

**ПОЛИНЕЙРОМИОПАТИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ:
ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ***Рустем Талгатович Гайфутдинов**Казанский государственный медицинский университет, кафедра неврологии, нейрохирургии и
медицинской генетики, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49, e-mail: Gaifutdinov69@mael.ru*

Реферат. В связи с совершенствованием реанимационных технологий отмечен рост числа лиц, перенесших критические состояния. Более половины из них имеют стойкие нервно-мышечные нарушения, появившиеся в отделении интенсивной терапии и существенно ограничивающие их двигательную активность в дальнейшем. Этиология полинейромиопатии критических состояний многофакторна и связана с причинами как непосредственно определяющих поражение нейромышечного аппарата, так и опосредованных, связанных с обездвиженностью пациента в критическом состоянии. Представлено положение дел в отношении этиологии, патогенеза, эпидемиологии, диагностики и лечебных стратегий больных с полинейромиопатией критических состояний.

Ключевые слова: полинейропатия, миопатия, критическое состояние, иммобилизационный синдром, ранняя реабилитация.

**POLYNEUROMYOPATHY OF CRITICAL CONDITIONS:
POSSIBILITIES OF EARLY REHABILITATION**

Rustem T. Gaifutdinov

Kazan state medical University,
Department of neurology, neurosurgery and medical genetics,
Kazan, Butlerov street, 49, e-mail: Gaifutdinov69@mael.ru

Due to the improvement of resuscitation technologies growth of the persons which drove out of critical conditions is noted. More than a half of them have the permanent neuromuscular violations which appeared in the office of intensive therapy, and significantly limit physical activity of these patients further. The etiology of a polyneuromyopathy of critical conditions (PMKS) can be explained by many factors and is also connected both with the direct reasons which are directly defining defeat of the neuro and muscular device, and mediated, connected with the patient's immobility of a patient in the critical condition. The undertaken review allows to present a situation concerning an etiology, pathogenesis, epidemiology, diagnostics and medical strategy of patients with PMKS.

Key words: polyneuropathy, myopathy, critical condition, immobilization syndrome, early rehabilitation.

Определение, этиология и патофизиология. Полиневромиопатия критических состояний (ПМКС) – это приобретенный вследствие критического состояния (КС) синдром нервно-мышечных нарушений по типу полиневропатии и/или миопатии, обусловленный

длительной иммобилизацией больного, клинически проявляющийся общей мышечной слабостью и являющийся основной причиной затруднений в прекращении искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Под КС принято понимать состояние, требующее протезирования или эффективной поддержки хотя бы одной из основных систем жизнеобеспечения организма [2].

В последние десятилетия в связи со снижением смертности от КС и увеличением числа выживших лиц отмечается рост ПМКС [31,50]. Нервно-мышечные нарушения выявляются в целом у 57% (в диапазоне 9–87%) пациентов, находящихся в КС [42]. Этиология нервно-мышечной слабости у больных с КС многофакторна [35] – в целом это тяжесть самого КС, наличие синдрома системного воспалительного ответа и отказ функции какого-либо органа [9, 15]. Другими факторами риска являются продолжительность ИВЛ [8] и длительность пребывания больного в отделении интенсивной терапии (ОИТ) [49], уровень глюкозы в сыворотке крови [49], гиперосмолярность [15], а также использование парентерального питания [15]. Такие хронические заболевания, как сахарный диабет, алкоголизм, миастения и др., сами способны вызывать поражение периферической нервной системы и мышц [26, 31, 42, 50]. Однако растет понимание того, что сам факт развития КС и иммобилизация способны привести к поражению мышц и нервов.

Впервые ПКС описана в 1984 г. С.Ф. Voloton et al. в виде диффузной, симметричной сенсомоторной аксональной нейропатии, развившейся на фоне сепсиса [6]. Механизмы дегенерации аксонов при сепсисе и/или гипергликемии разнообразны – это нарушение доставки кислорода и питательных веществ к периферическим нервам в результате микроциркуляторной дисфункции; развитие эндоневрального отека за счёт цитокин-обусловленных изменений проницаемости

сосудов; митохондриальная дисфункция в связи с увеличением поглощения глюкозы и последующего образования активных форм кислорода [7, 22]. Кроме того, цитокины сами оказывают прямое токсическое воздействие на периферические нервы [21]. Схожие же факторы являются причиной развития и миопатии у больных с КС [7, 22]. Дополнительно усиливают мышечную слабость нарушения высвобождения кальция в мышечных волокнах, приводящее к ионно-канальной дисфункции [14].

Состояние иммобилизации в горизонтальном положении является основной парадигмой реанимационных отделений. Накопленный опыт разнообразных исследований показывает, что постельный режим имеет побочные эффекты на большинство систем органов, формируя иммобилизационный синдром – комплекс полиорганных нарушений, связанных с нефизиологическим ограничением двигательной и когнитивной активности больного [3].

Эксперименты на здоровых волонтерах показывают, что атрофия мышц начинается в течение нескольких часов неподвижности и приводят к потере 4-5% мышечной массы и силы на каждую неделю постельного режима [27]. Обездвиженность снижает синтез мышечного белка, увеличивает процессы катаболизма и снижает мышечную массу, особенно в нижних конечностях [13]. Более глубокие последствия иммобилизации наступают у пожилых людей. Исследования на животных показывают, что протеолиз происходит во время неподвижности через три основных механизма: кальций-зависимые кальпаины [46], лизосомальные катепсины [44] и убиквитиноую протеасомную систему [38]. Дальнейшая потеря мышечной массы опосредовано снижением синтеза белка за счет ингибирования факторов инициации ингибиторной 4E-BP-1 м РНК [56,43]. Модуляция этих путей в период обездвиженности приводит к уменьшению мышечной массы и площади поперечного сечения мышц, снижению силы сокращения и переходу мышечных волокон от медленно сокращающихся (тип I) к быстро сокращающимся (тип II) [12].

Краткосрочная неподвижность ухудшает микроциркуляцию, ведет к инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, – к нервно-мышечным нарушениям у больных в КС [20]. Эти больные обычно испытывают также белково-энергетический дефицит, достигающий до 60% от суточной потребности как до госпитализации, так и во время пребывания в ОИТ. Белково-энергетическая недостаточность в сочетании с гипермета-

болическим стрессом КС вызывает значительную потерю мышечной массы [20].

При поражении преимущественно нервов диагностируется полинейропатия критического состояния (ПКС), мышц – миопатия критического состояния (МКС), при сочетанном поражении диагностируется ПМКС [1]. Воздействие КС на межреберные и диафрагмальный нервы и мышцы приводит к необходимости длительного ИВЛ [40]. Поражение краниальных нервов практически не происходит.

Специфического лечения для ПМКС не существует. Понимание этиологии, патофизиологии и факторов риска очень важно для профилактики ПМКС [31].

Эпидемиология ПМКС. Заболеваемость ПМКС не изучена, но ее можно приблизительно подсчитать на примере США, где ежегодно регистрируется 200–314 новых случаев ИВЛ на каждые 100 тысяч населения, из которых около 36% нуждаются в продленной ИВЛ. Следовательно, заболеваемость ПМКС в общей популяции составляет 33,1–52,0 случая на 100 тысяч населения. Для сравнения: заболеваемость синдромом Гийена–Барре и myasthenia gravis составляет соответственно всего 1,1–1,3 и 0,2–2,1 на 100 тысяч населения. По-видимому, синдром ПМКС является одной из наиболее часто встречающихся нервно-мышечных патологий [2]. Заболеваемость ПМКС варьирует в зависимости от нозологической формы, приведшей к развитию КС: у 7% у пациентов после пересадки органов, у 33% с астматическим статусом, у 60% с острым респираторным дистресс-синдромом, у 50–70% с сепсисом или синдромом системного воспалительного ответа, до 100% у пациентов с полиорганной недостаточностью. ПМКС преобладает у больных, длительно находящихся в КС и/или больных, нуждающихся в длительной ИВЛ. В проспективной когорте 95 пациентов, находившихся на ИВЛ более 7 дней, клинические признаки болезни обнаруживались у 25% [8]. Клинические, электрофизиологические и гистологические особенности ПМКС выявлялись среди пациентов, находившихся на ИВЛ более 7 дней, примерно в 45–58% случаев [28, 34]. Частота встречаемости ПМКС у детей меньше (1,7%), чем у взрослых, вследствие более редкого развития у них синдрома воспалительного ответа [2].

Факторы риска. Гипергликемия является наиболее доказанным фактором риска для ПМКС [23, 25]. Анализ 2 больших рандомизированных исследований больных, находившихся на ИВЛ более 7 дней, продемонстрировал существенное

снижение риска развития ПМКС [отношение шансов (ОШ) – 0,65, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,55–0,78] в группе пациентов, получавших интенсивную инсулинотерапию для жесткого контроля гликемии [23, 24]. Существует значительная полемика о роли системных кортикостероидов в ПМКС. В проспективном исследовании сообщалось, что кортикостероиды имели значительный риск развития ПМКС (ОШ – 14,9; 95% ДИ – 3,2– 69,8) [26]. Тем не менее ряд других исследований, в том числе систематические обзоры, не смогли продемонстрировать последовательную ассоциацию между использованием кортикостероидов и ПМКС [4, 10, 24, 34, 42]. Наоборот, в недавно завершившемся исследовании было продемонстрировано снижение ПМКС в группе пациентов, рандомизированных для интенсивной инсулинотерапии, которые также получали кортикостероиды в ОИТ (ОШ – 0,91, 95%; ДИ – 0,86–0,97) [24]. Гипергликемия могла бы быть частично вызванной побочными эффектами кортикостероидов, противовоспалительные эффекты которых способны предупреждать ПМКС в условиях контроля глюкозы крови [24, 34]. Вопреки более ранним сообщениям о сохраняющейся слабости, развивающейся после длительного использования миорелаксантов, проведенные проспективные исследования не выявили значимой связи между использованием миорелаксантов и развитием ПМКС [26, 34, 42].

Критерии диагноза. Диагноз ПМКС устанавливается при наличии следующих признаков [2]: 1) критическое состояние, предшествующее или сопутствующее развитию ПМКС; 2) слабость мышц конечностей и/или трудности отлучения от ИВЛ; 3) нейрофизиологическое подтверждение полиневропатии по аксональному типу и/или миопатии; 4) исключение других причин, полностью объясняющих симптомы и данные нейрофизиологического обследования.

Клиническая диагностика ПМКС часто затруднена в острой фазе КС из-за частого использования глубокой седации, энцефалопатии и галлюциноза, которые ограничивают обследование пациента [11]. В результате ПМКС обычно диагностируются в восстановительном периоде после КС при сохранении затруднения отлучения от ИВЛ и/или глубокой слабости у бодрствующих пациентов [39]. В дистальных сегментах конечностей определяется снижение болевой, температурной и вибрационной чувствительности. Кожа больного, как правило, сухая, шелушится; дери-

ваты кожи с признаками трофических нарушений. Эти симптомы указывают на сочетание двух синдромов – симметричного периферического тетрапареза и нервно-мышечной дыхательной недостаточности [2].

Оценка мышечной силы обычно проводится с использованием шкалы MRC (Medical Research Council): исследуются движения плеча, предплечья, кисти с верхних конечностей, бедра, голени, стопы в нижних конечностях с обеих сторон (диапазон оценок традиционный: от 0 – отсутствие силы, до 5 – нормальная сила). Для диагностики ПМКС выявляемая мышечная слабость должна составлять 80% и менее от нормы (например, оценка в 48 баллов из максимальных 60) [19, 21]. Как правило, симметричная слабость наблюдается во всех конечностях, варьирующая от легкого пареза до тетраплегии. Глубокие сухожильные рефлексы могут быть сниженными или отсутствовать, но нормальные рефлексы не исключают ПМКС. Гиперрефлексия в сочетании со спастичностью предполагает проведение альтернативной диагностики (поражение центральной нервной системы), что требует дообследования (магнитно-резонансная томография головного мозга, шейного отдела спинного мозга) [10].

Дифференциальную диагностику ПМКС необходимо проводить с другими состояниями, быстро приводящими к диффузной мышечной слабости и/или нейрогенной дыхательной недостаточности. Список заболеваний, схожих с ПМКС, включает несколько десятков нозологических единиц (синдром Гийена–Барре, порфирия, миастения), но большинство из них отличается тем, что развилось до поступления в ОИТ или до КС [2].

Электрофизиологическое тестирование. С учетом ограниченности физического осмотра электрофизиологическое тестирование (исследование сенсорно-моторной проводимости нерва и игольчатая электромиография) должно быть использовано в диагностике ПМКС всем больным, находящимся на ИВЛ более 5 суток [3]. У пациентов с ПМКС исследование нервной проводимости часто выявляет смешанную сенсорно-моторную аксонопатию (со снижением амплитуды и потенциала действия моторных и сенсорных нервов) при относительной сохранности скорости нервной проводимости. Эти электрофизиологические изменения обнаруживаются уже через 24–48 часов после наступления КС и часто предшествуют у этих пациентов клиничес-

ким проявлениям [28]. У пациентов со снижением амплитуды и длительности потенциала двигательных единиц патологическая спонтанная активность на электромиограмме в виде потенциалов фибрилляции и положительных острых волн предполагает наличие миопатического процесса [17]. Прямая стимуляция мышц может выявить снижение или отсутствие ответов в случае МКС и нормальные ответы при ПКС.

Мышечная биопсия. Биопсия нервов и мышц – «золотой» стандарт диагностики ПМКС, но как инвазивная методика применяется в основном для дифференциальной диагностики с другими нервно-мышечными заболеваниями, которые нельзя исключить другими способами [2]. Биопсия нервов выявляет первичную аксональную дегенерацию преимущественно дистальных сегментов без свидетельств воспаления. При световой микроскопии в образцах мышц обнаруживаются атрофия волокон (преимущественно волокон II типа), некрозы и вакуоли. Исследование ультраструктуры мышечных волокон показывает потерю миозина [17]. Величина отношения миозин/актин, составляющая менее единицы, является дополнительным диагностическим критерием ПМКС [2]. ПКС и МКС часто сосуществуют, и это может привести к трудностям их дифференцировки даже с использованием имеющихся клинических, электрофизиологических и гистологических данных. Пациенты с наличием преимущественно миопатического процесса, имеют более благоприятный исход, чем с ПКС [17]. Недавнее исследование показало, что у пациентов с изолированной МКС чаще определяются электрофизиологические признаки восстановления, а также менее выраженные парезы, чем у больных с ПМКС [47]. Несмотря на свою ограниченность, физическое обследование остается основным методом диагностики ПМКС. Электрофизиологические исследования и/или биопсии мышц, могут быть использованы у ослабленных больных с более медленным, чем ожидалось, выздоровлением [10].

Течение и исход. По наблюдениям [1] развившиеся нервно-мышечные нарушения в дальнейшем идут по собственному пути и уже слабо связаны с КС. В течении ПМКС можно выделить три стадии: развитие, стабилизацию и регресс. В начале заболевания выраженность ПМКС прогрессирует, но к четвертым суткам отмечается переход в стадию стабилизации, длительность которой индивидуальна для каждого пациента. Далее идет стадия восстановления, которое может

быть неполным. По данным обзора, включающего 36 исследований, из 263 больных с ПМКС у 68% восстановилась способность ходить без поддержки (средний срок наблюдения – 3–6 мес), в то время как 28% пациентов остались тяжелыми инвалидами, вплоть до необходимости проведения ИВЛ [41].

Стратегии по профилактике и лечению ПМКС. В настоящее время существует несколько стратегий, направленных на профилактику и/или лечения ПМКС [23, 42], в частности сведение к минимуму использование у пациентов кортикостероидов и/или миорелаксантов в связи с отсутствием убедительных данных о роли этих препаратов в развитие ПМКС. В настоящее время доказано, что для профилактики ПМКС наиболее важен жесткий контроль гликемии инсулином в границах 4,4–6,1 mmol/l [24]. Несмотря на отсутствие высокого качества доказательств, коррекция электролитного гомеостаза (фосфат, магний) и адекватное питание также могут быть рекомендованы для минимизации мышечной слабости [39].

Ранняя реабилитация. Относительно новым видом методом профилактики и лечения ПМКС являются ранняя реабилитация и мобилизация пациентов в ОИТ [29, 35], способствующих сдвигу парадигмы от необходимости соблюдения строгого постельного режима и тяжелой седации к культуре приоритетности пробуждения, спонтанного дыхания пациентов и акцент на раннее восстановление [10, 29]. Физические упражнения уменьшают окислительный стресс и воспаление [35, 48]. Во время умеренных физических нагрузок (от 60 до 75% от максимального потребления кислорода) в скелетных мышцах наблюдается увеличение активности таких антиоксидантов, как митохондриальная супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза [47]. Кроме того, умеренные физические нагрузки приводят к увеличению содержания противовоспалительных цитокинов: IL-6, обладающего противовоспалительными свойствами (во время тренировки отмечалось его 100-кратное увеличение с последующим снижением вскоре после прекращения выполнения упражнений). Содержание обоих антагонистов IL-1 рецептора и растворимого ФНО- α -рецептора, ингибиторов провоспалительных цитокинов также повышалось во время физических упражнений, без сопутствующего увеличения уровня провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β [37]. Вместе взятые антиоксидативные сдвиги противовоспалительных

цитокинов при умеренных физических упражнениях играют важную роль в сохранении и защите мышц.

Реанимационная реабилитация проводится у постели больных начиная с пассивных движений и добавлением активных, с использованием прикроватного велоэргометра, упражнений в положении сидя на краю кровати и передвижения; все процедуры проводятся без отключения от ИВЛ, если в этом есть необходимость [10]. Кроме того, использование различных режимов ИВЛ (постоянного и значительного облегчение выдоха, создание положительного давления выдоху и др.) способствуют профилактике пневмонии. У иммобилизованных пациентов часто происходит скопление слизи в верхних дыхательных путях в связи с затруднениями механизма откашливания. Очень важно наладить постуральный дренаж, традиционно включающий в себя изменения положения тела, глубокие дыхательные упражнения, похлопывания по груди, встряхивания и вибрацию, способствующие отхождению слизи из верхних дыхательных путей [35].

Проводимая в реанимации реабилитация уменьшает атрофию мышц, увеличивает мышечную силу, предупреждает укорочение связочного аппарата, что отражается на двигательных возможностях пациентов и сказывается в итоге на способности к самообслуживанию [29]. В одном из исследований [45] было показано, что ранняя мобилизация пациентов, находившихся на ИВЛ, ускоряла восстановление ходьбы в 2,5 раза по сравнению с этим у пациентов на фоне традиционной интенсивной терапии.

Координация между членами междисциплинарной команды (врач-реаниматолог, врач ЛФК или инструктор-методист по лечебной физкультуре, медсестра палаты интенсивной терапии) чрезвычайно важна для обеспечения наиболее эффективной реабилитации пациентов с ИВЛ [36]. Увеличение физических нагрузок с изменением положения тела предполагает тщательное мониторирование состояния дыхания пациента, с коррекцией режима вентиляции, обеспечивающие оптимальные условия проведения занятий. Использование персоналом портативных ИВЛ, кислородных баллонов, насосов, инвалидных колясок расширяет возможности проводимой ранней реабилитации пациентов [36].

В настоящее время существует одно рандомизированное, контролируемое исследование по оценке реанимационной реабилитации у

пациентов, находящихся на ИВЛ более 18 дней [32]. Занятия проводились по программе 5 раз в неделю в тренажерном зале. Получавшие реабилитацию пациенты (49 чел.) имели увеличение силы верхней и нижней конечностей, что способствовало их функциональной независимости (по шкалам оценки функциональной независимости). Все пациенты могли сидеть и стоять, а большинство (40 чел.) смогли передвигаться на ИВЛ. Важным оказалось отсутствие побочных явлений, связанных с восстановительной программой.

В другом, нерандомизированном исследовании с использованием аналогичной программы ранней реабилитации у 330 пациентов с ИВЛ была продемонстрирована эффективность работы мультидисциплинарной бригады (врач-реаниматолог, медсестры реанимационного отделения, инструкторы по дыхательным и физическим упражнениям). Пациенты, поступавшие в реанимацию при стабилизации состояния (в первые 24–72 часа), на фоне физических нагрузок раньше вставали с кровати, при этом их передвижение с ИВЛ оставалось достаточно безопасным [33]. Среди пациентов с протоколом ранней мобилизации отмечалось сокращение срока пребывания в реанимации (5,5 дня против 6,9 дня; $p=0,025$) и нахождения в больнице (11,2 дня против 14,5 дня; $p=0,006$). Кроме того, наблюдалась тенденция к уменьшению продолжительности ИВЛ (8,8 дня против 10,2 дня; $p=0,16$) и снижение частоты больничной смертности (12% против 18%, $p=0,13$), без существенного повышения стоимости больничных расходов (расходы по содержанию мультидисциплинарной бригады вместе с затратами на пациента составили 44302 \$ против 41142 \$; $p=0,26$) [36].

Помимо седации, факторами ограничивающими проведение ранней реабилитации, являются необходимость использования вазопрессоров и ожирение [12].

Ранняя активизация требует ограничения избыточности седации больных и ранних реабилитационных мероприятий, включая вертикализацию и ходьбу с первых дней ИВЛ [3]. Ранняя вертикализация (впервые 24–48 часов) способствует дальнейшей антигравитационной активности, сохраняя длину икроножной мышцы и предупреждая ортостатическую гипотензию, улучшает дыхание, оксигенацию крови, снижает риск развития пневмонии и пролежней, сохраняет рефлекторные механизмы опорожнения кишечника и мочевого пузыря. С целью тренировки

гравитационного рефлекса у пациентов с ПКМС возможно использование методики вертикализации по алгоритму, утвержденному в 2014 г. в нашей стране, клинических рекомендаций по профилактике иммобилизационного синдрома в процессе реабилитации (см. <http://rehabrus.ru/Docs/Vertikalizaciya.pdf>).

Основываясь на принципах доказательной медицины, European Respiratory Society и European Society of Intensive Care Medicine разработали рекомендации по реабилитации для больных в КС с использованием методов лечебной физкультуры, кинезиотерапии [18].

Раннее использование нервно-мышечной электростимуляции и велоэргометрии в программах реабилитации оказывало благоприятный эффект на восстановление. Нервно-мышечная стимуляция с помощью электрических импульсов малого напряжения, размещенных над целыми группами мышц (например, четырехглавой), вызывая пассивные сокращения мышц через кожные электроды, предотвращала развитие мышечной атрофии и слабости среди пациентов высокого риска КС [19]. Роль этих реабилитационных технологий у пациентов с КС требует подтверждение в крупных клинических исследованиях [10]. Более чем у половины пациентов ПКМС могут сохраняться стойкие двигательные нарушения, затрудняющие возвращение к работе [25] После выписки из больницы такие пациенты нуждаются в продолжении лечения в условиях реабилитационных центров и амбулаторного звена [17].

Таким образом, в связи с улучшением реанимационной выживаемости ПКМС является одной из наиболее часто встречающихся нервно-мышечных патологий. В настоящее время меры по профилактике или лечению ПКМС ограничены рекомендациями по жесткому контролю гликемии. Современные данные свидетельствуют о безопасности, осуществимости, потенциальной выгоде программ ранней реабилитации у больных с КС. К сожалению, отсутствуют мультицентровые исследования для оценки потенциала краткосрочных и долгосрочных преимуществ ранней мобилизации, в том числе возможности предотвращения самой ПКМС. Необходимо изучение особенностей проведения реабилитационных мероприятий в ОИТ с учетом их профильности (например, хирургическое, неврологическое, педиатрическое).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алашеев А.М. Синдром нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии в нейрореаниматологии: Автореф. ...канд. мед. наук. Екатеринбург, 2006. 23 с.
2. Алашеев А.М., Белкин А.А., Зислин Б.Д. Полиневромиопатия критических состояний // *Анналы неврологии*. 2013. Т 7, №1, С.12–18.
3. Белкин А.А., Алашев А.М., Давыдова Н.С. и др. Обоснование реанимационной реабилитации в профилактике и лечении синдрома «после интенсивной терапии» (ПИТ-синдром) // *Вестник восстановительной медицины*. 2014. Т. 1. С. 37–43.
4. Bednarik J., Vondracek P., Dusek L. et al. Risk factors for critical illness polyneuropathy // *J. Neurol.* 2008. Vol. 252, №3. P. 343–351.
5. Bodine S.C., Stitt T.N., Gonzalez M. et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo // *Nat. Cell. Biol.* 2001, №3. P. 1014–1019.
6. Bolton C.F., Gilbert J.J., Hahn A.F., Sibbald W.J. Polyneuropathy in critically ill patients // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1984. Vol.47, №11. P. 1223–1231.
7. Bolton C.F. Neuromuscular manifestations of critical illness // *Muscle Nerve*. 2005. Vol.32, №2. P. 140–163.
8. De Jonghe B., Sharshar T., Lefaucheur J.P., Authier F.J. et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study // *J.A.M.A.* 2002. Vol.288, №22. P. 2859–2867.
9. De Letter M.A., Schmitz P.I., Visser L.H. et al. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients // *Crit. Care. Med.* 2001. Vol. 29. P. 2281–2286.
10. Eddy Fan M.D. Critical Illness Neuromyopathy and the Role of Physical Therapy and Rehabilitation in Critically Ill Patients // *Respiratory Care*. 2012. Vol.57, № 6. P. 933–946.
11. Fan E., Zanni J.M., Dennison C.R. et al. Critical illness neuromyopathy and muscle weakness in patients in the intensive care unit // *AACN Adv. Crit. Care*. 2009. Vol. 20, №3. P. 243–253.
12. Fan E. What is stopping us from early mobility in the intensive care unit? // *Crit. Care. Med.* 2010. Vol. 38, № 11. P. 2254–2255.
13. Ferrando A.A., Lane H.W., Stuart C.A. et al. Prolonged bed rest decreases skeletal muscle and whole body protein synthesis // *Am. J. Physiol.* 1996. Vol. 270, №4. P. 627–633.
14. Friedrich O., Hund E., Weber C. et al. Critical illness myopathy serum fractions affect membrane excitability and intracellular calcium release in mammalian skeletal muscle // *J. Neurol.* 2004. Vol.251, №1. P. 53–65.
15. Garnacho-Montero J., Madrazo-Osuna J., García-Garmendia J.L. et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients // *Intensive Care. Med.* 2001. Vol. 27, P. 1288–1296.
16. Girard T.D., Kress J.P., Fuchs B.D. et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2008. Vol.371, № 9607. P.126–134.
17. Goodman B.P., Boon A.J. Critical illness neuromyopathy // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2008. Vol.19, № 1. P. 97–110.
18. Gosselink R., Bott J., Johnson M. et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients // *Intensive Care. Med.* 2008. Vol. 34. P. 1188–1199.

19. Gerovasili V., Stefanidis K., Vitzilaios K. et al. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study // *Crit. Care*. 2009. Vol. 13, № 5. P. 161.
20. Hamburg N.M., McMackin C.J., Huang A.L. et al. Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. Vol. 27, №12. P. 2650–2656.
21. Herkert M., Becker C., Hacke W. A humoral neurotoxic factor in sera of patients with critical illness polyneuropathy // *Ann. Neurol.* 1996. P.539.
22. Hermans G., de Jonghe B., Bruyninckx F., Berghe G. Clinical review: critical illness polyneuropathy and myopathy // *Crit Care*. 2008. Vol.12, №6. P. 238.
23. Hermans G., de Jonghe B., Bruyninckx F., van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol.1. CD006832
24. Hermans G., Wilmer A., Meersseman W. et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2007. Vol.175, № 5. P. 480–489.
25. Herridge M.S., Cheung A.M., Tansey C.M. et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348, № 8. P. 683–693.
26. Hopkins R.O., Spuhler V.J., Thomsen G.E. Transforming ICU culture to facilitate early mobility // *Crit. Care. Clin.* 2007. Vol.23, № 1. P. 81–96.
27. Kasper C.E., Talbot L.A., Gaines J.M. Skeletal muscle damage and recovery // *AACN Clin. Issues*. 2002. Vol.13, №2. P. 237–247.
28. Khan J., Harrison T.B., Rich M.M., Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis // *Neurology*. 2006. Vol.67, №8. P. 1421–1425.
29. Koo K.K., Choong K., Fan E. Prioritizing rehabilitation strategies in the care of the critically ill // *Crit. Care. Rounds*. 2011. Vol.8, №4. P. 1–7.
30. Latronico N., Shehu I., Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness // *Curr. Opin. Crit. Care*. 2005. Vol.11. P. 381–390.
31. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348, №16. P. 1546–1554.
32. Martin U.J., Hincapie L., Nimchuk M. et al. Impact of whole-body rehabilitation in patients receiving chronic mechanical ventilation // *Crit. Care. Med.* 2005. Vol.33, №10. P. 2259–2265.
33. Morris P.E., Goad A., Thompson C. et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure // *Crit. Care. Med.* 2008. Vol. 34. №7. P.1188–1199.
34. Nanas S., Kritikos K., Angelopoulos E. et al. Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit // *Acta. Neurol. Scand.* 2011. Vol. 118, № 3. P. 175–181.
35. Needham D.M. Mobilizing patients in the intensive care unit: improving neuromuscular weakness and physical function // *JAMA*. 2008. Vol. 300, №14. P. 1685–1690.
36. Needham D.M., Korupolu R., Zanni J.M. et al. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project // *Archives of Phys. Med. Rehabil.* 2010. Vol. 91, №4. P.536–542.
37. Petersen A.M., Pedersen B.K. The anti-inflammatory effect of exercise // *J. Appl. Physiol.* 2005. Vol. 98. P.1154–1162.
38. Reid M.B. Response of the ubiquitin-proteasome pathway to changes in muscle activity // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005. P. 288.
39. Schweickert W.D., Hall J. ICU-acquired weakness // *Chest*. 2007. Vol.131, №5. P. 1541–1549.
40. Shanely R.A., Zergeroglu M.A., Lennon S.L. et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2002. Vol. 166, №10. P. 1369–1374.
41. Stein T.P., Wade C.E. Metabolic consequences of muscle disuse atrophy // *J. Nutr.* 2005. Vol.135, №7. P. 1824–1828.
42. Stevens R.D., Dowdy D.W., Michaels R.K. et al. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a syste-matic review // *Intensive Care Med.* 2007. Vol. 33, №11. P. 1876–1891.
43. Stevenson E.J., Giresi P.G., Koncarevic A., Kandarian S.C. Global analysis of gene expression patterns during disuse atrophy in rat skeletal muscle // *J. Physiol.* 2003. Vol.551. P.33–48.
44. Taillandier D., Arousseau E., Meynial-Denis D. et al. Coordinate activation of lysosomal, Ca²⁺-activated and ATP-ubiquitin-dependent proteinases in the unweighted rat soleus muscle // *Biochem. J.* 1996. Vol. 316, P. 65–72.
45. Thomsen G.E., Snow G.L., Rodriguez L., Hopkins R.O. Patients with respiratory failure increase ambulation after transfer to an intensive care unit where early activity is a priority // *Crit. Care. Med.* 2008. Vol. 36. P.1119–1124.
46. Tidball J.G., Spencer M.J. Calpains and muscular dystrophies // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2000. Vol.32. P. 1–5.
47. Truong A.D., Fan E., Brower R.G., Needham D.M. Bench-to-bedside review: mobilizing patients in the intensive care unit: from pathophysiology to clinical trials // *Crit. Care*. 2009. Vol.13, №4. P. 216.
48. Winkelman C. Inactivity and inflammation in the critically ill patient // *Crit. Care. Clin.* 2007. Vol.23, №1. P. 21–34.
49. Witt N.J., Zochodne D.W., Bolton C.F. et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure // *Chest*. 1991. Vol. 99. P.176–184.
50. Zambon M., Vincent J-L. Mortality rates for patients with acute lung injury ARDS have decreased over time // *Chest*. 2008. Vol.133, №5. P. 1120–1127.

REFERENCES

1. Alashev A.M. *Extended abstract of PhD dissertation (Medicine)*. Ekaterinburg, 2006. 23 p.(in Russian)
2. Alashev A.M., Belkin A.A., Zislin B.D. *Annaly neurologii*. 2013. T 7, №1. pp.12–18. (in Russian)
3. Belkin A.A., Alashev A.M., Davydova N.S. et al. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2014. Vol. 1. pp. 37–43. (in Russian)

Поступила 13.02.15.