институт Мозга» (директор – д.м.н., профессор Белкин А.А.).

ГЛАВА 1.

РЕСПИРАТОРНАЯ ПОЛИНЕВРОМИОПАТИЯ КАК ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ПОЛИНЕВРОМИОПАТИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

1.1 Полиневромиопатия критических состояний и ПИТ-синдром

Улучшение качества оказания помощи пациентам в критическом состоянии в последние 10-15 лет привело к очевидному повышению выживаемости пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [13]. Однако последствия перенесенного тяжелого патологического процесса, а также использование методов протезирования жизненно важных функций (длительная искусственная вентиляция легких, гемодиализ, экстракорпоральная мембранная оксигенация), длительное применение большого количества фармакологических средств привело к формированию новых, неизвестных ранее проблем, а именно – состояний, связанных с нарушением процессов восстановления после перенесенного заболевания [7]. В последние годы внимание неврологов, нейрохирургов, реаниматологов привлекает новый симптомокомплекс PICS (Post Intensive Care Syndrome) (англ.) или ПИТ-синдром, синдром «После Интенсивной Терапии» (рус.) как совокупность соматических, неврологических и социально-психологических последствий пребывания в условиях ОРИТ [29]. Одним из наиболее тяжелых вариантов течения ПИТ-синдрома является так называемая полинейромиопатия критических состояний (ПНМКС). ПНМКС – это приобретенный вследствие критического состояния синдром нервно-мышечных нарушений по типу полинейропатии и/или миопатии, клинически проявляющийся общей мышечной слабостью и являющийся основной причиной затруднений в прекращении ИВЛ [9, 14]. Полинейропатия (Critical illness polyneuropathy или CIP) и миопатия (Critical illness myopathy или CIM)

критических состояний являются общими осложнениями критического состояния. Несколько синдромов мышечной слабости также объединены под термином «слабость, приобретенная в ОРИТ» (Intensive care unit-acquired weakness или ICUAW) [81].

ИВЛ и мышечная иммобилизация, тяжелый сепсис и полиорганная дисфункция, так же, как и нейро- и миотоксические агенты являются одними из основных факторов риска приобретенной в ОРИТ ПНМКС. С достижениями в современной интенсивной терапии смертность от критических состояний в ОРИТ снизилась. Однако цена этих успехов – рост частоты ПНМКС [22, 87]. Распространенность ПНМКС не только влияет на прогноз основного заболевания, но и несет угрозу развития вторичных осложнений (инфекция, эмболия и т.д.), удлиняет лечение в ОРИТ и реабилитацию и значительно повышает стоимость интенсивной терапии [48, 45]. ПНМКС является, в отличие от других состояний, способных вызвать клинику мышечной слабости у пациентов в ОРИТ, исключительным проявлением ПИТ-синдрома, в частности, осложнением постельного режима по механизму «неиспользования функции». Характерную клиническую картину ПНМКС можно наблюдать у больного после 2-3 недель продленной ИВЛ. Объем мышечной массы и мышечная сила снижены, больной не может приподнять руки и ноги или же делает это с большим усилием. Парезы симметричные, могут преобладать как в проксимальных, так и в дистальных сегментах конечностей. Отмечается патологическое сгибание стоп. Редко наблюдаются парезы глазодвигательных, мимических мышц и мышц бульбарной группы. Дыхательные мышцы вовлекаются часто, но в меньшей степени, чем соматические. Пациент становится зависимым от вентиляционной поддержки. При отлучении от ИВЛ дыхание больного становится учащенным и поверхностным, быстро приводящим к мышечной усталости и гипоксии. Мышечный тонус и сухожильные рефлексy симметрично снижены. В дистальных сегментах конечностей определяется снижение болевой, температурной и вибрационной чувствительности. Кожа

больного, как правило, сухая, шелушащаяся. Дериваты кожи - с признаками трофических нарушений. Перечисленные симптомы указывают на сочетание двух синдромов: симметричного периферического тетрапареза и нервно-мышечной дыхательной недостаточности [1]. Частота ПНМКС составляет около 46% среди взрослых пациентов ОРИТ, находящихся на ИВЛ более 2 недель с сепсисом и полиорганной недостаточностью [65, 66].

Первым индикатором того, что невромиопатия у пациентов ОРИТ не может быть полностью объяснена дегенерацией аксонов, стало исследование, в ходе которого были проведены биопсии нервов и мышц у пациентов с тяжелой полиневропатией и миопатией в критическом состоянии. Биопсия нерва у многих пациентов с электрофизиологическими признаками невропатии не выявила какого-либо морфологического повреждения. Этот вывод предполагает наличие какого-то функционального дефицита в нервах пораженных пациентов, у которых нет патологического коррелята. Совсем недавно было обнаружено, что у пациентов с ПНМКС возбудимость нервов была существенно снижена. Наличие функционального дефицита в острой фазе ПНМКС повышало возможность более быстрого выздоровления, так как восстановление возбудимости могло происходить быстрее, чем восстановление аксонов [49].

1.2 Электронейромиография (ЭНМГ) и изучение нервной проводимости

Заболевания периферической нервной системы, нервно-мышечных синапсов и самих мышц могут быть обнаружены при электродиагностическом обследовании. ЭНМГ регистрируется при введении игольчатого электрода в мышцу путем прямой записи электрической активности, как в покое, так и при сокращении. Принципиальной задачей таких исследований является выявление первичного мышечного характера заболевания (миопатия) или вторичного (нейрогенного), обусловленного

нарушением иннервации. Исследование нервной проводимости включает в себя электрическую стимуляцию нерва, измерение скорости проведения (по моторным и сенсорным нервам) и амплитуды потенциала действия нерва. Повреждение периферических нервов (аксональная нейропатия) характеризуется поражением непосредственно самих аксонов; в этом случае диагностический признак на ЭНМГ — уменьшение амплитуды потенциала действия. При первичном поражении миелиновой оболочки (демиелинизирующая нейропатия) главным признаком является снижение скорости проведения. Иногда наблюдается смешанная картина поражения. Существуют другие методики диагностики нервно-мышечных расстройств. Так, повторяющееся ритмичное раздражение двигательного нерва сопровождается сокращением соответствующей мышцы с одинаковой амплитудой. При миастении ответные сигналы мышцы быстро затухают, что проявляется уменьшением (декрементом) амплитуды. Дефекты нервно-мышечных синапсов могут быть исследованы при помощи сложных методик ЭМГ с использованием тонких игольчатых электродов с меньшей площадью записи (одноволоконная ЭНМГ) [4]. Как было показано в исследовании А. М. Алашеева, ЭНМГ может широко применяться для диагностики ПНМКС. Для пациентов с полиневромиопатией критических состояний 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 ПНМКС с другими осторазвивающимися нервно-мышечными заболеваниями. Например, ритмическая стимуляция позволяет исключить нарушение нервно-мышечной передачи, вызванное миастенией или продленным действием миорелаксантов. Аксональный тип полиневропатии по данным стимуляционной ЭМГ поможет отличить ПНМКС от синдрома Гийена-Барре. Одним из проявлений ПНМКС является затрудненность отлучения от ИВЛ. Вовлечение диафрагмального нерва в

нервно-мышечные проявления критического состояния может оказывать существенное влияние на длительность отлучения от ИВЛ, особенно у нейрореанимационных пациентов [2].

1.3 Натриевая каналопатия в патогенезе ПНМКС

При исследовании периферических нервов лабораторных животных, у которых был смоделирован сепсис (крысы), была выявлена пониженная возбудимость, которая не могла быть объяснена изменениями входного сопротивления или потенциала покоя. Восстановление нормальной возбудимости после кратковременной гиперполяризации аксонов показало, что гиперполяризованный сдвиг в зависимости напряжения от инактивации натриевых каналов является механизмом, лежащим в основе пониженной возбудимости. Эти данные свидетельствуют о том, что именно дисфункция натриевых каналов, которая возникает в периферическом нерве, может лежать в основе патогенеза ПНМКС [27]. Наличие натриевой каналопатии как в мышцах, так и в нервах, может послужить механизмом, объясняющим, почему критическое состояние часто сопровождается миопатией и невропатией. Это повышает вероятность того, что натриевая каналопатия присутствует уже на ранних стадиях критического состояния [72, 74, 79].

1.4 Нарушения внутриклеточного метаболизма.

Нарушения обмена высокоэнергетических фосфатов при критическом состоянии

Процесс окислительного фосфорилирования имеет важное значение для адекватного получения аденозинтрифосфата (АТФ) для энергии, доступной в стабильном состоянии, но занимает некоторое время, чтобы реагировать на изменения потребности в АТФ. Фосфокреатин служит в качестве быстро мобилизуемого кратковременного хранилища

высокоэнергетических фосфатов в скелетных мышцах. Несколько исследований, проведенных у пациентов в критических состояниях, указывают на существенное изменение уровней этих элементов в скелетных мышцах. В мышцах конечностей пациентов ОРИТ, особенно при сепсисе, был обнаружен низкоэнергетический зарядный потенциал с уменьшением уровней АТФ, АДФ и/или фосфокреатина и ростом АМФ, свободного креатина при наличии высоких уровней лактата и увеличением соотношения лактат / пируват [35].

Особенности обмена белков мышечной ткани при критическом состоянии

Критическое состояние обычно связано с потерей мышечного белка и уменьшением массы скелетных мышц вследствие развития катаболизма. В результате атрофия мышц может способствовать развитию выраженной слабости, быстрой утомляемости, нарушением толерантности к глюкозе, более высокой частотой осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов ОРИТ [25, 44, 52]. На клеточном уровне уменьшение размера мышечного волокна отражает дисбаланс между протеолизом и синтезом белка. Это регулируется сложными изменениями в сигнальных путях и генных продуктах, которые регулируют распад и синтез протеинов [83]. Ключевое отличие от простой атрофии, обычно наблюдаемой в условиях постельного режима, состояния невесомости или разгрузки мышц и миопатии, вызванной сепсисом, заключается в том, что миопатия критических состояний характеризуется преимущественным миоинолизисом, который намного превосходит по своей активности механизм простой атрофии (сбалансированный протеолиз белков саркомера) [81].

Оксигенация мышц при критическом состоянии

Нарушения клеточного энергетического метаболизма и последующая биоэнергетическая недостаточность при травмах и сепсисе у пациентов ОРИТ первоначально были обоснованы неадекватной перфузией тканей, приводящей к клеточной гипоксии, что подтверждалось высокими уровнями лактата в сыворотке крови [39]. Однако исследования по изучению оксигенации тканей дали неоднозначные результаты. Так, в модели эндотоксемии у крысы через 4 часа после введения эндотоксина в присутствии нормальной микроциркуляторной перфузии уменьшалось напряжение кислорода в мышцах в состоянии покоя, и ткани оставались рефрактерным к увеличению концентрации вдыхаемого кислорода [82]. Модель 6-часового перитонита у крыс с сепсисом продемонстрировала снижение кислородного напряжения в тканях прямой мышцы бедра, увеличение соотношения лактат / пируват и снижение уровня АТФ и суммарных адениновых нуклеотидов [62]. Эти аномалии также наблюдались и при поддержании нормальной оксигенации тканей. Через 36-42 часа не было обнаружено признаков клеточной гипоксии в скелетных мышцах или диафрагме у септических крыс с перитонитом, хотя уровни циркулирующего лактата увеличились достоверно [37]. Исследования пациентов ОРИТ показали, что оксигенация мышц даже увеличивается в случае адекватной инфузии, гемодинамически стабильном варианте течения сепсиса, в отличие от пациентов с локальной инфекцией, кардиогенным шоком или после аортокоронарного шунтирования. В целом эти данные свидетельствуют о том, что клеточная гипоксия не является главной движущей силой энергетических нарушений в мышечной ткани в критическом состоянии. Важно отметить, что повышенный уровень лактата у гемодинамически стабильных пациентов может быть следствием стимулированного аэробного гликолиза, а не тканевой гипоксии [39, 60, 75].

1.5 Морфологическое и функциональное митохондриальное повреждение

Недавние исследования показали, что нарушения в утилизации кислорода возникают раньше, чем в доставке кислорода, способствуя развитию расстройств в клеточном энергетическом метаболизме, которые были идентифицированы как «цитопатическая гипоксия» [50].

Глубокие структурные изменения митохондрий развивались достаточно рано у крыс, подвергшихся искусственной вентиляции легких и иммобилизации, при отсутствии каких-либо других воздействий. Серьезные изменения развились в диафрагме уже после 6 часов ИВЛ и через 18 часов в дистальной мышце задних конечностей (камбаловидная мышца) [28, 35].

Первоначально исследования по восстановлению митохондрий фокусировались на биогенезе, главным образом в тканях, отличных от скелетных мышц (например, печени), где активация этого процесса предшествовала восстановлению массы митохондрий и окислительного метаболизма и оказалась важным фактором выживаемости [51, 56, 92]. В биоптатах мышцы *vastus lateralis*, взятых в течение 42 суток после поступления в ОРИТ у пациентов с ПОН, вызванной сепсисом, большинство из которых выжило, было показано, что биогенез митохондрий может частично активироваться [56]. В другом клиническом исследовании ранний ответный митохондриальный биогенез (в течение 1-2 дней после поступления в ОРИТ) наблюдался в мышцах выживших, но не у пациентов с тяжелым сепсисом [76]. Эта активация в основном наблюдалась выше по течению в соответствующем пути и не сопровождалась явной разницей в митохондриальных белках дыхательной цепи. В гетерогенной группе критически больных пациентов активация программы митохондриального биогенеза наблюдалась в посмертных биоптатах прямой мышцы живота, но не в биоптатах *in vivo* мышцы *vastus lateralis*, взятых после 2 недель пребывания в ОРИТ, и это было независимо от будущего статуса

выживаемости [61]. В мышцах, взятых в течение 10 дней у детей с тяжелым ожоговым повреждением, был выявлен сниженный митохондриальный биогенез [78]. В экспериментальной денервированной икроножной мышце крыс и мышей (модель иммобилизации) сильное снижение содержания митохондрий совпало с выраженным подавлением нескольких ключевых участников биогенеза митохондрий через несколько недель после воздействия [32, 58]. Несколько компонентов митохондриального пути биогенеза оказались сниженными на уровне экспрессии генов после 24 часов эндотоксемии, которая была более выражена в передней большеберцовой и камбаловидной мышцах, чем в диафрагме [80]. С другой стороны, холодовая травма икроножной мышцы мыши (модель дегенерации и регенерации) показала, что митохондриальный биогенез играет важную роль в регенерации мышц [57].

1.6 Аутофагия при критических состояниях

Аутофагия (от др.-греч. αὐτός аутос – «сам» и φαγεῖν фагейн – «поглощать») – механизм избавления от всех выполнивших свою роль старых клеточных компонентов (органеллы, белки и клеточные мембраны), когда клетке уже недостаточно энергии, чтобы их поддерживать. Это регулируемый упорядоченный процесс, направленный на разложение и переработку клеточных компонентов. При микроаутофагии макромолекулы и обломки клеточных мембран просто захватываются лизосомой. Таким путём клетка может переваривать белки при нехватке энергии или строительного материала (например, при голодании). Но процессы микроаутофагии происходят и при нормальных условиях, и в целом, не избирательны. Иногда в ходе микроаутофагии перевариваются и органоиды. Так, у дрожжей описана микроаутофагия пероксисом и частичная микроаутофагия ядер, при которых клетка сохраняет жизнеспособность. При макроаутофагии участок цитоплазмы (часто содержащий какие-либо органоиды) окружается

мембранным компартментом, похожим на цистерну эндоплазматической сети. В результате этот участок отделяется от остальной цитоплазмы двумя мембранами. Такие двухмембранные органеллы, окружающие удаляемые органеллы и цитоплазму, называются аутофагосомы. Аутофагосомы соединяются с лизосомами, образуя аутофаголизосомы, в которых органеллы и остальное содержимое аутофагосом перевариваются. Видимо, макроаутофагия также не избирательна, хотя часто подчеркивается, что с помощью неё клетка может избавляться от «отслуживших свой срок» органоидов-митохондрий и рибосом. Основными стимулами к усилению процессов аутофагии в клетках могут служить: нехватка питательных веществ, наличие в цитоплазме повреждённых органелл, наличие в цитоплазме частично денатурировавших белков и их агрегатов.

Активация аутофагии при критических состояниях ранее интерпретировалась как негативная реакция, которая способствует гиперкатаболизму и истощению. Однако гипотеза о том, что аутофагия может быть защитной для скелетных мышц и других органов во время критического состояния, изначально была озвучена и заслуживает рассмотрения в свете данных, полученных в работах, выполненных на экспериментальных животных (мышь с аутофагией, селективной к различным тканям) [17, 42]. Фактически ранее не изучалось, достаточно ли активирована аутофагия, чтобы справиться с серьезным клеточным повреждением, вызванным критическим состоянием. Тем не менее, клиническое исследование, в котором учитывались последствия недостаточной аутофагии, подтвердило подобные неблагоприятные изменения в скелетных мышцах и печени у пациентов в критическом состоянии. Они заключались в накоплении агрегатов убиквитина и других субстратов аутофагии, таких как деформированные митохондрии и aberrantные концентрические мембранные структуры [18, 55]. Также фенотип дефицита аутофагии наблюдался в скелетных мышцах, печени и почках в модели критического состояния на фоне тяжелой ожоговой травмы

[43]. Голодание является самым сильным физиологическим активатором аутофагии, тогда как питание и инсулин тормозят этот механизм [91]. Существуют опасения, что ранняя доставка нутриентов во время критического состояния может ослабить активацию аутофагии, таким образом уменьшая удаление повреждений, которая требуется для восстановления. Это подтверждается исследованием у экспериментальных животных (кроликов) в критическом состоянии, демонстрирующем, что раннее парентеральное питание (особенно при обогащении аминокислотами) уменьшает мышечный катаболизм за счет подавленной аутофагии, таким образом нарушая целостность мышечного волокна, а также функцию жизненно важного органа по сравнению с голоданием [30, 31, 33]. Однако мышечная биопсия, выполненная у пациентов ОРИТ, показала подавление активации аутофагии с ранним, по сравнению с поздним, началом парентерального питания, но в отсутствие какого-либо влияния на маркеры развития атрофии мышц [33]. Тем не менее, воздействие на аутофагию было независимо связано с более высоким риском формирования клинически значимой мышечной слабости. Адекватная активация аутофагии, по-видимому, имела решающее значение для обеспечения защиты от митохондриальной дисфункции, повреждения печени и почечной недостаточности в моделях критических состояний у экспериментальных животных [23, 43, 69].

Критический баланс между активацией и подавлением аутофагии важен для поддержания мышечной массы, но, что более важно, для поддержания адекватной функции мышц. Большинство исследований (экспериментальных и клинических) демонстрируют недостаточную активацию аутофагии при критическом состоянии, но уровень подавления активации аутофагии, необходимый для внесения вклада в формирование ПНМКС, все еще неизвестен [81].

1.7 Респираторная полиневромиопатия – важный компонент ПНМКС

В структуре ПНМКС выделяется респираторная полиневромиопатия как основная проблема, определяющая развитие дыхательной недостаточности и увеличение сроков перевода пациента, находящегося на длительной ИВЛ, на спонтанное дыхание. В 60% случаев ПНМКС наблюдается вовлечение в патологический процесс мышц и нервов респираторной группы [20, 25, 67].

Клиническими признаками РН являются:

- неспособность пациента вернуться к самостоятельному дыханию в течение 24 часов после прекращения ИВЛ;
- значение индекса частого и поверхностного дыхания (индекс Тобина) ($RSBI = f \text{ (дых/мин)} / V_t \text{ (л)}$) больше 100 дыханий в минуту/л, (в норме меньше 100 дых/мин/л); [26].

Особый интерес представляет тот факт, что затрудненность отлучения от ИВЛ нередко является первым признаком развития синдрома ПНМКС. Несомненно, состояние системы нейрореспираторного драйва, состояние всего комплекса нервно-мышечного аппарата дыхания важно для успешного отлучения от ИВЛ. С помощью нейрофизиологических методов доступна оценка состояния нейрореспираторного 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 ПНМКС, вследствие поражения диафрагмальных нервов, удлиняет сроки отлучения от ИВЛ [63]. Важнейшим звеном патогенеза РН является так называемая «диафрагмальная дисфункция» [47].

1.8 Дисфункция диафрагмы при критическом состоянии

Диафрагма является основной мышцей вдоха, и ее функция имеет решающее значение для оптимального дыхания. Диафрагмальная дисфункция давно признана важным фактором неблагоприятного исхода при различных системных нервно-мышечных расстройствах. В последнее время становится все более очевидным, что дисфункция диафрагмы присутствует у большого процента критически больных пациентов и связана с увеличением заболеваемости и смертности. Считается, что у пациентов ОРИТ при длительной принудительной ИВЛ слабость диафрагмы развивается на фоне вторичного неиспользования диафрагмы (по принципу «non-use») и, как следствие эффектов системного воспаления, включая сепсис. Дисфункция диафрагмы, вызванная критическим состоянием, снижает способность респираторной помпы компенсировать повышенную дыхательную нагрузку, что приводит к стойкой дыхательной недостаточности и неблагоприятному клиническому исходу [21].

Причины дисфункции диафрагмы у пациентов на ИВЛ

При слабости диафрагмы, обнаруженной у пациентов на длительной ИВЛ в первую очередь всегда важно исключить легко поддающиеся лечению электролитные расстройства, такие как гипофосфатемия, гипомагниемия и гипокальциемия [41]. Тяжелая дисфункция диафрагмы может присутствовать при гипотиреозе, а иногда основным проявлением этого заболевания может быть дыхательная недостаточность из-за слабости дыхательных мышц. Длительная гипергликемия, грубая БЭН, тяжелая почечная недостаточность, использование миорелаксантов, длительное введение высоких доз кортикостероидов могут способствовать снижению мышечной силы в подгруппе больных на ИВЛ в ОРИТ. В большинстве случаев считается, что дисфункция диафрагмы возникает, прежде всего, вследствие механической

вентиляции легких как таковой - вентилятор-ассоциированная дисфункция диафрагмы (ВИДД). Существуют также убедительные доказательства того, что другие процессы, помимо ВИДД, включая сепсис и другие системные инфекции, ответственны за развитие мышечной (диафрагмальной) слабости, связанной с ОРИТ [34, 41].

Вентилятор-индуцированная дисфункция диафрагмы. ВИДД представляет собой потерю мощности, генерируемой работой диафрагмы, которая обусловлена длительной механической вентиляцией легких [88]. Недавнее признание того, что ИВЛ может вызвать атрофию диафрагмы, было убедительно сделано в исследованиях на экспериментальных животных. В одном из этих исследований S. Powers с соавторами выявили, что у крыс быстро развивалась прогрессирующая атрофия диафрагмы и потеря способности к растяжению диафрагмы при проведении ИВЛ в контролируемом режиме (CMV). В этой работе электромиография подтвердила полную инактивацию диафрагмы, которая была достигнута с использованием глубокой седации [54]. Впоследствии серия исследований пациентов показала, что атрофия диафрагмы, вызванная искусственной вентиляцией, также развивается у пациентов ОРИТ, подвергающихся длительной ИВЛ [64].

Клиническая диагностика диафрагмальной дисфункции у пациентов в критическом состоянии. Теоретически любой пациент, нуждающийся в длительной ИВЛ, должен считаться подверженным риску развития слабости диафрагмы. Тем не менее, существует несколько конкретных клинических сценариев, которые предполагают наличие диафрагмальных нарушений. Несмотря на то, что они не являются исчерпывающими, описанные далее ситуации могут предложить практический подход к раннему распознаванию слабости диафрагмы у критически больных пациентов, поскольку могут быть легко обнаружены у постели пациента.

Во-первых, это наличие так называемого «абдоминального парадокса», то есть выраженного движения передней брюшной стенки во время вдоха. Именно этот симптом часто является клиническим признаком существования слабости диафрагмы или двустороннего диафрагмального паралича. У пациентов с данной симптоматикой инспираторное сокращение межреберных мышц втягивает вялую диафрагму в грудную клетку, что приводит к внутреннему движению передней брюшной стенки. У здорового человека, напротив, во время вдоха активная диафрагма движется вниз и предотвращает внутреннее движение передней брюшной стенки. Абдоминальный парадокс проще всего обнаружить, когда пациенты находятся в положении лежа, а также во время отлучения от ИВЛ, особенно при низком уровне поддержки давлением. Выраженная активация респираторных мышц может индуцировать диафрагмальный парадокс при отсутствии истинной диафрагмальной дисфункции. Поэтому нередко необходимо дополнительное тестирование для подтверждения наличия истинной слабости диафрагмы при наблюдении этого клинического признака [24, 40].

Дисфункция диафрагмы должна быть заподозрена во всех случаях неудачного отлучения от ИВЛ, особенно когда эта проблема возникает, несмотря на положительную динамику в регрессе легочных инфильтратов и разрешении инфекционных проблем. Вероятность тяжелой диафрагмальной слабости также должна допускаться у пациентов с рецидивирующими эпизодами необъяснимой дыхательной недостаточности. Также чрезвычайно полезно оценить простые прикроватные показатели функции легких и дыхательной системы (статический комплайнс дыхательной системы, инспираторное сопротивление дыхательных путей и индекс быстрого поверхностного дыхания (индекс Тобина)). Комбинация относительно хорошей механики легких и высокого индекса Тобина — это важный прогностический маркер наличия слабости дыхательной мускулатуры [68, 70, 90].

Использование ультразвукового исследования для оценки дисфункции диафрагмы у пациентов на длительной ИВЛ

В исследовании «Bedside Ultrasound Is a Practical and Reliable Measurement Tool for Assessing Quadriceps Muscle Layer Thickness», проведенном М. Tillquist с соавторами, проводилась оценка результатов ультразвукового исследования при измерении толщины квадрицепса как показателя мышечной массы тела, и были сделаны выводы, что ультразвуковое исследование квадрицепса может в конечном итоге использоваться для скрининга пациентов с риском развития ПНМКС при поступлении и во время госпитализации, а также для профилактики мышечной атрофии [19].

Недавно опубликованное исследование 107 пациентов с длительной ИВЛ продемонстрировало, что в течение первой недели механической вентиляции толщина диафрагмы уменьшилась более чем на 10% у 47 пациентов (44%), увеличилась более чем на 10% у 13 пациентов (12%) и не изменилась у 47 пациентов (44%). Важно отметить, что, несмотря на отсутствие значимых различий в результатах этих трех групп пациентов, это исследование показывает, что диафрагма подвергается изменениям, которые можно обнаружить с помощью УЗИ во время длительной ИВЛ, что позволяет авторам предположить, что регуляция респираторной поддержки для поддержания адекватного уровня активности диафрагмы может предотвращать атрофию диафрагмы [38].

Хотя УЗИ является развивающейся методикой в условиях ОРИТ и широко признается в качестве инструмента для оценки функции диафрагмы у пациентов на ИВЛ, существуют важные ограничения для ее использования. Так в нескольких работах, посвященных этой тематике, технические трудности, возникающие при анализе левой части диафрагмы, побудили исследователей ограничить оценку правой части диафрагмы [15, 38, 46, 53].

Несмотря на упомянутые выше проблемы, современные неинвазивные исследования функции диафрагмы у пациентов с длительной ИВЛ дали существенное представление о механизмах, которые повреждают диафрагму во время механической вентиляции. Тем не менее до настоящего времени не было проведено рандомизированных контролируемых исследований, посвященных использованию ультразвуковой диагностики при критических состояниях для оценки диафрагмальной дисфункции. Безусловно, необходимы новые исследования, чтобы определить, влияет ли использование ультразвуковой диагностики на ранние и долгосрочные результаты лечения [15].

1.9 Роль синдрома белково-энергетической недостаточности в патогенезе респираторной полиневромиопатии

К сожалению, следует признать, что часто в условиях ОРИТ, особенно многопрофильных стационаров, недостаточное внимание уделяют эффективности нутритивной поддержки. Формальное проведение этой методики, без учета реальных потребностей реанимационного больного в энергосубстратах и белке, приводит к совершенно закономерному тяжелому истощению пациента с развитием всего спектра последствий и проблем, напрямую связанных с питательной (белково-энергетической) недостаточностью, а именно: нозокомиальные инфекции дыхательных путей (трахеобронхит и пневмония), пролежни, уроинфекции, длительная ИВЛ и длительное пребывание в ОРИТ и стационаре. Наиболее ярким клиническим проявлением БЭН является существенное снижение массы тела (индекс массы тела – ИМТ <19), а также развитие гипопроотеинемии (общий белок менее 65 г/л), гипоальбуминемии (альбумин менее 35 г/л), лимфопении (абсолютное количество лимфоцитов менее 1800 в 1 мм³). Госпитальное истощение – это в большей степени синдром потери мышечной массы при относительном сохранении жира в подкожном слое. Потеря мышечной ткани

вследствие нахождения в ОРИТ может неблагоприятно влиять не только на показатели клинического исхода, но и на экономические затраты, связанные с нахождением больного в ОРИТ [5].

Развитие и прогрессирование белково-энергетической недостаточности (БЭН) является характерно для большинства пациентов ОРИТ, находящихся на длительной ИВЛ [12]. Распространенность недоедания составляет 20%-69% у госпитализированных пациентов. Однако распространенность недостаточности питания у больных, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, достигает 40-70% [44, 52]. У пациентов, которые имеют БЭН, мышечная масса, как правило, резко уменьшается вследствие активации катаболического глюконеогенеза. Потеря мышечной массы приводит к нарушению заживления ран и увеличения частоты инфекций, смертности, заболеваемости, продолжительности пребывания в стационаре и экономическим затратам [12]. Поэтому важно рано выявлять пациентов с гипотрофией при поступлении в ОРИТ, так как ранняя нутритивная поддержка может улучшить прогноз. Не существует золотого стандарта для оценки нутритивного статуса пациентов в критическом состоянии на длительной ИВЛ, но необходимо учитывать, что все параметры, которые могут быть использованы у стабильных некритических больных, имеют некоторые ограничения у пациентов на длительной ИВЛ с проявлениями ПИТ-синдрома [89].

Резюме

Таким образом, респираторная полиневромиопатия является важным компонентом полиневромиопатии критических состояний, в котором на первое место выходит проблема дыхательной недостаточности, связанной с поражением нервно-мышечного аппарата внешнего дыхания. Клиническим последствием РН является неудачное отлучение от ИВЛ и длительное нахождение пациентов в ОРИТ. Основными звеньями патогенеза являются

иммобилизационный синдром, натриевая каналопатия, избыточная аутофагия, диафрагмальная дисфункция, а также не до конца понятная большей части исследователей острая мышечная атрофия, характерная именно для критического состояния. Методы диагностики РН могут шире применяться в рутинной клинической практике. Важным методом коррекции РН может стать персонализированная в соответствии с результатами метаболического мониторинга программа нутритивной поддержки, сочетающаяся с инновационными реабилитационными технологиями.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования, клиническая характеристика пациентов и объем наблюдений

Проведено проспективное когортное исследование с включением 75 пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ООО «Клинический институт мозга» (КИМ) (период исследования – с марта 2016 по июнь 2019 гг.) (Рисунок 1).

Рисунок 1 – Принципиальная схема формирования групп в исследовании



Все пациенты в ОРИТ ООО «Клинический институт мозга» поступили из многопрофильных лечебно-профилактических учреждений г. Екатеринбурга и Свердловской области для проведения реабилитации. Тяжесть состояния всех поступивших соответствовала 5 баллам по модифицированной шкале Рэнкина.

Критерии включения в исследование были следующие:

- Возраст 18-75 лет;
- Пребывание в ОРИТ до поступления в КИМ – не менее 10 суток;
- Длительность ИВЛ – не менее 7 суток до поступления в КИМ;

Критерии невключения:

- Хронические заболевания центральной и периферической нервной системы;
- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- Легочная гипертензия;
- Декомпенсированная патология почек и печени;
- Хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональных классов по классификации NYHA;
- Онкологические заболевания;
- Наличие кардиостимулятора;
- Длительность хронического критического состояния – более 90 суток.

Критерии исключения:

- Развитие острых инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей;
- Развитие делирия;
- Развитие трахеопищеводного свища;
- Тромбоэмболия легочной артерии;
- Острое желудочно-кишечное кровотечение;
- Легочное кровотечение;

Основными критериями РН были неоднократные неудачные попытки отлучения от ИВЛ (более двух за 24 часа), а также наличие доказанной с помощью ЭНМГ полиневромиопатии нервно-мышечного комплекса аппарата внешнего дыхания (диафрагмального, длинного грудного, межреберных нервов). Пациенты, соответствующие данным критериям,

поступившие в ОРИТ КИМ на ИВЛ через трахеостомическую канюлю из ОРИТ ЛПУ Свердловской, Челябинской, Тюменской, Курганской области, составили группу 1 (на ИВЛ), $n = 17$. Группу 2 (без ИВЛ) составили пациенты ОРИТ, которые также перенесли длительную ИВЛ, но на момент перевода в ОРИТ КИМ уже были отлучены от аппарата ИВЛ, $n = 33$.

В контрольную группу вошли 25 пациентов, перенесших критическое состояние и поступивших в ОРИТ КИМ для проведения реабилитации, которые соответствовали критериям включения и невключения, но без явлений респираторной полиневромиопатии.

2.1.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование

Пациенты с респираторной полиневромиопатией, поступившие в ОРИТ КИМ, были разделены на 2 группы – пациенты на ИВЛ ($n=17$) и пациенты без ИВЛ ($n=33$). Пациенты ОРИТ КИМ на ИВЛ все были трахеостомированы и имели диагнозы, соответствующие следующим нозологическим формам: ишемический инсульт – 8 пациентов, энцефалопатия (постгипоксическая) – 4, позвоночно-спинномозговая травма – 2, черепно-мозговая травма (ЧМТ) – 1, клещевой энцефалит (менингоэнцефалитическая форма) – 1, отравление психотропными препаратами – 1. Пациенты второй группы (без ИВЛ) имели следующую структуру заболеваний: ишемический инсульт – 10 пациентов, ЧМТ – 7, энцефалопатия (постгипоксическая, сочетанного генеза) – 7, субарахноидальное кровоизлияние – 6, сочетанная травма – 2, удаление менингиомы – 1. Средний возраст пациентов составил 47 (18; 68) лет.

В контрольную группу без явлений респираторной полиневромиопатии вошли 25 пациентов, перенесших критическое состояние и поступивших в ОРИТ КИМ для проведения реабилитации. Средний возраст пациентов составил 52,3 (49,8; 55,7) лет. Пациенты контрольной группы имели диагнозы, соответствующие следующим нозологическим формам: ишемический инсульт – 10 пациентов, энцефалопатия (постгипоксическая) –

4, позвоночно-спинномозговая травма – 1, черепно-мозговая травма (ЧМТ) – 7, клещевой энцефалит – 1, отравление психотропными препаратами – 2.

2.2 Характеристика методов обследования

Тяжесть состояния пациентов оценивали по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Для оценки уровня сознания использовали шкалу Глазго. Двигательный дефицит оценивали по шкале MRC (Medical Research Council). Мышечный тонус оценивали по шкале Эшворта (Ashworth Scale). Выраженность дисфагии определяли с помощью шкалы дисфагии КИМ.

Всем пациентам проведена оценка нутритивного статуса. Антропометрические показатели включали в себя оценку ИМТ, определение дефицита массы тела (%), определение с помощью калипера толщины *musculus adductor pollicis* на обеих кистях. Всем пациентам при поступлении в ОРИТ проводили скрининг нутритивного статуса по шкале NRS 2002 (Nutritional Risk Screening), определяли альбумин, трансферрин сыворотки крови, количество лимфоцитов в периферической крови, показатель суточной экскреции азота с мочой, а также уровень сывороточной холинэстеразы.

Расчет реальной суточной энергопотребности проводили с помощью метода непрямой калориметрии (метаболического мониторинга – прикроватный монитор МПР 6-03 (ООО «Тритон-Электроник С», Россия) путем определения показателя суточного потребления кислорода (VO_2) и экскреции углекислоты (VCO_2).

Пациенту в положении лежа выполнялась аппаратная кинезиотерапия (VELOКИНЕЗ) на аппарате Thera-Trainer в пассивном режиме со скоростью 15 оборотов в минуту в течение 5 минут. Во время проведения велокинеза в течение 15 минут после нагрузки проводился метаболический мониторинг.

Непрямую калориметрию проводили до начала вертикализации. На столе-вертикализаторе осуществляли последовательный подъем пациента на

20-40-60-80° в течение 10 мин в каждом положении согласно протоколу вертикализации Союза реабилитологов России [3]. После окончания вертикализации в течение 15 мин повторяли измерение реальной энергопотребности.

Проводилась оценка показателя энергетической цены вертикализации и велокинеза у пациентов с РН. Для этого прирост энергопотребности при выполнении вертикализации и/или велокинеза по сравнению с энергопотребностью покоя соотносили с массой тела пациента (ккал/сут на 1 кг массы тела). Расчет производили по следующей формуле:

Энергетическая цена велокинеза или вертикализации (ккал/сут на 1 кг массы тела) = [энергопотребность при проведении велокинеза или вертикализации (ккал/сут) – энергопотребность покоя (ккал/сут)] : масса тела (кг).

2.2.1 Методика ЭНМГ группы респираторных нервов

Исследование дыхательной группы нервов (диафрагмальный, длинный грудной, IX-X межреберный нервы с обеих сторон) осуществлялось на аппарате Viasys Viking Quest IV (Nicolet, USA) с помощью двух накожных отводящих и одного заземляющего чашечковых электродов, наполняемых электропроводящей пастой Ten 20 (Weaver & Co, USA) с биполярным способом отведения (активный регистрирующий и референтный электроды) с выведением на один из четырех каналов электромиографа. Для оценки функции нервов использовался метод стимуляционной электромиографии с непрямой стимуляцией нерва супрамаксимальным электрическим током с регистрацией и записью в программе NicVue полученных кривых (негативно-положительных колебаний) М-ответов нервов с оценкой их амплитуды, латентности и длительности. Исследование проводилось в положении лежа на спине.

Стимуляция нерва супрамаксимальными электрическими стимулами производится с начальной силой стимуляции 50 мА и длительностью 0,2 мс. Подаётся 5 повторяющихся стимулов со смещением стимулирующего электрода на 1-1,5 см в четырех направлениях с поиском наилучшей точки стимуляции с максимальной амплитудой М-ответа. В наилучшей точке с максимальным М-ответом предъявлялся стимул с силой стимуляции 100 мА и длительностью 0,2 мс. Если амплитуда М-ответа не увеличивалась – результат записывался. Если происходило увеличение М-ответа, длительность стимуляции увеличивалась до 0,3 мс, при продолжении увеличения амплитуды М-ответа – длительность стимула увеличивалась до 0,5 мс, и результат записывался. Если при стимуляции электрическим стимулом М-ответ не регистрировался, то с силой стимуляции 100 мА постепенно каждые 5 стимулов со смещением стимулирующего электрода на 1-1,5 см в четырех направлениях повышалась длительность стимула до 1,0 мс. Если в ответ на такой электрический стимул М-ответ не регистрировался – результат записывался (отсутствие М-ответа).

Параметры регистрации диафрагмального нерва (*nervus phrenicus*)

Нижняя частота фильтра – 2 Гц, верхняя частота фильтра – 10 кГц, чувствительность 200 мкВ, эпоха анализа – 100 мс, развертка – 5 мс/дел. Наложение электродов: регистрирующий активный (–) электрод накладывается на мечевидный отросток грудины; референтный (+) электрод на VII межреберный промежуток по срединно-ключичной линии; заземляющий электрод на VII межреберный промежуток по срединно-ключичной линии с противоположной стороны. Для регистрации ответов с противоположной стороны менялись входы каналов заземляющего и референтного электродов. Точка стимуляции находится по заднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы (между ключичной и стеральной головками мышцы) на уровне щитовидного хряща. Для стандартизации

нормативных параметров по MacLean и Mattioni использовано среднее значение нормальной амплитуды М-ответа – 0,8 мА и латентности ответов в диапазоне 7,0 - 8,0 мс.

Параметры регистрации длинного грудного нерва (*nervus thoracicus longus*)

Нижняя частота фильтра – 2 Гц, верхняя частота фильтра – 10 кГц, чувствительность 500 мкВ, эпоха анализа – 40 мс, развертка – 2 мс/дел. Наложение электродов: регистрирующий активный (–) электрод накладывается на V межреберный промежуток по средней подмышечной линии; референтный (+) электрод на V межреберный промежуток по передней подмышечной линии; заземляющий электрод на мечевидный отросток грудины. Точка стимуляции находится по заднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы в надключичной ямке. Для стандартизации нормативных параметров по Alfonsi использовано минимальное значение нормальной амплитуды М-ответа – 2,0 мА и латентности ответов в диапазоне 3,0-3,6 мс.

Параметры регистрации IX межреберного нерва (*nervus intercostalis IX*)

Нижняя частота фильтра – 2 Гц, верхняя частота фильтра – 10 кГц, чувствительность 500 мкВ, эпоха анализа – 40 мс, развертка – 2 мс/дел. Наложение электродов: регистрирующий активный электрод (–) накладывается на прямую мышцу живота ипсилатеральной стороны на 5 см выше пупка; референтный электрод (+) на прямую мышцу живота ипсилатеральной стороны на 1 см выше пупка; заземляющий электрод на мечевидный отросток грудины. Точка стимуляции находится в соответствующем межреберном промежутке по нижнему краю верхлежащего ребра по передней подмышечной линии. Для стандартизации нормативных

параметров по Pradhan and Taly (1989), использовано минимальное значение нормальной амплитуды М-ответа – 2,0 мА и латентности ответов в диапазоне 3,8-5,0 мс [1].

2.2.2 Ультразвуковое исследование толщины диафрагмы

Обычный подход к ультразвуковому исследованию диафрагмы включает в себя укладку пациента в положении лежа на спине, так как это обеспечивает простоту использования у критических пациентов, меньшую общую вариабельность и большую воспроизводимость [16, 84].

Однако оптимальное УЗИ диафрагмы предполагает измерение показателей при спонтанном дыхании и отключенном аппарате ИВЛ. Оценка во время ИВЛ приводит к большим трудностям при интерпретации результатов, особенно когда пациент находится в состоянии седации или в режиме полной поддержки аппаратом ИВЛ [15, 71, 85, 86]. В целом существуют две основные методики ультразвуковой оценки диафрагмы: определение экскурсии диафрагмы и измерение толщины диафрагмы [16, 73, 84]. Паралич диафрагмы представлен отсутствием экскурсии при спокойном дыхании и глубоком дыхании и отсутствием движения или парадоксальными движениями при нормальном дыхании. Аналогично слабость диафрагмы обусловлена меньшей, чем обычно, амплитудой отклонения при глубоком дыхании и с парадоксальным движением или без него при форсированном дыхании [38, 84].

Исследование толщины диафрагмы входит в комплекс УЗИ грудной клетки:

1. Возможность использовать УЗ-сканер любого класса.
2. Режим абдоминальный.
3. Датчики конвексный и линейный.
4. Желательно цветное доплеровское картирование или энергетический доплер для оценки васкуляризации объекта, но слева

исследованию нижних отделов может мешать передаточная пульсация от сердца.

В последнее время при изучении ПНМКС, а ,в частности, маркеров миопатии, особый интерес представляет изучение толщины четырехглавой мышцы бедра (квадрицепса) как косвенного показателя общей потери мышечной массы. В своей работе мы провели УЗИ четырехглавой мышцы обоих бедер с измерением толщины всех 4 мышц, входящих с состав квадрицепса, а именно *musculus rectus femoris*, *musculus vastus intermedius*, *musculus vastus medialis*, *musculus vastus lateralis*.

2.3 Методы интенсивной терапии и реанимационной реабилитации

Методы интенсивной терапии:

- Коррекция волемического статуса с использованием коллоидных и кристаллоидных растворов; трансфузионная терапия – по показаниям;
- Респираторная терапия согласно концепции «безопасной» ИВЛ [11];
- Контроль гликемии и коррекция уровня глюкозы крови;
- Профилактика тромбоза глубоких вен голени (эластическая компрессия нижних конечностей, назначение нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов);
- Применение H₂-блокаторов или ингибиторов протонной помпы для лечения и профилактики желудочно-кишечных кровотечений;
- Нутритивная поддержка проводилась согласно рекомендациям Европейского общества клинического питания и метаболизма [36];
- Мониторинг пациентов при нахождении в палате ОРИТ, а также во время проведения вертикализации и велокинеза, осуществлялся с помощью аппарата Triton МПР6-03 (Тритон Электроникс, РФ).

Реанимационная реабилитация

Вертикализация – метод профилактики и лечения иммобилизационного синдрома у больных, перенесших состояние острой церебральной недостаточности любой этиологии, и/или находящихся (находившихся) в условиях постельного режима более 24 часов с целью обеспечения поддержания максимального уровня мобильности (гравитационный градиент) против силы тяжести вне зависимости от ментального и двигательного статуса пациента.

На сегодняшний день существует четыре технологии вертикализации:

1. Пассивная вертикализация – вертикализация с помощью ассистента / ассистентов на 3-х секционной кровати и/или поворотном столе под контролем врача реаниматолога или врача-специалиста, прошедшего специальную подготовку;
2. Активно-пассивная аппаратная вертикализация – самостоятельная вертикализация с использованием стендера под контролем / с помощью ассистента, прошедшего специальную подготовку;
3. Активно-пассивная мануальная вертикализация – самостоятельная вертикализация с помощью одного или двух ассистентов, прошедших специальную подготовку;
4. Активная вертикализация – самостоятельная вертикализация (и ходьба) под контролем ассистента, прошедшего специальную подготовку [29].

В нашем исследовании использовались 1-я и 2-я технологии вертикализации с помощью стола-вертикализатора Vario-Line Tilt table и стола-вертикализатора с интегрированным роботизированным ортопедическим устройством и синхронизированной функциональной электростимуляцией ErigoPro.

Методы дыхательной реабилитации

Респираторная реабилитация – это комплекс приемов и технологий респираторной физиотерапии, направленных на восстановление бронхиальной гигиены и нормализации газообменной функции у пациентов с дыхательной недостаточностью. Методики респираторной реабилитации, использованные в нашей работе, были следующие:

- Компрессорные ингаляционные системы (небулайзеры);
- PEP-тренажеры с управляемым сопротивлением (Ascapella, Portex, Великобритания);
- Побудительная спирометрия;
- Ручная гиперинфляция;
- Электростимуляция мышц и нервов респираторной группы;

Также применяли метод высокочастотной осцилляции грудной стенки с помощью виброжилета (VEST-терапия), восстанавливающий проходимость бронхиального дерева в результате механического (вибрационного) удаления мокроты.

2.4 Методы статистического анализа

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 10.0 и статистической надстройки приложения Excel для Windows 10. Для количественных признаков данные приведены в виде медианы и границ межквартильного интервала Me (Q1; Q3). Для качественных признаков приведена доля в процентах. Сравнительный анализ количественных признаков выполняли с помощью критерия Манна-Уитни. Обоснование различий динамики показателей проведено с использованием критерия знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок, а также с использованием двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Для всех

статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

ГЛАВА 3.

РЕСПИРАТОРНАЯ ПОЛИНЕВРОМИОПАТИЯ КАК КЛЮЧЕВАЯ ПРОБЛЕМА ОТЛУЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ОТ ИВЛ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

3.1 Электронеуромиография группы респираторных нервов у пациентов с респираторной полиневромиопатией

С целью определения степени тяжести респираторной полиневромиопатии с помощью метода ЭНМГ нами исследовалась основная группа нервов, обеспечивающих иннервацию мышечного аппарата внешнего дыхания, а именно: диафрагмальные, межреберные и длинный грудной нервы. ЭНМГ исследовалась при поступлении и в динамике - при выписке (или переводе из ОРИТ) (на 12-13 сутки). При оценке выраженности полиневромиопатии и степени нарушения проведения по нерву использовались общепринятые критерии [73]:

Степень нарушения проведения нервного импульса (% проведения от нормы):

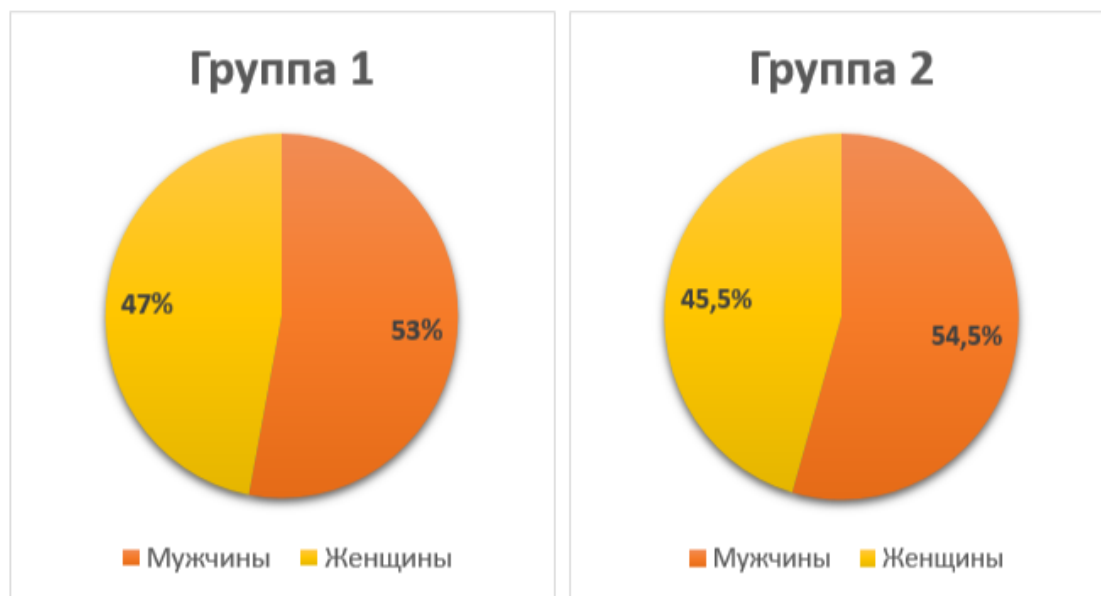
- Легкая 100-70 %;
- Средняя 69-40 %;
- Тяжелая 39-10 %;
- Крайне тяжелая 9 % и менее.

Нами был проведен сравнительный анализ показателей у пациентов, находящихся на длительной ИВЛ (на ИВЛ (n=17) и прошедших процесс длительного отлучения от ИВЛ (без ИВЛ (n=33)).

При оценке демографических характеристик было установлено, что возраст пациентов статистически не различался и составил в группе 1 – 42,18 лет (95% ДИ 33,43; 50,93), а в группе 2 – 49,91 лет (95% ДИ 43,74; 56,08), $p=0,143$.

В группе 1 преобладали пациенты мужского пола (53 %), так же как и в группе 2 было больше мужчин (54,5 %) (Рисунок 2).

Рисунок 2 – Распределение пациентов в группах исследования по полу



На первом этапе исследования мы провели сравнительный анализ показателей ЭНМГ основных респираторных нервов в группах 1 и 2 при поступлении в ОРИТ КИМ (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение результатов ЭНМГ (% проведения по нерву от нормы) респираторной группы нервов между пациентами групп 1 и 2 при поступлении в ОРИТ

Нерв		% проведения по нерву от нормы Группа 1 n=17	% проведения от нормы Группа 2 n=33	p
Диафрагмальный левый	М	25,14	71,82	0,076
	95ДИ	(8,23; 58,52)	(58,76; 84,88)	

Диафрагмальный правый	М	25,14	67,71	0,172
	95ДИ	(9,49; 59,77)	(53,86; 81,56)	
Длинный грудной левый	М	21,43	54,24	0,433
	95ДИ	(11,99; 54,85)	(35,67; 72,80)	
Длинный грудной правый	М	20	56,35	0,230
	95ДИ	(13,24; 53,24)	(38,09; 74,62)	
Межреберный левый	М	10,71	46,65	0,097
	95ДИ	(4,72; 26,15)	(27,16; 64,13)	
Межреберный правый	М	21,43	50,41	0,165
	95ДИ	(11,99; 54,85)	(31,11; 69,72)	

У пациентов обеих групп выявлены нарушения проводимости по всем исследованным нервам от легкой до тяжелой степени. Статистически значимых различий между пациентами сравниваемых групп при поступлении в ОРИТ выявлено не было ни по одной паре нервов, что вероятно связано с ограничением статистического анализа ввиду малой выборки Группы 1. Имеется тенденция по более выраженному нарушению проведения нервного импульса по левому диафрагмальному и левому межреберному нерву у пациентов, находящихся на длительной ИВЛ (Группа 1).

На следующем этапе был проведен анализ динамики показателей ЭНМГ внутри Группы 1 и Группы 2.

В таблице 2 представлены данные ЭНМГ группы пациентов на ИВЛ при поступлении и в динамике при переводе из ОРИТ. Полученные показатели подтверждают наше предположение, что у всех пациентов с неудачным отлучением от ИВЛ имеет место тяжелая респираторная полиневромиопатия по основным нервам, обеспечивающим иннервацию аппарата внешнего дыхания. В динамике также отмечается сохранение

тяжелой полиневромиопатии без достоверной статистической разницы показателей проведения нервного импульса.

Таблица 2 – Показатели ЭНМГ (% проведения по нерву от нормы) основных дыхательных нервов в группе 1 (n=17) при поступлении в ОРИТ и при переводе из ОРИТ

Нерв		% проведения по нерву от нормы при поступлении в ОРИТ	% проведения от нормы при переводе из ОРИТ	p
Диафрагмальный левый	М	25,14	37,71	0,285
	95ДИ	(8,23; 58,52)	(3,34; 78,77)	
Диафрагмальный правый	М	25,14	37,71	0,180
	95ДИ	(9,49; 59,77)	(3,34; 78,77)	
Длинный грудной левый	М	21,43	22,14	0,785
	95ДИ	(11,99; 54,85)	(10,21; 54,5)	
Длинный грудной правый	М	20	21,43	0,655
	95ДИ	(13,24; 53,24)	(11,24; 54,1)	
Межреберный левый	М	10,71	28,57	0,109
	95ДИ	(4,72; 26,15)	(12,07; 69,21)	
Межреберный правый	М	21,43	19,29	1,000
	95ДИ	(11,99; 54,85)	(14,64; 53,21)	

Ниже в таблице 3 представлены данные ЭНМГ группы пациентов без ИВЛ при поступлении и при переводе из ОРИТ. Несмотря на спонтанное дыхание и отсутствие необходимости в проведении респираторной поддержки, имеет место нарушение проведения по всем исследованным нервам. При сравнении исходных показателей и результатов ЭНМГ при

переводе из ОРИТ выявлено, что достоверно отчетливая положительная динамика отмечается по правому диафрагмальному нерву, где при поступлении наблюдается средняя степень нарушения проведения – 67,7 %, а при выписке уже легкая степень – 80,82 %, $p = 0,014$. Также достоверно незначительная положительная динамика выявлена и при исследовании проведения по левому межреберному нерву, где при поступлении наблюдается средняя степень нарушения проведения – 45,65 %, и при выписке сохраняется средняя степень, но с небольшим улучшением – 50,94 % $p = 0,017$ (Таблица 3). По остальным парам исследованных нервов в таблице нет достоверной разницы при переводе из ОРИТ.

Таблица 3 – Показатели ЭНМГ (% проведения по нерву от нормы) основных дыхательных нервов в группе 2 (n=33) при поступлении в ОРИТ и при переводе из ОРИТ

Нерв		% проведения по нерву от нормы при поступлении в ОРИТ	% проведения от нормы при переводе из ОРИТ	p
Диафрагмальный левый	М	71,82	79,53	0,122
	95ДИ	(58,76; 84,88)	(66,55; 92,51)	
Диафрагмальный правый	М	67,71	80,82	0,014
	95ДИ	(53,86; 81,56)	(69,16; 92,48)	
Длинный грудной левый	М	54,24	51,53	0,514
	95ДИ	(35,67; 72,8)	(33,37; 69,36)	
Длинный грудной правый	М	56,35	50,35	0,249
	95ДИ	(38,09; 74,62)	(32,43; 68,28)	
Межреберный левый	М	45,65	50,94	0,017
	95ДИ	(27,16; 64,13)	(32,31; 69,57)	

Межреберный правый	М	50,41	53,94	0,268
	95ДИ	(31,11; 69,72)	(34,26; 73,62)	

3.2 Результаты ультразвукового сканирования диафрагмы и четырехглавой мышцы бедра

Диафрагма является основной мышцей акта вдоха, и дисфункция диафрагмы присутствует у многих пациентов в критическом состоянии.

В нашем исследовании мы решили также оценить не только физиологическую составляющую респираторной механики, а именно оценку степени нарушения проведения по дыхательным нервам, но и провести сравнительный анализ толщины правого и левого куполов диафрагмы у пациентов группы 1 (на ИВЛ) и группы 2 (без ИВЛ).

3.2.1 Ультразвуковое исследование диафрагмы

При проведении УЗИ диафрагмы в течение первых 72 часов от момента поступления в ОРИТ у пациентов на ИВЛ и на спонтанном дыхании оценивалась толщина обоих куполов диафрагмы. В норме толщина купола диафрагмы составляет 0,3-0,5 см. В Таблице 4 и таблице 5 представлены результаты ультразвукового исследования толщины диафрагмы в группе 1 и группе 2.

Таблица 4 – Толщина правого купола диафрагмы (в см) в сравниваемых группах

	Группа 1 (n=17)	Группа 2 (n=33)	р
М	0,45	0,40	0,010
95ДИ	(0,40; 0,50)	(0,37; 0,44)	

Таблица 5 – Толщина левого купола диафрагмы (в см) в сравниваемых группах

	Группа 1 (n=17)	Группа 2 (n=33)	p
М	0,43	0,40	0.021*
95ДИ	(0,38; 0,48)	(0,37; 0,43)	

Толщина правого купола у пациентов группы 1 составила 0,45 см (ДИ 0,40; 0,50), а толщина правого купола у пациентов Группы 2 составила 0,40 см (ДИ 0,37; 0,44), $p = 0,010$. Толщина левого купола пациентов Группы 1 составила 0,43 см (ДИ 0,38; 0,48), а толщина левого купола пациентов Группы 2 составила 0,40 см (ДИ 0,37; 0,43), $p = 0,021$. Следует отметить, что в обеих группах толщина куполов диафрагмы находилась в диапазоне нормальных значений.

3.2.2. Ультразвуковое исследование четырехглавой мышцы бедра (квадрицепса)

В последнее время при изучении ПНМКС, а , в частности, маркеров миопатии, особый интерес представляет изучение толщины квадрицепса как косвенного показателя общей потери мышечной массы. В своей работе мы провели УЗИ четырехглавой мышцы обоих бедер с измерением толщины всех 4 мышц, входящих в состав квадрицепса, а именно *musculus rectus femoris*, *musculus vastus intermedius*, *musculus vastus medialis*, *musculus vastus lateralis*. Исследование проводили в первые 72 часа от момента поступления в ОРИТ. В таблице 6 представлены результаты УЗИ четырехглавой мышцы бедра у пациентов группы 1 и группы 2.

Таблица 6 – Толщина четырехглавой мышцы бедра (в см) в сравниваемых группах

Мышца		Группа 1 (n=17)	Группа 2 (n=33)	p
musculus rectus femoris прав.	М	1,82	1,91	0,376
	95ДИ	(1,51; 2,12)	(1,71; 2,12)	
musculus vastus intermedius прав.	М	1,17	1,35	0,229
	95ДИ	(0,87; 1,46)	(1,17; 1,54)	
musculus vastus medialis прав.	М	2,07	1,82	0,376
	95ДИ	(1,68; 2,46)	(1,59; 2,05)	
musculus vastus lateralis прав.	М	1,91	1,75	0,769
	95ДИ	(1,41; 2,41)	(1,48; 2,03)	
musculus rectus femoris лев.	М	1,92	1,91	0,914
	95ДИ	(1,60; 2,24)	(1,71; 2,11)	
musculus vastus intermedius лев.	М	1,25	1,32	0,806
	95 ДИ	(1,01; 1,50)	(1,12; 1,52)	
musculus vastus medialis лев.	М	2,11	1,83	0,256
	95ДИ	(1,68; 2,54)	(1,60; 2,05)	
musculus vastus lateralis лев.	М	1,97	1,70	0,505
	95ДИ	(1,45; 2,50)	(1,43; 1,97)	

В результате проведенного исследования между сравниваемыми группами не выявлено каких-либо достоверных отличий по толщине всех четырех отделов квадрицепса.

Резюме

Таким образом, при анализе полученных данных можно сделать вывод, что у пациентов ОРИТ, находящихся на длительной ИВЛ, развивается РН средней и тяжелой степени. Очевидно, что даже после отлучения от респиратора у пациентов также сохраняется РН разной степени выраженности. На фоне проводимых активных реабилитационных мероприятий у пациентов, отлученных от ИВЛ, РН регрессирует в течение 10-12 суток, что проявляется улучшением клинической картины, а также положительной динамикой показателей ЭНМГ по всем шести респираторным нервам без достоверной статистической разницы, что связано, по-видимому, с малыми размерами групп сравнения. Несмотря на все имеющиеся предпосылки, ультразвуковое сканирование толщины диафрагмы и четырехглавой мышцы бедра у пациентов с респираторной полиневромиопатией не продемонстрировало значимой диагностической ценности для дифференциации степени повреждения нервно-мышечного аппарата.

ГЛАВА 4.

КЛЮЧЕВЫЕ МАРКЕРЫ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА, ЭНЕРГОПОТРЕБНОСТЬ В ПОКОЕ И ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕСПИРАТОРНОЙ ПОЛИНЕВРОМИОПАТИЕЙ

Зачастую в условиях поливалентных ОРИТ недостаточное внимание уделяют адекватности методов метаболического контроля и нутритивной поддержки, что приводит к закономерному развитию синдрома белково-энергетической (нутритивной) недостаточности (БЭН). Для оценки глубины расстройств белкового обмена целесообразно проводить оценку двух основных белковых пулов - соматического и висцерального. Ключевыми маркерами соматического пула белка являются: масса тела, индекс массы тела, дефицит массы тела и ряд антропометрических показателей. Висцеральный пул белка оценивают по таким лабораторным индикаторам как альбумин, трансферрин, холинэстераза, абсолютное число лимфоцитов крови. Непрямая калориметрия (метаболический мониторинг), основанная на синхронизированном определении потребления кислорода (VO_2) и экскреции углекислоты (VCO_2), это «золотой стандарт» определения энергетических потребностей реанимационного пациента в условиях ИВЛ [77].

Нами проведен сравнительный анализ основных маркеров соматического, висцерального пула белка, энергопотребности в покое и при проведении вертикализации и велокинеза у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с респираторной полиневромиопатией и без нее.

На первом этапе всем пациентам была проведена оценка нутритивного статуса в течение первых 72 часов от момента поступления. Антропометрические показатели включали в себя: оценку ИМТ, определение дефицита массы тела (%), определение с помощью калипера толщины

musculus adductor pollicis на обеих кистях. Расчет реальной суточной энергопотребности и энергопотребности покоя проводили с помощью метода непрямой калориметрии. На втором этапе исследования была проведена оценка показателя энергетической цены вертикализации и велокинеза в группе пациентов с РН и в контрольной группе.

Основные результаты первого этапа исследования представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Основные параметры белково-энергетического обмена и нутритивного статуса у больных ОРИТ с РН и без РН

Основные параметры белково-энергетического обмена и нутритивного статуса	Респираторная полиневромиопатия, n=50	Контрольная группа, n =25	p
Возраст, годы	47(18;68)	52,3 (49,8;55,7)	0,87
NRS 2002 , баллы	5,28 (3;6)	4,55 (3;5)	0,76
ИМТ, кг\м ²	23,41 (17,39;35,4)	21,08 (19,9;21,9)	0,61
Дефицит массы тела, %	14,32 (3;36)	16,5 (10,3;23,3)	0,54
Толщина <i>musculus adductor pollicis</i> справа, мм	17,81(12;22)	11,99 (10;13)	0,02
Толщина <i>musculus adductor pollicis</i> слева, мм	17,75(13;21)	12,06 (10;13)	0,04
Альбумин сыворотки крови, г/л	25,17 (13;31,1)	29,92 (25,44;32,87)	0,03
Трансферрин сыворотки крови, г/л	1,47 (0,79;2,29)	1,98 (1,39;2,19)	0,004
Холинэстераза сыворотки крови, ЕД\л	3638,88 (2076;6498)	4148 (1318;7062)	0,04
Лимфоциты, абс.	2082,5 (1423;2600;)	1869,4	0,08

количество в ммЗ		(1488,7;2255,77)	
Потери азота с мочой, г/сутки	7,8 (3,68;13,7)	12,01 (9,78;15,01)	0,03
Энергопотребность покоя по данным непрямой калориметрии, ккал/сутки	1456 (1033;2697)	1399 (1159;1672)	0,07

У пациентов с РН по сравнению с контрольной группой сывороточные уровни альбумина, трансферрина, холинэстеразы были достоверно ниже. Следует отметить, что степень снижения маркеров висцерального пула белка в группе пациентов с РН соответствовала средне-тяжелой БЭН, в то время как у пациентов контрольной группы эти же параметры соответствовали БЭН легкой степени. Различия по таким показателям как ИМТ, дефицит массы тела, количество лимфоцитов в периферической крови, энергопотребность покоя не имели статистической значимости, но в обеих сравниваемых группах был выраженный дефицит массы тела – около 15% в обеих группах. Напротив, у пациентов с РН была выявлена достоверно большая толщина *musculus adductor policis* на обеих руках, но существенно более низкий уровень экскреции азота с мочой по сравнению с группой контроля, что можно объяснить отечностью («пастозностью») мягких тканей верхних конечностей вследствие дефицита белка.

Определение энергетической потребности пациентов ОРИТ в покое и на фоне вертикализации и велокинеза продемонстрировали существенный прирост энергетической цены этих реабилитационных методик у пациентов с РН. Так, энергетическая цена вертикализации была достоверно выше в группе РН в среднем в 2,7 раза, а при проведении прикроватного велокинеза – в 4,4 раза по сравнению с группой контроля (Таблица 8).

Таблица 8 – Энергетическая цена вертикализации и велокинеза у пациентов с РН и в контрольной группе

Основные параметры белково-энергетического обмена и нутритивного статуса	Респираторная полиневромиопатия, n=50	Контрольная группа, n=25	p
Энергетическая цена вертикализации, ккал/кг	5,10 (2,01;8,6)	1,9 (1,01;3;46)	0,03
Энергетическая цена велокинеза, ккал/кг	6,77 (3,12;7,79)	1,55 (0,66;4,21)	0,01

Данные о пациентах с ПНМКС, полученные нами, свидетельствуют, что РН характеризуется повреждением в первую очередь висцеральной составляющей белкового пула, что проявляется существенно более низкими уровнями не только альбумина и трансферрина сыворотки крови, но и сывороточной холинэстеразы. Синтез сывороточной холинэстеразы происходит в печени, и низкие уровни этого маркера позволяют говорить о снижении белоксинтезирующей функции печени. Специфичность белково-энергетического профиля и нутритивного статуса пациентов ОРИТ с РН связана не только с наличием выраженных расстройств висцерального пула белка, но и присутствия очевидных признаков повреждения соматического пула – сочетание достоверно более низкого показателя экскреции азота с мочой с существенным дефицитом массы тела. Сложность коррекции выявленных расстройств белково-энергетического обмена связана, по-видимому, с длительным персистирующим течением процессов острой мышечной атрофии, затрагивающих нервно-мышечный аппарат системы внешнего дыхания. Неудачное отлучение ИВЛ, связанное с выраженной мышечной слабостью, отсутствие регресса дыхательной недостаточности формируют патогенетическую основу порочного круга, поддерживающего катаболический синдром.

Резюме

Оценка основных показателей белково-энергетического обмена и нутритивного статуса у пациентов с РН продемонстрировала наличие синдрома белково-энергетической недостаточности средне-тяжелой степени, что проявлялось снижением параметров, характеризующих как висцеральный, так и соматический пул белка. Непрямая калориметрия не выявила признаков гиперметаболизма, но энергетические затраты на реабилитационные мероприятия у пациентов с РН оказались существенно повышены. Программа нутритивной поддержки у пациентов с РН, получающих вертикализацию и велокинез, должна быть максимально персонализирована с учетом индивидуальной величины прироста энергопотребления вне постельного режима.

ГЛАВА 5.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСА МЕТОДОВ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ РЕАНИМАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕСПИРАТОРНОЙ ПОЛИНЕВРОМИОПАТИЕЙ

Из 17 пациентов, поступивших в ОРИТ КИМ на длительной ИВЛ, в ходе комплексной реабилитации к 12 суткам интенсивной терапии удалось отлучить от аппарата ИВЛ 15 пациентов. Двух пациентов отлучить не удалось.

Пациент 1. Женщина К., 35 лет, поступила в ООО «КИМ» с диагнозом: Инфаркты головного мозга в лобных, теменных, затылочных долях до уровня Th4 спинного мозга. Длительность ИВЛ на момент поступления в ОРИТ КИМ составила 98 суток. При поступлении: пациентка в ясном сознании, на ИВЛ через ТСТ в режиме SIMV+ Ps (Pi = 16, Ps = 16, trig = 1л, compl = 37,3), гастростома. При оценке по шкалам: Рэнкин 5, MRC 0, Ashwort 0, шкала исходов Глазго 4. ИМТ 27,57 кг/м², альбумин 32 г/л, трансферрин 2,31 г/л, холинэстераза 4862 Ед/мл. Гравитационный градиент – 20 градусов, попыток вертикализации не проводилось. При исследовании дыхательной группы нервов – данные за грубое аксональное поражение исследуемых нервов, ответы не зарегистрированы ни по одному из исследуемых нервов. При ЭНМГ верхних и нижних конечностей – аксональная сенсомоторная полиневропатия верхних конечностей тяжелой степени, ни по одному исследуемому нерву ответы не получены; данные ЭНМГ нижних конечностей – аксональная сенсомоторная полиневропатия тяжелой степени (nervus tibialis sin 66 % от нормы, nervus tibialis dex 77% от нормы), по остальным исследуемым нервам ответы не получены. УЗИ диафрагмы – в пределах нормы. На 6 сутки пациентка, находясь на инвазивной ИВЛ, 1 час проводила в режиме SPONT, т.е. могла инициировать дыхание, а к моменту выписки уже могла находиться в режиме SPONT до

14-16 часов в сутки с последующим переводом в SIMV+ для респираторного отдыха. Длительность госпитализации составила 28 суток. При выписке: пациентка в ясном сознании на ИВЛ через ТСТ в режиме SIMV+ P_s ($P_i = 15$, $P_s = 15$, $trig = 1.4$ л, $compl = 39,9$), гастростома, Рэнкин 5, MRC 0, Ashwort 0, шкала исходов Глазго 4, ИМТ 28,39 кг/м², альбумин 35 г/л, трансферрин 2,581, ХЭ 6190. Гравитационный градиент – 80 градусов. Время вертикализации составило 4 ч. При исследовании дыхательной группы нервов в динамике – данные за грубое аксональное поражение исследуемых нервов, ответы не зарегистрированы.

Пациент 2. Мужчина 45 лет, был исключен из исследования на 7 день из-за развития делирия.

При поступлении в ОРИТ 12 пациентов в группе 1 находились на ИВЛ в режиме синхронизированной перемежающейся вентиляции (SIMV) и 5 пациентов - в режиме спонтанного дыхания (SPONT); на вторые сутки- 6 пациентов находились в режиме SIMV, 3 пациента - в режиме спонтанного дыхания с положительным давлением в конце выдоха и поддержкой давлением (CPAP+PS), 8 пациентов в режиме SPONT, на третьи сутки – 2 больных - в режиме SIMV, 3 пациента- в режиме CPAP+PS, 10 пациентов – в режиме SPONT, спонтанных режимах или без ИВЛ; к пятому дню в режиме SIMV вентилировали только 1 пациентку, 2 пациентов- в режиме CPAP+PS, в режиме спонтанного дыхания находились 10 пациентов. На 12 сутки только 1 больная оставалась на ИВЛ в режиме SIMV, все остальные пациенты были либо отлучены от ИВЛ, либо находились на ИВЛ в режиме спонтанного дыхания с поддержкой давлением (Таблица 9).

Таблица 9 – Режимы ИВЛ и динамика отлучения от ИВЛ у пациентов группы 1

Вентиляция легких	1 сутки	5 сутки	7 сутки	12 сутки
SIMV	70,5%	5,9%	6,25%	6,25%

CPAP+PS	-	11,7%	6,25%	-
SPONT	29,5%	58,8%	43,75%	12,5%
Спонтанное дыхание	-	23,6%	43,75%	81,25%

При проведении процедуры отлучения от ИВЛ у пациентов выполнялась метаболография методом непрямой калориметрии на 1, 5, 7 и 12 сутки от момента поступления в ОРИТ с измерением таких показателей как: VO₂ rest – объем кислорода в мл, потребляемый в покое; VO₂ work – объем кислорода в мл, потребляемый при реабилитационной нагрузке; REE rest – энергопотребность в покое и REE work – энергопотребность при реабилитационной нагрузке. В качестве реабилитационной нагрузки использовался метод вертикализации на поворотном столе. У пациентов, находившихся на ИВЛ, дополнительно оценивались некоторые респираторные показатели – SpO₂ air – это уровень насыщения крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом и EtCO₂ – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха.

В таблице 10 показана динамика вышеуказанных показателей у пациентов группы 1 в процессе отлучения от ИВЛ.

Таблица 10 – Динамика некоторых респираторных показателей и параметров метаболографии у пациентов группы 1

Показатель		1 сутки n=17	5 сутки n=17	7 сутки n=17	12 сутки n=18	p
SpO ₂ air %	М	93,2	93,4	95,2	95,6*	0,002
	95ДИ	(89,99; 96,41)	(89,32; 97,48)	(94,16; 96,24)	(93,18; 98,02)	
EtCO ₂ мм рт ст	М	33,6	37,8	36,2	37,2	0,052
	95ДИ	(30,61; 36,59)	(35,58; 40,02)	(33,81; 38,59)	(35,48; 38,52)	

VO2 rest мл/мин	М	236,48	237,78	237,54	231,76	0,782
	95ДИ	(162,77; 310,19)	(168,24; 307,32)	(179,22; 295,86)	(171,65; 291,87)	
VO2 work мл/мин	М	262,08	271,1	262,04	254,86	0,269
	95ДИ	(162,2; 361,96)	(181,05; 361,15)	(189,22; 334,86)	(178,93; 330,79)	
REE rest ккал	М	1534,8	1560,8	1482,2	1488,6	0,840
	95ДИ	(1031,6; 2038)	(1212,71; 1908,89)	(1200,66; 1763,74)	(1258,68; 1718,52)	
REE work ккал	М	1668,4	1668,6	1646,4	1665,6	0,896
	95ДИ	(1111,94; 2264,86)	(1253,77; 2123,43)	(1282,58; 2010,22)	(1361,57; 1969,63)	

Показатель SpO2 air при измерении на 1 сутки (исходно) составлял в среднем 93,2 %, а на 12 сутки наблюдался достоверный прирост значений данного показателя до 95,6%, $p = 0,002$. Аналогично была выявлена отчетливая тенденция ($p = 0,052$) прироста значений EtCO2, на 2 сутки – 33,6 мм рт. ст. и 37,2 мм рт. ст. на 12 сутки, что может свидетельствовать о нормализации минутной вентиляции легких. Данные метабографии продемонстрировали умеренный уровень потребления кислорода и энергообмена как в покое, так и при проведении реабилитационных мероприятий, показатели статистически достоверно не различались исходно и в динамике.

Между обеими сравниваемыми группами, получавшими комплекс реабилитационных мероприятий в сочетании с индивидуализированной с помощью метабографии нутритивной поддержкой, проведен сравнительный анализ показателей ЭНМГ при переводе из ОРИТ. Так, при переводе из ОРИТ проведение по всем шести исследуемым нервам было статистически достоверно лучше у пациентов группы 2 (Таблица 11), а именно: по левому диафрагмальному нерву на 41,82%, правому

диафрагмальному нерву на 43,11%, левому длинному грудному нерву на 29,39%, правому длинному грудному нерву на 28,92%, левому межреберному нерву на 22,37%, правому межреберному нерву на 34,65%. Следует отметить, что при поступлении в ОРИТ между группами не было выявлено достоверных отличий по показателям ЭНМГ (Таблица 1).

Таблица 11 – Сравнение результатов ЭНМГ респираторной группы нервов между пациентами групп 1 и 2 при переводе из ОРИТ

Нерв		% проведения по нерву Группа 1 n=17	% проведения от нормы Группа 2 n=33	p
Диафрагмальный левый	М	37,71	79,53	0,034
	95ДИ	(3,34; 78,77)	(66,55; 92,52)	
Диафрагмальный правый	М	37,71	80,82	0,040
	95ДИ	(3,34; 78,77)	(69,16; 92,48)	
Длинный грудной левый	М	22,14	51,53	0,009
	95ДИ	(10,21; 54,50)	(33,70; 69,36)	
Длинный грудной правый	М	21,43	50,35	0,024
	95ДИ	(11,24; 54,10)	(32,43; 68,28)	
Межреберный левый	М	28,57	50,94	0,047
	95ДИ	(12,07; 69,21)	(32,31; 69,57)	
Межреберный правый	М	19,29	53,94	0,019
	95ДИ	(14,64; 53,21)	(34,26; 73,62)	

Резюме

Сочетание комплекса реабилитационных мероприятий и метаболически-ориентированной нутритивной поддержки у пациентов с РН на длительной ИВЛ позволило отлучить большую часть пациентов в течение

12 суток интенсивной терапии. Отлучение пациентов от ИВЛ проходило с достоверным увеличением показателя насыщения гемоглобина кислородом и нормализацией концентрации CO_2 на выдохе, при стабильных показателях потребления кислорода и энергопотребления. Возможно, данная стабильность связана с применением реабилитационных мероприятий (вертикализации и велокинеза), персонализированных с помощью метода непрямой калориметрии. Эффективность реанимационной реабилитации у пациентов с РН, отлученных от ИВЛ до поступления в ОРИТ КИМ, проявлялась достоверной нормализацией проведения нервного импульса по основным респираторным нервам, в первую очередь по диафрагмальным и межреберным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПНМКС является приобретенным вследствие критического состояния синдромом нервно-мышечных нарушений по типу полиневропатии и/или миопатии, клинически проявляющийся общей мышечной слабостью и являющийся основной причиной затруднений в прекращении ИВЛ. Длительная ИВЛ, иммобилизация, тяжелый сепсис и полиорганная дисфункция, так же как и нейро- и миотоксические агенты, являются одними из основных факторов риска приобретенной в ОРИТ нейромиопатии. С достижениями в современной интенсивной терапии смертность от критических состояний в ОРИТ снизилась, однако, частота развития ПНМКС существенно выросла.

Респираторная полиневромиопатия является важным компонентом ПНМКС, в котором на первое место выходит проблема дыхательной недостаточности, связанной с поражением нервно-мышечного аппарата внешнего дыхания. Клиническим последствием РН является неудачное отлучение от ИВЛ и длительное нахождение пациентов в ОРИТ. Основными звеньями патогенеза являются иммобилизационный синдром, натриевая каналопатия, избыточная аутофагия и белково-энергетическая недостаточность, диафрагмальная дисфункция, а также не до конца понятная большей части исследователей острая мышечная атрофия, характерная именно для критического состояния. Методы диагностики РН могут шире применяться в рутинной клинической практике. Важным методом коррекции РН является персонализированная в соответствии с результатами метаболического мониторинга нутритивная поддержка.

Целью нашего исследования стало улучшение результатов лечения больных отделений реанимации и интенсивной терапии, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких, с помощью дифференцированного подбора индивидуальной программы белково-энергетического обеспечения и методов реанимационной реабилитации. Для

реализации поставленных задач нами было проведено проспективное когортное исследование с включением 75 пациентов ОРИТ, находящихся на длительной ИВЛ или перенесших длительную ИВЛ. Основными критериями респираторной полиневромиопатии (РН) были неоднократные (более 2 за 24 часа) неудачные попытки отлучения от ИВЛ, а также наличие доказанной с помощью электромиографии полиневромиопатии нервно-мышечного комплекса аппарата внешнего дыхания (диафрагмального, длинного грудного, межреберных нервов). Не так давно Gosselink R. с соавторами в работе «Physiotherapy for Adult Patients with Critical Illness: Recommendations of the European Respiratory Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients» [67] декларировали, что респираторная полиневромиопатия может рассматриваться как основная проблема, определяющая развитие дыхательной недостаточности и увеличение сроков перевода пациента, находящегося на длительной ИВЛ, на спонтанное дыхание. С целью определения степени тяжести респираторной полиневромиопатии с помощью метода электронейромиографии (ЭНМГ) нами было проведено исследование основной группы нервов, обеспечивающих иннервацию мышечного аппарата внешнего дыхания, а именно: диафрагмальные, межреберные и длинный грудной нервы. Полученные показатели в ходе исследования подтвердили наше предположение, что у всех пациентов с неудачным отлучением от ИВЛ отмечается тяжелая респираторная полиневромиопатия по всем исследованным нервам. В динамике также отмечалось – сохранение тяжелой полиневромиопатии без достоверной статистической динамики показателей проведения по нервам. Очевидно, что даже после отлучения от респиратора у пациентов также сохраняется РН разной степени выраженности, которая в динамике на фоне проводимых реабилитационных мероприятий может иметь определенный клинический регресс.

За последнее десятилетие значительные клинические усилия и исследования почти полностью сосредоточились на слабости мышц

конечностей, приобретенной в ОРИТ, с небольшим акцентом на диафрагму. Было высказано предположение, что это может быть связано с отсутствием знаний о влиянии критического состояния на дыхательные мышцы или ограниченным наличием инструментов для оценки и мониторинга функции диафрагмы у пациентов в ОРИТ. В актуальном исследовании «Evolution of Diaphragm thickness during mechanical ventilation. Impact of Inspiratory Effort» 107 пациентов с длительной ИВЛ Goligher E. С. с соавторами продемонстрировали, что в течение первой недели механической вентиляции толщина диафрагмы уменьшилась более чем на 10% у 47 пациентов (44%), увеличилась более чем на 10% у 13 пациентов (12%) и не изменилась у 47 пациентов (44%). Важно отметить, что, несмотря на отсутствие значимых различий в результатах этих трех групп пациентов, это исследование показывает, что диафрагма подвергается изменениям, которые можно обнаружить с помощью УЗИ во время длительной ИВЛ. Это позволяет авторам предположить, что регуляция респираторной поддержки для поддержания адекватного уровня активности диафрагмы может предотвращать атрофию диафрагмы [38]. В нашем исследовании мы решили оценить не только физиологическую составляющую респираторной механики, а именно оценку степени нарушения проведения по дыхательным нервам, но и провести сравнительный анализ толщины правого и левого куполов диафрагмы у пациентов группы 1 (на ИВЛ) и группы 2 (без ИВЛ). Также было выполнено УЗИ четырехглавой мышцы обоих бедер с измерением толщины всех 4 мышц, входящих в состав квадрицепса, а именно *musculus rectus femoris*, *musculus vastus intermedius*, *musculus vastus medialis*, *musculus vastus lateralis*. В результате проведенного исследования не выявлено каких-либо достоверных отличий по толщине всех четырех отделов квадрицепса между сравниваемыми группам. Таким образом, несмотря на все имеющиеся предпосылки, мы считаем, что исследование с помощью ультразвукового сканирования толщины диафрагмы и четырехглавой мышцы бедра у пациентов с респираторной

полиневромиопатией не имеет определенной диагностической ценности для дифференциации тяжести повреждения нервно-мышечного аппарата.

На следующем этапе нами был проведен сравнительный анализ основных маркеров соматического, висцерального пула белка, энергопотребности в покое и при проведении вертикализации и велокинеза у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с респираторной полиневромиопатией (РН) и без РН. Проспективное исследование продемонстрировало наличие синдрома белково-энергетической недостаточности среднетяжелой степени, что проявлялось снижением параметров, характеризующих как висцеральный, так и соматический пул белка. Непрямая калориметрия не выявила признаков гиперметаболизма, но энергетические затраты на реабилитационные мероприятия у пациентов с РН оказались существенно повышены. Определение энергетической потребности пациентов ОРИТ в покое и на фоне вертикализации и велокинеза характеризовались существенным приростом энергетической цены этих реабилитационных методик у пациентов с РН. Так, энергетическая цена вертикализации была достоверно выше в группе РН в среднем в 2,7 раза, а при проведении прикроватного велокинеза – в 4,4 раза по сравнению с группой контроля. Очевидно, что программа нутритивной поддержки у пациентов с РН, получающих вертикализацию и велокинез, должна быть максимально персонализирована с учетом индивидуальной величины прироста энергопотребления вне постельного режима.

Основной метаболической характеристикой критического состояния является синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма, что напрямую связано с высоким уровнем потери белка. Острая атрофия мышц может способствовать развитию выраженной слабости, быстрой утомляемости, нарушением толерантности к глюкозе, более высокой частотой осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов ОРИТ [25, 44, 52]. На клеточном уровне уменьшение размера мышечного волокна отражает дисбаланс между

протеолизом и синтезом белка. Это регулируется сложными изменениями в сигнальных путях и генных продуктах, которые регулируют распад и синтез протеинов [83]. Ключевое отличие от простой атрофии, обычно наблюдаемой в условиях постельного режима, состояния невесомости или разгрузки мышц и миопатии, вызванной сепсисом, заключается в том, что миопатия критических состояний характеризуется преимущественным миоинолизисом, который намного превосходит по своей активности механизм простой атрофии (сбалансированный протеолиз белков саркомера) [81]. Углубленный анализ литературных источников (2000–2019 гг.), посвященных оценке показателей белкового и энергетического обмена у пациентов как с ПНМКС, так и с РН, свидетельствует об отсутствии подобных исследований. Как было показано ранее в нашем исследовании, выполненном у пациентов с ПИТ-синдромом (синдромом «после интенсивной терапии»), у пациентов, перенесших острую церебральную недостаточность, результатом критического состояния церебрального генеза является в первую очередь существенное снижение структурных показателей, характеризующих состояние соматического пула белка (масса тела, антропометрические показатели). По сути, метаболическим исходом критического состояния церебральной этиологии следует считать выраженный дефицит массы тела. В первую очередь за счет потери мышечной массы в сочетании с умеренно сниженными показателями белкового статуса. При этом ряд показателей, таких как уровень лимфоцитов крови, экскреция азота с мочой и энергопотребность покоя находятся в коридоре «нормальных» значений [8]. Напротив, данные о пациентах с ПНМКС, полученные нами, свидетельствуют, что РН характеризуется повреждением в первую очередь висцеральной составляющей белкового пула, что проявляется существенно более низкими уровнями не только альбумина и трансферрина сыворотки крови, но и сывороточной холинэстеразы. Синтез сывороточной холинэстеразы происходит в печени, и низкие уровни этого маркера позволяют говорить о снижении

белоксинтезирующей функции печени. Специфичность белково-энергетического профиля и нутритивного статуса пациентов ОРИТ с РН связана не только с наличием выраженных расстройств висцерального пула белка, но и присутствием очевидных признаков повреждения соматического пула – сочетание достоверно более низкого показателя экскреции азота с мочой с существенным дефицитом массы тела. Сложность коррекции выявленных расстройств белково-энергетического обмена связана, по-видимому, с длительным персистирующим течением процессов острой мышечной атрофии, затрагивающих нервно-мышечный аппарат системы внешнего дыхания. Неудачное отлучение ИВЛ, связанное с выраженной мышечной слабостью, отсутствие регресса дыхательной недостаточности формирует патогенетическую основу порочного круга, поддерживающего катаболический синдром.

Сочетание комплекса реабилитационных мероприятий (вертикализации, велокинеза, методов респираторной реабилитации) и метаболически ориентированной нутритивной поддержки у пациентов с РН на длительной ИВЛ позволило отлучить большую часть пациентов в течение 12 суток интенсивной терапии. Отлучение пациентов от ИВЛ проходило с достоверным увеличением показателя насыщения гемоглобина кислородом и нормализацией концентрации CO_2 на выдохе, при стабильных показателях потребления кислорода и энергопотребления. Возможно, данная стабильность связана с применением реабилитационных мероприятий (вертикализации и велокинеза), персонализированных с помощью метода непрямой калориметрии. Эффективность реанимационной реабилитации у пациентов с РН, отлученных от ИВЛ до поступления в ОРИТ КИМ, проявлялась достоверной нормализацией проведения нервного импульса по основным респираторным нервам к 12-13 суткам интенсивной терапии.

ВЫВОДЫ

1. У всех включенных в исследование пациентов ОРИТ с неудачным отлучением от ИВЛ по данным электромиографии нервно-мышечного аппарата внешнего дыхания отмечается тяжелая респираторная полиневромиопатия.

2. Ультразвуковое исследование толщины диафрагмы и четырехглавой мышцы бедра не выявило каких-либо значимых различий у пациентов с различной степенью тяжести РН.

3. Оценка основных показателей белково-энергетического обмена и нутритивного статуса у пациентов с РН продемонстрировала наличие синдрома белково-энергетической недостаточности среднетяжелой степени, что проявлялось снижением параметров, характеризующих как висцеральный, так и соматический пул белка. Непрямая калориметрия не выявила признаков гиперметаболизма, но энергетические затраты на реабилитационные мероприятия у пациентов с РН оказались существенно повышены.

4. Разработанный оригинальный метод определения энергетической потребности пациентов ОРИТ в покое и на фоне вертикализации и велокинеза позволяет количественно рассчитать энергетическую цену этих реабилитационных методик у пациентов с респираторной полиневромиопатией. Энергетическая цена вертикализации была достоверно выше в группе РН в среднем в 2,7 раза, а при проведении прикроватного велокинеза – в 4,4 раза по сравнению с группой контроля.

5. Применение персонализированного комплекса реабилитационных мероприятий (вертикализации, велокинеза, методов респираторной реабилитации) и нутритивной поддержки у пациентов с РН на длительной ИВЛ позволяет отлучить большую (более 80%) часть пациентов в течение 12 суток интенсивной терапии. Эффективность реанимационной реабилитации у пациентов с РН, отлученных от ИВЛ, подтверждается

существенной положительной динамикой показателей ЭНМГ по основным респираторным нервам.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения степени тяжести респираторной полиневромиопатии всем пациентам ОРИТ, находящимся на длительной ИВЛ и не прошедшим процедуру отлучения от ИВЛ, рекомендуется проведение ЭНМГ основной группы нервов, обеспечивающих иннервацию мышечного аппарата внешнего дыхания, а именно: диафрагмальных, межреберных и длинного грудного нервов.

2. Пациентам ОРИТ, находящимся на длительной ИВЛ, следует не только проводить динамическую оценку основных параметров нутритивного статуса (уровни альбумина, трансферрина, лимфоцитов крови, ИМТ и дефицит массы тела), но и выполнить измерение показателя реальной энергопотребности методом непрямой калориметрии.

3. Метаболография позволяет не только корректно провести оценку нарушений энергетического обмена, подобрать необходимую пациенту калорическую нагрузку, но и наиболее адекватно определить толерантность к реабилитационным нагрузкам при проведении велокинеза и вертикализации в условиях ОРИТ.

4. Выполнение ультразвукового исследования толщины диафрагмы и четырехглавой мышцы бедра для оценки степени тяжести миопатии у пациентов с респираторной полиневромиопатией малоинформативно и нецелесообразно в рутинной клинической практике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	Аденозинтрифосфат
БЭН	Белково-энергетическая недостаточность
ВИДД	Вентилятор-ассоциированная дисфункция диафрагмы
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИМТ	Индекс массы тела
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОЦН	Острая церебральная недостаточность
ПИТ-синдром	Синдром после интенсивной терапии
ПНМКС	Полиневромиопатия критических состояний
РН	Респираторная полиневромиопатия
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ЧМТ	Черепно-мозговая травма
ЭНМГ	Электронейромиография
SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)	Оценка органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в ОРИТ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алашеев, А. М. Нейромышечные расстройства / А. М. Алашеев, А. А. Белкин // Национальное руководство по интенсивной терапии. – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2009. – Т. 1. – С. 357-360.
2. Алашеев, А. М. Синдром нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии в нейрореаниматологии: специальность 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология»: диссертация кандидата мед. наук / Алашеев Андрей Марисович; Уральская государственная медицинская академия. – Екатеринбург, 2006. – 110 С.
3. Вертикализация пациентов в процессе реабилитации: клинические рекомендации / Национальная ассоциация по борьбе с инсультом [и др.]. – 2014. – 63 С. – URL: https://rehabrus.ru/Docs/Protokol_Vertikalizaciya.pdf (дата обращения: 17.12.2021). – Текст: электронный.
4. Гинсберг, Л. Неврология для врачей общей практики / Л. Гинсберг; [перевод с английского А. П. Камчатнова]. – 4-е изд. – Москва: Лаборатория знаний, 2020. – 371 С.
5. Метаболический контроль и нутритивная поддержка в реабилитации больных с ПИТ-синдромом / И. Н. Лейдерман, А. А. Белкин, Р. Т. Рахимов, Н. С. Давыдова // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 2-1. – С. 48-52.
6. Метаболический контроль и нутритивная поддержка у пациентов на длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Клинические рекомендации / И. Н. Лейдерман, А. И. Грицан, И. Б. Заболотских [и др.]. – DOI 10.17116/anaesthesiology20190415. – Текст электронный // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – №4. – С. 5-19. – URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/anesthesiolog/2019/4/downloads/ru/1020175632019041005> (дата обращения: 17.12.2021).

7. Обоснование реанимационной реабилитации в профилактике и лечении синдрома "После Интенсивной Терапии" ПИТ-синдром / А. А. Белкин, А. М. Алашеев, Н. С. Давыдова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2014. – № 1 (59). – С. 37-43.
8. Особенности нутритивного статуса и белково-энергетического обмена пациентов, перенесших критическое состояние церебрального генеза, на этапе ОРИТ специализированного центра медицинской реабилитации / И. Н. Лейдерман, А. А. Белкин, Р. Т. Рахимов [и др.]. // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – № 15 (1). – С. 12-19.
9. Полиневромиопатия критических состояний: учебное пособие / Министерство здравоохранения РФ, ГБОУ ВПО УГМУ; [под редакцией Н. С. Давыдовой; составители: А. М. Алашеев, А. А. Белкин, Н. С. Давыдова]. – Екатеринбург: [б. и.], 2013. – 34 С.
10. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации / И. Н. Лейдерман, А. И. Грицан, И. Б. Заболотских [и др.]. – DOI 10.21320/1818-474X-2018-3-5-21. – Текст электронный // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2018. – №3. – С. 5-21. – URL: <https://intensive-care.ru/perioperatsionnaya-nutritivnaya-podderzhka-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 20.09.2021).
11. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов» [и др.]. – 2021. – 87 С. URL: https://faronline.ru/api/static/cms-files/2c0a8070-e4a8-462e-9575-804994d89261/КР_ТВП_у_взрослых.pdf (дата обращения: 17.12.2021). – Текст : электронный.
12. A negative impact of recent weight loss on in-hospital mortality is not modified by overweight and obesity / R. Barazzoni, I. Sulz, K. Shindler [et al.]. – DOI 10.1016/j.clnu.2019.11.007. – Text: electronic // Clinical Nutrition. – 2020. – Vol. 39, Iss. 8. – P. 2510-2516. – URL:

- [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(19\)33134-6/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(19)33134-6/fulltext) (дата обращения: 17.12.2021).
13. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Diagnosis of Intensive Care Unit–acquired Weakness in Adults / E. Fan, F. Cheek, L. Chlan [et al.]. - DOI 10.1164/rccm.201411-2011ST. – Text: electronic // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2014. – Vol. 190, Iss. 12. – P. 1437-1446. – URL: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201411-2011ST> (access date: 17.12.2021).
 14. Appleton, R. T. The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review / R. T. Appleton, J. Kinsella, T. Quasim. – DOI 10.1177/1751143714563016. – Text: electronic // Journal of the Intensive Care Society. – 2014. – Vol. 16, Iss. 2. – P. 126-136. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1751143714563016> (access date: 17.12.2021).
 15. Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review / M. Zambon, M. Greco, S. Bocchino [et al.]. - DOI 10.1007/s00134-016-4524-z. - Text: electronic // Intensive Care Medicine. – 2017. – Vol. 43. – P. 29-38. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-016-4524-z> (access date: 17.12.2021).
 16. Assessment of diaphragmatic function by ultrasonography: Current approach and perspectives / A. Boussuges, S. Rives, J. Finance, F. Brégeon. - DOI 10.12998/wjcc.v8.i12.2408. – Text: electronic // World Journal of Clinical Cases. – 2020. – Vol. 8, Iss. 12. – P. 2408-2424. – URL: <https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v8/i12/2408.htm> (access date: 17.12.2021).
 17. Attenuation of autophagy impacts on muscle fibre development, starvation induced stress and fibre regeneration following acute injury / A. Paolini, S. Omairi, R. Mitchell [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-018-27429-7. – Text:

- electronic // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8, Article number: 9062. – 12 P. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-27429-7> (access date: 17.12.2021).
18. Autophagy flux in critical illness, a translational approach / N. Tardif, F. Polia, I. Tjäder [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-019-45500-9. – Text: electronic // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9, Article number: 10762. – 9 P. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-45500-9> (access date: 17.12.2021).
19. Bedside Ultrasound Is a Practical and Reliable Measurement Tool for Assessing Quadriceps Muscle Layer Thickness / M. Tillquist, D. J. Kutsogiannis, P. E. Wischmeyer [et al.]. – DOI 10.1177/0148607113501327. – Text: electronic // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2014. – Vol. 38, Iss. 7. – P. 886-890. – URL: <https://aspensjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0148607113501327> (access date: 17.12.2021).
20. Belkin, A. A. The Frequency of the Involving of Phrenic Nerve into the Poly-neuropathy of Critical Illness / A. A. Belkin, A. M. Alasheev, G. A. Gulin. – Text: electronic // Journal of Neurosurgical Anesthesiology. – 2004. – Vol. 16, Iss. 4. – P. 343. – URL: https://journals.lww.com/jnsa/Fulltext/2004/10000/The_Frequency_of_the_Involving_of_Phrenic_Nerve.54.aspx (access date: 17.12.2021).
21. Bertoni, M. Monitoring Patient Respiratory Effort During Mechanical Ventilation: Lung and Diaphragm-Protective Ventilation / M. Bertoni, S. Spadaro, E. C. Goligher. – DOI 10.1186/s13054-020-2777-y. – Text: electronic // Critical Care. – 2020. – Vol. 24, Article number: 106. – 8 P. – URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-2777-y> (access date: 17.12.2021).
22. Bolton, C. F. Neuromuscular manifestations of critical illness / C. F. Bolton. – DOI 10.1002/mus.20304. – Text: electronic // Muscle & Nerve. – 2005. – Vol. 32, Iss. 2. – P. 140-163. – URL:

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.20304> (access date: 17.12.2021).
23. Cardioprotective effects of autophagy induction in sepsis / M. Abdellatif, S. Sedej, F. Madeo, G. Kroemer. – DOI 10.21037/atm.2018.10.23. – Text: electronic // Annals of Translational Medicine. – 2018. – Vol. 6, Suppl. 1. – 6 P. – URL: <https://atm.amegroups.com/article/view/21932/html> (access date: 17.12.2021).
24. Clinical factors associated with weaning failure in patients requiring prolonged mechanical ventilation / H.-J. Shin, J.-S. Chang, S. Ahn [et al.]. – DOI 10.21037/jtd.2017.01.14. – Text: electronic // Journal of Thoracic Disease. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 143-150. – URL: <https://jtd.amegroups.com/article/view/11641/html> (access date: 17.12.2021).
25. Critical evaluation of muscle mass loss as a prognostic marker of morbidity in critically ill patients and methods for its determination / V. Joskova, A. Patkova, E. Havel [et al.]. – DOI 10.2340/16501977-2368. – Text: electronic // Journal of Rehabilitation Medicine. – 2018. – Vol. 50, Iss. 8. – P. 696-704. – URL: <https://www.medicaljournals.se/jrm/content/abstract/10.2340/16501977-2368> (access date: 17.12.2021).
26. Critical illness-associated diaphragm weakness / M. Dres, E. C. Goligher, L. M. A. Heunks, L. J. Brochard. - DOI 10.1007/s00134-017-4928-4. – Text: electronic // Intensive Care Medicine. – 2017. – Vol. 43, Iss. 10. – P. 1441-1452. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-017-4928-4> (access date: 17.12.2021).
27. Critical illness polyneuropathy in ICU patients is related to reduced motor nerve excitability caused by reduced sodium permeability / S. Koch, J. Bierbrauer, K. Hass [et al.]. – DOI 10.1186/s40635-016-0083-4. – Text: electronic // Intensive Care Medicine Experimental. – 2016. – Vol. 4, Article number: 10. – 12 P. – URL: [76](https://icm-</p></div><div data-bbox=)

- experimental.springeropen.com/articles/10.1186/s40635-016-0083-4 (access date: 17.12.2021).
28. Diaphragm Dysfunction in Critical Illness / G. S. Supinski, P. E. Morris, S. Dhar, L. A. Callahan. – DOI 10.1016/j.chest.2017.08.1157. – Text: electronic // Chest. – 2018. – Vol. 153, Iss. 4. – P. 1040-1051. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369217326752?via%3Dihub> (access date: 17.12.2021).
29. Describing organ dysfunction in the intensive care unit: a cohort study of 20,000 patients / A. Soo, D. J. Zuege, G. H. Fick. [et al.]. – DOI 10.1186/s13054-019-2459-9. – Text: electronic // Critical Care. – 2019. – Vol. 23, Article number: 186. – 15 P. – URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2459-9> (access date: 17.12.2021).
30. Early parenteral nutrition evokes a phenotype of autophagy deficiency in liver and skeletal muscle of critically ill rabbits / S. Derde, I. Vanhorebeek, F. Güiza [et al.]. – DOI 10.1210/en.2011-2068. – Text: electronic // Endocrinology. – 2012. – Vol. 153, Iss. 5. – P. 2267-2276. – URL: <https://academic.oup.com/endo/article/153/5/2267/2423938> (access date: 17.12.2021).
31. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults / M. P. Casaer, D. Mesotten, G. Hermans [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1102662. – Text: electronic // The New England Journal Of Medicine. – 2011. – Vol. 365, Iss. 6. – P. 506-517. – URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1102662> (access date: 17.12.2021).
32. Effect of denervation on mitochondrially mediated apoptosis in skeletal muscle / P. J. Adhihetty, M. F. N. O'Leary, B. Chabi [et al.]. – DOI 10.1152/jappphysiol.00768.2006. – Text: electronic // Journal Of Applied Physiology. – 2007. – Vol. 102, Iss. 3. – P. 1143-1151. – URL:

<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/japplphysiol.00768.2006>

(access date: 17.12.2021).

33. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial / G. Hermans, M. P. Casaer, B. Clerckx [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(13)70183-8. – Text: electronic // THE LANCET Respiratory Medicine. – 2013. – Vol. 1, Iss. 8. – P. 621-629. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213260013701838?via%3Dihub> (access date: 17.12.2021).
34. Effects of Thyroid Hormone Treatment on Diaphragmatic Efficiency in Mechanically Ventilated Subjects With Nonthyroidal Illness Syndrome / G. Bello, G. Spinazzola, V. Giammatteo [et al.]. – DOI 10.4187/respcare.06770. – Text: electronic // Respiratory Care. – 2019. – Vol. 64, Iss. 10. – P. 1199-1207. – URL: <http://rc.rcjournal.com/content/64/10/1199> (access date: 17.12.2021).
35. Energetic dysfunction in sepsis: a narrative review / S. Preau, D. Vodovar, B. Jung [et al.]. – DOI 10.1186/s13613-021-00893-7. – Text: electronic // Annals of Intensive Care. – 2021. – Vol. 11, Article number: 104. – P. 21. – URL: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-021-00893-7> (access date: 17.12.2021).
36. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care / P. Singer, M. M. Berger, G. Van den Berghe [et al.]. – DOI 10.1016/j.clnu.2009.04.024. – Text: electronic // Clinical Nutrition. – 2009. – Vol. 28, Iss. 4. – P. 387-400. – URL: <https://espen.info/documents/0909/Intensive%20Care.pdf> (access date: 17.12.2021).
37. Evaluation of the role of cellular hypoxia in sepsis by the hypoxic marker [18F] fluoromisonidazole / R. S. Hotchkiss, R. S. Rust, C. S. Dence [et al.]. – DOI 10.1152/ajpregu.1991.261.4.R965. – Text: electronic // AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY Regulatory, Integrative and Comparative

- Physiology. – 1991. – Vol. 261, Iss. 4. – P. R965-R972. – URL: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpregu.1991.261.4.R965> (access date: 17.12.2021).
38. Evolution of Diaphragm Thickness during Mechanical Ventilation. Impact of Inspiratory Effort / E. C. Goligher, E. Fan, M. S. Herridge [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201503-0620OC. – Text: electronic // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2015. – Vol. 192, Iss. 9. – P. 1080-1088. – URL: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201503-0620OC> (access date: 17.12.2021).
39. Failure of Lactate Clearance Predicts the Outcome of Critically Ill Septic Patients / R. R. Bruno, B. Wernly, S. Binneboessel [et al.]. – DOI 10.3390/diagnostics10121105. – Text: electronic // Diagnostics. – 2020. – Vol. 10, Iss. 12, Article 1105. – 10 P. – URL: <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/12/1105> (access date: 17.12.2021).
40. Imaging of respiratory muscles in neuromuscular disease: A review / L. Harlaar, P. Ciet, A. T. van der Ploeg [et al.]. – DOI 10.1016/j.nmd.2017.11.010. – Text: electronic // Neuromuscular Disorders. – 2018. – Vol. 28, Iss. 3. – P. 246-256. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960896617311586?via%3Dihub> (access date: 17.12.2021).
41. Impact of Serum Phosphate in Mechanically Ventilated Patients With Severe Sepsis and Septic Shock / C. J. Miller, B. A. Doepker, A. N. Springer [et al.]. – DOI 10.1177/0885066618762753. – Text: electronic // Journal of Intensive Care Medicine. – 2020. – Vol. 35, Iss. 5. – P. 485-493. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885066618762753> (access date: 17.12.2021).
42. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice / M. Komatsu, S. Waguri, T. Ueno [et al.]. – DOI 10.1083/jcb.200412022. – Text: electronic // Journal of Cell Biology. – 2005. – Vol. 169, № 3. – P. 425-434. – URL:

- <https://rupress.org/jcb/article/169/3/425/51911/Impairment-of-starvation-induced-and-constitutive> (access date: 17.12.2021).
43. Insufficient autophagy contributes to mitochondrial dysfunction, organ failure, and adverse outcome in an animal model of critical illness / J. Gunst, I. Derese, A. Aertgeerts [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0b013e3182676657. – Text: electronic // Critical Care Medicine. – 2013. – Vol. 41, Iss. 1. – P. 182-194. – URL: https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2013/01000/Insufficient_Autophagy_Contributes_to.21.aspx (access date: 17.12.2021).
44. Intensive care unit acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients / R. D. Bragança, T. Bragança Lana Silveira Ataíde, L. Miranda Barreto Mourão [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcrc.2017.09.056. – Text: electronic // Journal of Critical Care. – 2017. – Vol. 42. – P. 388-389. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944117313941> (access date: 17.12.2021).
45. Intensive Care Unit-Acquired Weakness: Not Just Another Muscle Atrophying Condition / H. Lad, T. M. Saumur, M. S. Herridge [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21217840. – Text: electronic // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, Iss. 21, Article 7840. – 30 P. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/21/7840> (access date: 17.12.2021).
46. Interobserver Reliability of Quantitative Muscle Sonographic Analysis in the Critically Ill Population / A. Sarwal, S. M. Parry, M. J. Berry [et al.]. – DOI 10.7863/ultra.34.7.1191. – Text: electronic // Journal of Ultrasound in Medicine. – 2015. – Vol. 34, Iss. 7. – P. 1191-1200. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.7863/ultra.34.7.1191> (access date: 17.12.2021).
47. Jonkman, A. H. Physiology of the Respiratory Drive in ICU Patients: Implications for Diagnosis and Treatment / A. H. Jonkman, H. J. de Vries, L. M. A. Heunks. - DOI 10.1186/s13054-020-2776-z. – Text: electronic //

- Critical Care. – 2020. – Vol. 24, Article number : 104. – 10 P. – URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-2776-z> (access date: 17.12.2021).
48. Latronico, N. A guided approach to diagnose severe muscle weakness in the intensive care unit / N. Latronico, R. Gosselink. – DOI 10.5935/0103-507X.20150036. – Text: electronic // Revista Brasileira de Terapia Intensiva. – 2015. – Vol. 27, Iss. 3. – P. 199-201. – URL: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/k7HcsFWQvmZWLTb4svX9btG/?lang=en> (access date: 17.12.2021).
49. Latronico, N. Critical illness polyneuropathy and myopathy 20 years later. No man's land? No, it is our land! / N. Latronico. – DOI 10.1007/s00134-016-4475-4. – Text: electronic // Intensive Care Medicine. – 2016. – Vol. 42. – P. 1790-1793. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-016-4475-4> (access date: 17.12.2021).
50. Lim, H. S. Cardiogenic Shock: Failure of Oxygen Delivery and Oxygen Utilization / H. S. Lim. – DOI 10.1002/clc.22564. – Text: electronic // Cardiogenic Cardiology. – 2016. – Vol. 39, Iss. 8. – P. 477-483. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clc.22564> (access date: 17.12.2021).
51. Lipopolysaccharide stimulates mitochondrial biogenesis via activation of nuclear respiratory factor-1 / H. B. Suliman, M. S. Carraway, K. E. Welty-Wolf [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.M304719200. – Text: electronic // Journal of Biological Chemistry. – 2003. – Vol. 278, Iss. 42. – P. 41510-41518. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925820829548?via%3Dihub> (access date: 17.12.2021).
52. Measurement of the thickness of the adductor pollicis muscle as a predictor of outcome in critically ill patients / F. S. Caporossi, C. Caporossi, D. Borges Dock-Nascimento, J. E. de Aguilar-Nascimento. – DOI

- 10.3305/nh.2012.27.2.5514. – Text: electronic // *Nutrición Hospitalaria*. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 490-495. – URL: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/H0285/show> (access date: 17.12.2021).
53. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity / E. C. Goligher, F. Laghi, M. E. Detsky [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-015-3687-3. – Text : electronic // *Intensive Care Medicine*. – 2015. – Vol. 41, Iss. 4. – P. 642-649. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-015-3687-3> (access date: 17.12.2021).
54. Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes / E. C. Goligher, M. Dres, E. Fan [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201703-0536OC. – Text: electronic // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2018. – Vol. 197, Iss. 2. – P. 204-213. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-015-3687-3> (access date: 17.12.2021).
55. Mechanisms of Chronic Muscle Wasting and Dysfunction after an Intensive Care Unit Stay. A Pilot Study / C. Dos Santos, S. N. A. Hussain, S. Mathur [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201512-2344OC. – Text: electronic // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2016. – Vol. 194, Iss. 7. – P. 821-830. – URL: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201512-2344OC> (access date: 17.12.2021).
56. Mitochondrial dysfunction in sepsis is associated with diminished intramitochondrial TFAM despite its increased cellular expression / T. Rahmel, B. Marko, H. Nowak [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-020-78195-4. – Text: electronic // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, Article number : 21029. – 11 P. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-78195-4> (access date: 17.12.2021).

57. Mitochondrial maintenance via autophagy contributes to functional skeletal muscle regeneration and remodeling / A. S. Nichenko, W. M. Southern, M. Atuan [et al.]. – DOI 10.1152/ajpcell.00066.2016. – Text: electronic // American Journal of Physiology Cell Physiology. – 2016. – Vol. 311, Iss. 2. – P. C190-C200. – URL: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpcell.00066.2016> (access date: 17.12.2021).
58. Mitophagy and Mitochondria Biogenesis Are Differentially Induced in Rat Skeletal Muscles during Immobilization and/or Remobilization / C. Deval, J. Calonne, C. Coudy-Gandilhon [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21103691. – Text: electronic // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, Iss. 10, Article 3691. – 18 P. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/10/3691> (access date: 17.12.2021).
59. Mizushima, N. Autophagy in Human Diseases / N. Mizushima, B. Levine. – DOI 10.1056/NEJMra2022774. – Text: electronic // The New England Journal Of Medicine. – 2020. – Vol. 383, Iss. 16. – P. 1564-1576. – URL: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2022774> (access date: 17.12.2021).
60. Molnar, Z. Monitoring of Tissue Oxygenation: an Everyday Clinical Challenge / Z. Molnar, M. Nemeth. – DOI 10.3389/fmed.2017.00247. – Text: electronic // Frontiers in Medicine. – 2018. – Vol. 4, Article 247. – 6 P. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2017.00247/full> (access date: 17.12.2021).
61. Pan, P. The potential mechanism of mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy / P. Pan, X. Wang, D. Liu. – DOI 10.1177/0300060518765896. – Text: electronic // Journal of International Medical Research. – 2018. – Vol. 46, Iss. 6. – 2157-2169. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060518765896> (access date: 17.12.2021).

62. Park, D. W. Mitochondrial Dysfunction and Immune Cell Metabolism in Sepsis / D. W. Park, J. W. Zmijewski. – DOI 10.3947/ic.2017.49.1.10. – Text: electronic // Infection & Chemotherapy. – 2017. – Vol. 49, Iss. 1. – P. 11-21. – URL: <https://icjournal.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2017.49.1.10> (access date: 17.12.2021).
63. Park, S.-H. Critical illness neuromyopathy / S.-H. Park, Y.-J. Jeong, N.-H. Kim. - DOI 10.14253/acn.2020.22.2.61. – Text: electronic // Annals of Clinical Neurophysiology. – 2020. – Vol. 22, № 2. – P. 61-66. – URL: <https://www.e-acn.org/journal/view.php?doi=10.14253/acn.2020.22.2.61> (access date: 17.12.2021).
64. Petrof, B. J. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: what have we learned? / B. J. Petrof, S. N. Hussain. – DOI 10.1097/MCC.0000000000000272. – Text: electronic // Current Opinion in Critical Care. – 2016. – Vol. 22, Iss. 1. – P. 67-72. – URL: https://journals.lww.com/criticalcare/Fulltext/2016/02000/Ventilator_induced_diaphragmatic_dysfunction_what.10.aspx (access date: 17.12.2021).
65. Physical rehabilitation for critical illness myopathy and neuropathy / J. Mehrholz, M. Pohl, J. Kugler [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD010942.pub2. – Text: electronic // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – Iss. 3, Article №: CD010942. – 22 P. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010942.pub2/full> (access date: 17.12.2021).
66. Physical rehabilitation for critical illness myopathy and neuropathy : an abridged version of Cochrane Systematic Review / J. Mehrholz, M. Pohl, J. Kugler [et al.]. – Text: electronic // European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine. – 2015. – Vol. 51, № 5. – P. 655-661. – URL: <https://www.minervamedica.it/en/journals/europa->

- medicophysica/article.php?cod=R33Y2015N05A0655 (access date: 17.12.2021).
67. Physiotherapy and Weaning From Prolonged Mechanical Ventilation / A. F. Schreiber, P. Ceriana, N. Ambrosino [et al.]. – DOI 10.4187/respcare.06280. – Text: electronic // Respiratory Care. – 2019. – Vol. 64, № 1. – P. 17-25. – URL: <http://rc.rcjournal.com/content/64/1/17> (access date: 17.12.2021).
68. Predictive Associations of Music, Anxiety, and Sedative Exposure on Mechanical Ventilation Weaning Trials / B. Hetland, R. Lindquist, C. R. Weinert [et al.]. – DOI 10.4037/ajcc2017468. – Text: electronic // American Journal of Critical Care. – 2017. – Vol. 26, Iss. 3. – P. 210-220. – URL: <https://aacnjournals.org/ajconline/article-abstract/26/3/210/3076/Predictive-Associations-of-Music-Anxiety-and?redirectedFrom=fulltext> (access date: 17.12.2021).
69. Protective effects of heme oxygenase 1 during ischemia-reperfusion injury: Hepatocytes or non-parenchymal cells? / D. Xu, M. Xu, X. Kong, Q. Xia. – DOI 10.1016/j.jhep.2018.04.028. – Text: electronic // Journal of Hepatology. – 2018. – Vol. 69, Iss. 3. – P. 752-753. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827818320464?via%3Dihub> (access date: 17.12.2021).
70. Rapid shallow breathing index / M. Karthika, F. A. A. Enezi, L. V. Pillai, Y. M. Arabi. – DOI 10.4103/1817-1737.176876. – Text: electronic // Annals of Thoracic Medicine. – 2016. – Vol. 11, Iss. 3. – P. 167-176. – URL: <https://www.thoracicmedicine.org/article.asp?issn=1817-1737;year=2016;volume=11;issue=3;spage=167;epage=176;aulast=Karthika> (access date: 17.12.2021).
71. Respiratory muscle ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications in ICU and ED patients - a narrative review / P. R. Tuinman, A. H. Jonkman, M. Dres. – [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-019-05892-8. – Text: electronic // Intensive Care Medicine. – 2020. – Vol. 46. – P. 594-605. – URL:

- <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-019-05892-8> (access date: 17.12.2021).
72. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis / T. Yang, Z. Li, L. Jiang [et al.]. – DOI 10.1111/ane.12964. – Text: electronic // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2018. – Vol. 138, Iss. 2. – P. 104-114. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.12964> (access date: 17.12.2021).
73. Role of Bedside Ultrasonography in Assessment of Diaphragm Function as a Predictor of Success of Weaning in Mechanically Ventilated Patients / M. I. Elshazly, K. M. Kamel, R. I. Elkorashy [et al.]. – DOI 10.4046/trd.2020.0045. – Text: electronic // *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. – Vol. 83, Iss. 4. – P. 295-302. – URL: <https://www.e-trd.org/journal/view.php?doi=10.4046/trd.2020.0045> (access date: 17.12.2021).
74. Shepherd, S. Review of Critical Illness Myopathy and Neuropathy / S. Shepherd, A. Batra, D. P. Lerner. – DOI 10.1177/1941874416663279. – Text: electronic // *The Neurohospitalist*. – 2017. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 41–48. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1941874416663279> (access date: 17.12.2021).
75. Skeletal Muscle and Lymphocyte Mitochondrial Dysfunctions in Septic Shock Trigger ICU-Acquired Weakness and Sepsis-Induced Immunoparalysis / Q. Mastraggi, B. Lebas, R. Clere-Jehl [et al.]. – DOI 10.1155/2017/7897325. – Text: electronic // *Biomed Research International*. – 2017. – Vol. 2017, Article ID : 7897325. – 12 P. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/7897325/> (access date: 17.12.2021).
76. Survival in Critical Illness Is Associated with Early Activation of Mitochondrial Biogenesis / J. E. Carré, J.-C. Orban, L. Re [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201003-0326OC. – Text: electronic // *American Journal of*

- Respiratory and Critical Care Medicine. – 2010. – Vol. 182, Iss. 6. – P. 745-751. – URL: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201003-0326OC> (access date: 17.12.2021).
77. Systematic review of factors associated with energy expenditure in the critically ill / H. Mtaweh, M. J. Soto Agüero, M. Campbell [et al.]. – DOI 10.1016/j.clnesp.2019.06.009. – Text: electronic // Clinical Nutrition ESPEN. – 2019. – Vol. 33. – P. 111-124. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405457719300919?via%3Dihub> (access date: 17.12.2021).
78. The Genetic Evidence of Burn-Induced Cardiac Mitochondrial Metabolism Dysfunction / J. J. Wen, C. B. Cummins, T. P. Williams, R. S. Radhakrishnan. – DOI 10.3390/biomedicines8120566. – Text: electronic // Biomedicines. – 2020. – Vol. 8, Iss. 12, Article 566. – 17 P. – URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/12/566> (access date: 17.12.2021).
79. The impairment of small nerve fibers in severe sepsis and septic shock / H. Axer, A. Grimm, C. Pausch. – DOI 10.1186/s13054-016-1241-5. – Text: electronic // Critical Care. – 2016. – Vol. 20, Article 64. – 9 P. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4793743/> (access date: 17.12.2021).
80. The Role of Autophagy in Sepsis: Protection and Injury to Organs / X. Yin, H. Xin, S. Mao [et al.]. – DOI 10.3389/fphys.2019.01071. – Text: electronic // Frontiers in Physiology. – 2019. – Vol. 10, Article 1071. – 11 P. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.01071/full> (access date: 17.12.2021).
81. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill / O. Friedrich, M. B. Reid, G. Van den Berghe [et al.]. – DOI 10.1152/physrev.00028.2014. – Text: electronic // Physiological Reviews. – Vol. 95, Iss. 3. – P. 1025-1109. – URL: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00028.2014> (access date: 17.12.2021).

82. Tissue oxygenation and perfusion in endotoxemia / M. Sair, P. J. Etherington, N. P. Curzen [et al.]. – DOI 10.1152/ajpheart.1996.271.4.H1620. – Text: electronic // AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY Heart And Circulatory Physiology. – 1996. – Vol. 271, Iss. 4. – P. H1620-H1625. – URL: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpheart.1996.271.4.H1620> (access date: 17.12.2021).
83. Trommelen, J. The Muscle Protein Synthetic Response to Meal Ingestion Following Resistance-Type Exercise / J. Trommelen, M. W. Betz, L. J. C. van Loon. – DOI 10.1007/s40279-019-01053-5. – Text: electronic // Sports Medicine. – 2019. – Vol. 49. – P. 185-197. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40279-019-01053-5> (access date: 17.12.2021).
84. Ultrasonographic evaluation of the diaphragm / Y. Y. Sabri, S. A. M. Hussein, A. A. M. Baz, A. A. M. Aglan. – DOI 10.4103/ejb.ejb_73_19. – Text: electronic // Egyptian Journal of Bronchiology. – 2019. – Vol. 13. – P. 690-698. – URL: https://ejb.springeropen.com/articles/10.4103/ejb.ejb_73_19 (access date: 17.12.2021).
85. Ultrasound evaluation of diaphragm function in mechanically ventilated patients: comparison to phrenic stimulation and prognostic implications / B.-P. Dubé, M. Dres, J. Mayaux [et al.]. – DOI 10.1136/thoraxjnl-2016-209459. – Text: electronic // Thorax. – 2017. – Vol. 72. – P. 811-818. – URL: <https://thorax.bmj.com/content/72/9/811.info> (access date: 17.12.2021).
86. Umbrello, M. Ultrasonographic Assessment of Diaphragm Function in Critically Ill Subjects / M. Umbrello, P. Formenti. – DOI 10.4187/respcare.04412. – Text: electronic // Respiratory Care. – 2016. – Vol. 61, Iss. 4. – P. 542-555. – URL:

- <http://rc.rcjournal.com/content/61/4/542/tab-article-info> (access date: 17.12.2021).
87. Vanhorebeek, I. ICU-acquired weakness / I. Vanhorebeek, N. Latronico, G. Van den Berghe. – DOI 10.1007/s00134-020-05944-4. – Text: electronic // Intensive Care Medicine. – 2020. – Vol. 46. – P. 637-653. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-020-05944-4> (access date: 17.12.2021).
88. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: translational mechanisms lead to therapeutical alternatives in the critically ill / O. Peñuelas, E. Keough, L. López-Rodríguez [et al.]. – DOI 10.1186/s40635-019-0259-9. – Text: electronic // Intensive Care Medicine Experimental. – 2019. – Vol. 7, Iss. 1. (Suppl 1) : 48 – 25 P. – URL: <https://icm-experimental.springeropen.com/articles/10.1186/s40635-019-0259-9> (access date: 20.09.2021).
89. Wischmeyer, P. E. Point-Counterpoint: Indirect Calorimetry Is Essential for Optimal Nutrition Therapy in the Intensive Care Unit / P. E. Wischmeyer, J. Molinger, K. Haines. – DOI 10.1002/ncp.10643. – Text: electronic // Nutrition in Clinical Practice. – 2021. – Vol. 36, Iss. 2. – P. 275-281. – URL: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ncp.10643> (access date: 17.12.2021).
90. Yang, K. L. A Prospective Study of Indexes Predicting the Outcome of Trials of Weaning from Mechanical Ventilation / K. L. Yang, M. J. Tobin. – DOI 10.1056/NEJM199105233242101. – Text: electronic // The New England Journal of Medicine. – 1991. – Vol. 324, Iss. 21. – P. 1445-1450. – URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199105233242101> (access date: 17.12.2021).
91. Yu, L. Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms / L. Yu, Y. Chen, S. A. Tooze. – DOI 10.1080/15548627.2017.1378838. – Text: electronic // Autophagy. – 2018. – Vol. 14, Iss. 2. – P. 207-215. – URL:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15548627.2017.1378838>

(access date: 17.12.2021).

92.Zhang, P. Potential therapy strategy: targeting mitochondrial dysfunction in sepsis / H. Zhang, Y-w. Feng, Y-m. Yao [et al.]. – DOI 10.1186/s40779-018-0187-0. – Text: electronic // Military Medical Research. – 2018. – Vol. 5, Article number: 41. – 11 P. – URL: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-018-0187-0>

(access date: 17.12.2021).