
Neatsakyti klausimai apie kritinių būklių neuroraumeninį pažeidimą

I. Sereikė*

A. Klimašauskienė*

D. Jatužis*

A. Klimašauskas**

**Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Neurologijos ir
neurochirurgijos klinika*

***Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Anesteziologijos ir
reanimatologijos klinika*

Santrauka. Kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas (KBNRP) yra dažna gydymo intensyviosios terapijos skyriuje komplikacija. Per 30 metų susidomėjimas šia problema reikšmingai išaugo. Tam įtakos turėjo medicinos pasiekimai, leidžiantys išgyventi sunkiausios būklės pacientams. Dabar jau žinomi klinikiniai KBNRP požymiai (galūnių proksimalinių ir distalinių raumenų silpnumas, sausgyslių refleksų sumažėjimas ar išnykimas ir polineuropatijai būdingas jutimų sutrikimas), tačiau nėra nustatytas tikrasis šios problemos dažnis, nežinomi rizikos ir patofiziologiniai veiksniai, nėra pakankamai duomenų apie ligos profilaktiką, gydymą ir išėitis. Šiame straipsnyje apibendriname mokslines publikacijas, mūsų nuomone, aktualiausiais klausimais apie KBNRP. Apibendrinami rekomenduojame tiek neurologams, tiek intensyviosios terapijos gydytojams nepamiršti atkreipti dėmesį į periferinių nervų ir raumenų funkciją ir, esant poreikiui, skirti galimą medikamentinį ir nemedikamentinį gydymą.

Raktažodžiai: kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas, miopatija, polineuropatija, dauginis organų disfunkcijų sindromas.

Neurologijos seminarai 2014; 18(62): 255–261

Pirmą kartą kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas išsamiai aprašytas 1984 m. Ch. Bolton ir kt. nuo 1977 iki 1981 m. stebėjo 5 pacientus, kuriems gydymo intensyviosios terapijos skyriuje (ITS) metu pasireiškė galūnių silpnumas, jiems buvo sudėtinga nutraukti dirbtinę plaučių ventiliaciją (DPV). Nors susirgimai, kuriems gydyti reikėjo intensyviosios terapijos, buvo skirtingi, visiems 5 pacientams netrukus pasireiškė kvėpavimo nepakankamumo sindromas, sepsis ir dauginis organų funkcijų sutrikimo sindromas. Kliniškai tiriant pacientus, stebėtas galūnių proksimalinių ir distalinių raumenų silpnumas, jų tonuso sumažėjimas, sausgyslių refleksų išnykimas ir jutimų sutrikimas. Atlikus elektroneuromiografiją (ENMG), nustatytas motorinių ir jutiminių aksonų bei raumenų pažeidimas. Trims pacientams histologiniais tyrimais patvirtinta vidutinio sunkumo ar sunki pirminė aksoninė motorinių ir sensorinių skaidulų polineuropatija, su ryškiausiais pokyčiais distalinėse srityse. Taip pat stebėta raumenų skaidulų degeneracija tiek dėl denervacijos, tiek dėl pirminio raumenų pažeidimo. Tikėtinos polineuropatijos priežastys (pvz., cukrinis diabetas, vitaminų stoka, toksinai ir kt.) buvo atmestos, ir jau tuomet nervų pažeidimas susietas su sepsiu. Taigi, Bolton pirmą kartą pavartojo terminą „kritinių būklių polineuropatija“ [1].

Adresas:

Ieva Sereikė

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinika

Neurologijos centras

Santariškių g. 2, Vilnius

El. paštas ieva.sereike@santa.lt

Nuo pirmųjų aprašymų susidomėjimas šia problema reikšmingai išaugo. Tam įtakos neabejotinai turėjo intensyviosios terapijos ir medicinos pasiekimai, leidžiantys išgyventi sunkiausios būklės pacientams. Per 30 metų atlikta nemažai tiek perspektyvinių, tiek retrospektyvinių tyrimų, leidusių geriau suprasti kritinių būklių metu pasireiškiančius nervų ir raumenų pažeidimus. Šiuo metu mažiausiai klausimų kelia klinikinis ligos vaizdas, tačiau nėra nustatytas tikrasis šios problemos dažnis, nežinomi rizikos ir patofiziologiniai veiksniai, nėra pakankamai duomenų apie ligos profilaktiką, gydymą ir išėitis. Šiame straipsnyje apibendriname mokslines publikacijas, mūsų nuomone, aktualiausiais klausimais apie kritinių būklių neuroraumeninį pažeidimą.

POLINEUROPATIJA, MIOPATIJA AR ABI?

Neuroraumeninės komplikacijos kritinių būklių metu gali pasireikšti kaip kritinių būklių polineuropatija (KBP) arba kritinių būklių miopatija (KBM). Daugėja duomenų, kad polineuropatija ir miopatija kritinių būklių metu pasireiškia kartu [2]. Klinikiniais ir histologiniais metodais nustatyta, kad nervai ir raumenys gali būti pažeidžiami vienu metu – tuo pačiu metu nustatomas ir sumažėjęs raumens jaudrumas, atspindintis miopatiją, ir aksoninė motorinė bei sensorinė neuropatija [3]. N. Latronico ir kt. tyrė 24 pacientus su KBP, patvirtinta elektrofiziologiniais tyrimais, ir 23 (96 %) jų nustatė histologinių miopatijos požymių [4].

Atskirti polineuropatiją nuo miopatijos ITS sudėtinga. Klinikinis neurologinis ištyrimas gali būti neinformaty-

vus: paciento apklausti neįmanoma, tiriant neurologiškai jutimo sutrikimai nevertinami, o raumenų jėgos įvertinimas netikslus. ENMG tyrimas nėra plačiai prieinamas ITS, o rezultatai priklauso nuo atlikimo laiko (atliekant tyrimą per anksti, pakitimų gali dar nebūti), gretutinių ligų (jau anksčiau buvęs nervų ar raumenų pažeidimas dėl cukrinio diabeto, alkoholizmo ir pan.). Šis tyrimas užima daug laiko, subtiliems pakitimams gali prireikti specialių įgūdžių reikalaujančių metodų (pvz., KBM tiksliausiai nustatoma atliekant tiesioginę raumens stimuliaciją, o tai nėra įprastinis metodas, todėl kol kas taikomas tik moksliniuose tyrimuose). Raumens ar nervo biopsija, įtariant kritinių būklių polineuropatiją ar miopatiją, atliekama retai, bent jau dėl to, kad tyrimas yra invazyvus, ir jo rezultatas iš esmės nepakeičia gydymo taktikos. Taigi, nesant galimybių atskirti miopatijos ir polineuropatijos ir žinant, kad jos dažnai pasireiškia kartu, tokie terminai, kaip KBNRP (kritinių būklių neurotraumeninis pažeidimas), CRIMYNE (kritinių būklių miopatija ir (ar) neuropatija, angl. *CRITICAL Illness MYopathy and/or NEuropathy*) ar KBNM (kritinių būklių neuromiopatija), yra visiškai tinkami [5].

KAIP DAŽNAI PASIREIŠKIA KRITINIŲ BŪKLIŲ NEURORAUMENINIS PAŽEIDIMAS?

Tikslus KBP ir KBM paplitimas nėra žinomas dėl skirtingų tirtų asmenų populiacijų, įvairių tiriamosios populiacijos rizikos veiksnių, taikytų diagnostikos kriterijų ir ištyrimo laiko bei metodikos [6].

KBNRP paplitimui vertinti yra svarbus pasirinktas diagnostikos metodas. Neurologinis įvertinimas dėl savo ribotumo yra mažiau jautrus nei ENMG tyrimas [6, 7], taigi, vien tik vertinant klinikinę būklę ar skundus, daug polineuropatijos ar miopatijos atvejų lieka nediagnozuota. Iš kitos pusės, ENMG tyrimo metu gali būti nustatomas kliniškai nereikšmingas pažeidimas. Svarbu ir tai, kada tiriama periferinė nervų sistema, kadangi, laikui bėgant, pažeidimo požymiai blanksta arba keičiasi [6]. Vienuose tyrimuose vertintas neurotraumeninio pažeidimo paplitimas asmenims, turintiems tokio pažeidimo rizikos veiksnių. Kituose tyrimuose tirti visi ITS gydyti pacientai, tačiau vertintos skirtingos populiacijos (sergantys tam tikromis ligomis, gydyti ilgą laiką, asmenys, kuriems ilgą laiką taikyta mechaninė ventiliacija, ir pan.).

Didėjantis KBNRP dažnis gali būti siejamas tiek su didėjančiu gydytojų informuotumu apie šią patologiją, tiek su gerėjančiu pacientų su užsitęsusių įvairių organų funkcijų nepakankamumu išgyvenamumu [8].

Pirmasis perspektyvinis KBP tyrimas atliktas 1991 m. Iš 43 pacientų su sepsiu ir dauginiu organų disfunkcijos sindromu (DODS), gydytų ITS 5 paras ir ilgiau, remdami ENMG kriterijais, N. Witt ir kt. KBP nustatė 30 (70 %) pacientų, tačiau tik 35 % (15 iš 43) aptiko kliniškai polineuropatijos požymių [9].

Įvairiuose tyrimuose KBNRP dažnis svyruoja nuo 24 % [10] iki 100 % [11]. Perspektyviniame stebėjimo tyri-

me S. Nanas ir kt. kliniškai KBP ir KBM požymių nustatė 24 % pacientų (44 iš 185), gydytų ITS 10 dienų ir ilgiau. Tyrejai sutinka, kad KBNRP dažnis būtų didesnis, jei pacientams neurotraumeninio pažeidimo būtų ieškoma ne tik vertinant kliniškai požymius, bet ir atlikus ENMG tyrimą [10]. A. Tennilä ir kt. visiems 9 stebėtiems pacientams su sisteminio uždegiminio atsako sindromu (SUAS) ir (ar) sepsiu bei taikoma dirbtine plaučių ventiliacija, ENMG tyrimu patvirtino neurotraumeninį pažeidimą [11]. Tikėtina, kad didesnė tyrimo imtis turėtų įtakos KBNRP dažniui.

Sisteminėje 29 straipsnių apžvalgoje KBNRP dažnis siekė 46 % (pažeidimas nustatytas 655 pacientams iš 1421) (95 % PI 43–46). Dažniausiai nurodyta bendra KBNRP diagnozė (78 %) [12].

Nagrindžiant atliktus tyrimus, akivaizdu, kad silpnumas ITS gydomiems pacientams yra dažnas – neatsižvelgiant į susirgimo priežastį, beveik kas antram pacientui gali būti nustatomas kritinių būklių neurotraumeninis pažeidimas.

KURIEMS PACIENTAMS KRITINIŲ BŪKLIŲ NEURORAUMENINIO PAŽEIDIMO RIZIKA YRA DIDŽIAUSIA?

Dažniausias literatūroje minimas KBNRP rizikos veiksnys yra DODS. Dažniausia DODS priežastis yra sunkus sepsis ar sepsinis šokas, taip pat kitos kritinės būklės, pavyzdžiui, ūminis pankreatitas, daugybiniai sužalojimai ar širdies sustojimas [8]. Glaudus DODS ir KBNRP ryšys leidžia galvoti, kad periferinės nervų ir raumenų sistemos pažeidimas yra dar vienas iš organų funkcijos nepakankamumo išraiškų.

Kitas galimas rizikos veiksnys silpnumui išsivystyti ITS yra užsitęsusi imobilizacija. Žinoma, kad gulimas režimas suaugusiajam žmogui raumenų jėgą sumažina 1 % per parą. Ir nors vien tik imobilizacija negali paaiškinti sunkios tetraparezės ar tetraplegijos, ankstyva fizinė terapija gali būti vienas iš prevencijos metodų [8].

Tyrimuose įrodytas KBNRP ir hiperglikemijos ryšys [10, 13, 14]. Tai patvirtina ir sisteminė KBNRP bei jo rizikos veiksnių apžvalga [12]. Lietuvoje ir pasaulyje jau keletą metų taikoma intensyvi insulino terapija, dėl to tikėtina, kad reali hiperglikemijos įtaka KBNRP išsivystyti šiuo metu mažiau reikšminga.

Kiti dažnai literatūroje nurodomi KBNRP rizikos veiksniai yra ITS skyriuje skiriami vaistai – kortikosteroidai ir vaistai, trikdantys impulso perdavimą neurotraumenine jungtimi (NRJ).

Kortikosteroidų reikšmė lieka prieštaringa. Kai kuriuose tyrimuose nurodomas KBNRP ir kortikosteroidų ryšys [15–17], pavyzdžiui, B. de Jonghe nustatė, kad pacientams, kuriems skiriama kortikosteroidų, šansai įgyti KBNRP padidėja 5,3 karto (OR = 5,3; 95 % PI 1,9–14,6; p = 0,001) [15]. Kituose tyrimuose gliukokortikoidų skyrimas nebuvo susijęs su KBNRP [18]. G. Hermans ir kt. įrodė, kad gliukokortikoidai gali apsaugoti nuo ITS įgyto silpnumo, jei juos skiriant palaikoma tinkama gliukozės

koncentracija kraujyje [13]. Kol kas nežinoma, ar priešuždegiminis gliukokortikoidų poveikis naudingas kritinėms ligomis sergančių asmenų raumenims ar nervams.

Vaistai, trikdantys impulso perdavimą NRJ, skiriami kartu su gliukokortikoidais, yra susiję su raumenų silpnumu gydant astminę būklę [19]. Šie preparatai gali kauptis organizme ir sukelti ilgalaikę NRJ blokadą, jie taip pat gali tiesiogiai toksiškai veikti raumenis ir padidinti jų jautrumą neigiamam kortikosteroidų poveikiui [8]. Tačiau tik J. Garnacho-Montero įrodė kad vaistai, trikdantys impulso perdavimą NRJ, yra reikšmingai susiję su KBNRP (OR = 16,32; PI 1,34–199; p = 0,0008) [18].

B. de Jonghe ir kolegos [15] nustatė, kad ITS įgytas silpnumas buvo 4 kartus dažnesnis moterims nei vyrams. Priežastys nėra žinomos, tačiau autoriai spėjo, kad įtakos gali turėti mažesnė moterų raumenų masė. A. Klimašauskas, tyręs 7 paras ir ilgiau ITS gydytus ligonius, ryšio tarp KBNRP ir lyties nenustatė [20].

Apibendrinant galima pasakyti, kad sisteminio uždegiminio atsako sindromas (SUAS) ir DODS yra pagrindiniai KBP rizikos veiksniai. Galimi rizikos veiksniai: hiperglikemija, būklės sunkumas, ilgesnis gydymas ITS. KBM rizikos veiksniai mažiau žinomi. Labiausiai tikėtina į veną skiriamų kortikosteroidų ir NRJ blokuojančių vaistų įtaka bei SUAS ir būklės sunkumas.

KOKIA YRA KRITINIŲ BŪKLIŲ NEURORAUMENINIO PAŽEIDIMO PATOGENEZĖ?

Tikėtina, kad KBNRP atsiranda dėl daugelio priežasčių [19]. Iš vienos pusės, kadangi KBM ir KBP dažnai pasireiškia kartu, tikėtini bendri patofiziologiniai mechanizmai, tačiau KBP ir KBM gali būti du atskiri sutrikimai, turintys vieną ar kelis bendrus mediatorius [21].

Išskirtinis KBNRP požymis yra klinikinių ir elektrofiziologinių pokyčių ankstyvas pasireiškimas ir grįžtamumas. J. Khan ir kt. daugiau nei pusei pacientų ENMG tyrimo metu nustatė nervų pažeidimo požymių per 72 val. nuo kritinės ligos (sunkaus sepsio) pradžios [22]. Nervo ar raumens biopsijoje pokyčių gali nebūti ar randama tik nedidelė raumens skaidulų nekrozė [2]. K. Novak ir kolegos eksperimentiniame tyrime nustatė natrio kanalų aktyvumo sumažėjimą sepsiu užkrėstų žiurkių užpakalinių šaknelių sensoriniuose aksonuose [23], paaiškinantį grįžtamą aksonų pažeidimą ankstyvoje KBP stadijoje. Šie duomenys rodo, kad nervų ir raumenų pažeidimas bent jau pradžioje yra funkcinis, be negrįžtamų struktūrinių pokyčių, toks pats kaip ir kituose nepakankamai funkcionuojančiuose organuose. Taigi, KBP ir KBM nėra izoliuoti pažeidimai, o yra sudėtinė daugelio organų funkcijų sutrikimų dalis [2]. Tačiau nėra žinomas ryšys tarp sumažėjusio aksono jaudrumo ir aksono degeneracijos, ar prislopintas aksono gebėjimas perduoti nervinį impulsą pereina į jo nykimą. Gali būti, kad organizme vyksta du nesusiję procesai: vienas sumažina aksono jaudrumą, kitas sukelia jo degeneraciją. Priešingai, sumažėjęs jaudrumas ir aksono degeneracija

gali būti vieno proceso dalis, juos skiria tik proceso sunkumas.

Organų funkcijos sutrinka dėl sisteminio kraujagyslių endotelio ir parenchiminių organų ląstelių pažeidimo [24]. Ch. Bolton ir kt. iškėlė hipotezę, kad atskirų nervų skaidulų supančio dangalo (endoneuriumo) mikrovaskuliniai pokyčiai yra svarbiausi vystantis periferinių nervų pažeidimui kritinių būklių metu [25]. Sutrikus energijos gamybai neurone, sutrinka struktūrinių baltymų transportas aksonu, skatinama aksono degeneracija, prasidedanti distalinėse skaidulos dalyse. Energijos apykaitos sutrikimais galima paaiškinti ankstyvus elektrofiziologinius pokyčius. F. Fenzi ir kt. vertino 22 pacientų su KBNRP nervo biopsijas ir imunohistocheminius tyrimus. Tyrėjai nustatė, kad endoneuriumo ir epineuriumo kraujagyslių ląstelėse reikšmingai padidėja E-selektino kiekis. E-selektinas – tai viena iš aktyvių medžiagų, padedančių leukocitams prisitvirtinti prie endotelio ir patekti iš kraujo į tarpląstelinį tarpą ar endoneuriumą, taip sutrinkdama barjerinę endotelio funkciją ir sukeliama audinių pažeidimas. Normaliomis sąlygomis E-selektinas smulkių kraujagyslių endotelyje nėra ekspresuojamas, ekspresija rodo reikšmingą endotelio ląstelių aktyvaciją. E-selektino ekspresiją endotelio ląstelėse skatina prouždegiminiai citokinai, pavyzdžiui, tumoro nekrozės faktorius TNF- α ir interleukinas 1. Vietiškai gaminami citokinai padidina kraujagyslių pralaidumą, ir žalojančios medžiagos patenka į endoneuriumą [26].

Hiperglikemija ir hipoalbuminemija yra susijusios su blogesne periferinių nervų funkcija. Gliukozės kiekio padidėjimas ir albumino kiekio sumažėjimas dažnai nustatomi sepsio metu. Hiperglikemija yra susijusi su rezistentiškumu insulinui. Eksperimentuose įrodyta, kad hiperglikemija padidina kraujagyslės rezistentiškumą, pablogina periferinio nervo kraujotaką. Tai sukelia endoneuriumo hipoksiją. Hipoksija pažeidžia mitochondrijas ir sutrikdo struktūrinių baltymų transportą aksonu. Taikant intensyvią insulino terapiją, stebimas neuropatijos požymių regresavimas [2, 25].

W. Z'Graggen ir kolegos atliko nervo jaudrumo tyrimus 10 pacientų su KBP. Eksperimento metu nustatyta, kad pacientų su KBP periferiniai nervai yra nuolatinės depoliarizacijos būklės. Autoriai aiškina, kad galimos ilgalaikės depoliarizacijos ir jos lemto sumažėjusio nervų jaudrumo priežastys asmenims su inkstų funkcijos nepakankamumu gali būti padidėjęs kalio kiekis endoneuriume. Asmenims, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, nervo jaudrumo sutrikimą gali sukelti audinių hipoksija dėl mikrocirkuliacijos sutrikimo ir metabolinės acidozės. Taip pat reikšmės gali turėti abiejų šių reiškinų kombinacija [27].

Išsamiais centrinės ir periferinės nervų sistemos patofiziologiniais tyrimais patvirtinta motorinių ir sensorinių skaidulų aksoninė degeneracija KBP metu [2], taip pat nugaros smegenų periferinių motorinių neuronų žuvimas dėl aksonų degeneracijos [25]. Raumens biopsijoje KBP metu nustatoma tiek 1, tiek 2 tipo raumenų skaidulų atrofija [2], t. y. antriniai pokyčiai dėl aksonų žuvimo.

Raumenų atrofija yra vienas sepsio požymių. Kritinių būklių metu greitai mažėja baltymų kiekis raumenyse dėl

padidėjusio proteolitinių fermentų aktyvumo [28]. Suskilusių baltymų amino rūgštys transportuojamos į kepenis, čia jos teikia energijos, sintetinamas gliutationas ir ūmios fazės baltymai. Greičiausiai skyla miofibrilių baltymai (aktinas, miozinas), sudarantys 60–70 % raumens baltymų, dėl to nyksta miozino filamentai, pasikeičia sarkomerų išsidėstymas ir pasireiškia raumens atrofija [2].

Raumens biopsijoje KBM metu nustatoma raumenų skaidulų atrofija (vyrauja 2 tipo miocitų nykimas), įvairaus laipsnio raumenų skaidulų nekrozė ir regeneracija, tačiau limfocitų infiltracija nebūdinga. Elektroninės mikroskopijos metodu stebimi intramiofibrilinio tinklo pokyčiai ir iš dalies ar visiškai sumažėjęs miozino ATPazės reaktyvumas nenekrozinėse skaidulose [29]. Būdingiausias požymis – miozino (storojo filamento) netekimas [7].

Paciento imobilizacija taip pat sukelia raumenų atrofiją. Raumenų atrofija prasideda per valandas nuo lovos režimo ar gilaus slopinimo pradžios. Net sveiki asmenys gali netekti didelės raumenų masės ir jėgos per 10 lovos režimo dienų. Mechaninė ventiliacija gali būti pagrindinis diafragmos raumenų atrofijos ir silpnumo etiologinis veiksnys, ypač jei pacientui slopinama sąmonė [25].

Raumenų silpnumą gali sukelti raumens skaidulos funkcijos sutrikimas, nepriklausantis nuo raumens masės. Tiek azoto oksidas, tiek reaktyvusis deguonis slopina miofibrilių baltymų kontraktiškumą, taip sumažindami raumens susitraukimo jėgą. Oksidacinį stresą raumenyse gali sukelti įvairūs uždegimą skatinantys citokinai, pavyzdžiui, TNF- α . Gyvūnų modeliuose padidėjęs simpatinės nervų sistemos aktyvumas (reiškinys, būdingas kritiškai sunkios būklės ligoniams) sutrikdo kalcio apykaitą ląstelėje, taip sukeldamas neefektyvius raumens susitraukimus [21].

Griaučių raumenų funkciją užtikrina jaudri raumens skaidulos membrana, tai reguliuoja jonų kanalai [21]. M. Rich ir M. Pinter teigia, kad kritinių būklių miopatijai išsivystyti yra reikšmingas natrio kanalų aktyvumo slopinimas. Gyvūnų kritinių būklių miopatijos modelyje šie autoriai nustatė greitųjų natrio kanalų pokyčius, dėl kurių raumens skaidulos tampa nejudrios [30]. Šie stebėjimai patvirtina įgytos „kanalopatijos“ hipotezę – natrio kanalų pokyčiai sukelia raumens skaidulos depolarizaciją ramybės metu, raumens skaidula tampa nejudri.

Gyvūnų kritinių ligų ir sepsio modeliuose nustatomas mitochondrijų funkcijų sutrikimas, pasireiškiantis mitochondrijų tankio sumažėjimu, sumažėjusiu deguonies suvartojimu, oksidaciniu fosforiliniu ir padidėjusia laisvųjų radikalų gamyba. Sutrikus mitochondrijų funkcijai, ląstelė netenka energijos, tai pagreitina raumens nuovargį ir sukelia silpnumą [21].

KAIP IŠVENGTI IR KAIP GYDYTI?

Iki šiol nėra įrodyta, kad KBP ar KBM gydymas yra veiksmingas.

Pirmasis ir pagrindinis gydymo tikslas yra agresyviai ir laiku gydyti sunkią būklę sukėlusią ligą [7]. Agresyvus ir

laiku pradėtas sepsio gydymas padeda apsaugoti nuo ITS įgyto silpnumo [31].

Tyrimai rodo, kad intensyvi insulino terapija, palaikant gliukozės koncentraciją kraujyje nuo 4,4 iki 6,1 mmol/l, statistiškai reikšmingai sumažina KBNRP riziką (OR = 0,61, 95 % PI 0,43–0,92, p = 0,02) [13]. Cochrane apžvalgos duomenimis, intensyvi insulino terapija reikšmingai sumažino KBM/KBP riziką (n = 2748, RR = 0,70, 95 % PI 0,60–0,82) [32]. Tačiau dėl didesnės nepageidaujimų reiškinų ir mirštamumo rizikos, intensyvi insulino terapija negali būti rekomenduojama tik kritinių būklių polineuropatijos profilaktikai [33]. Jei gydytojų ir slaugytojų komanda moka atidžiai kontroliuoti gliukozės kiekį kraujyje, pacientams su reikšmingu raumenų silpnumu ar pacientams su sunkiu sepsiu, DODS ar ilgalaikė DPV tikslinga palaikyti gliukozės koncentraciją nuo 6,0 iki 8,3 mmol/l [5].

Nors duomenys dėl kortikosteroidų skyrimo yra prieštaringi, J. Kress ir J. Hal rekomenduoja juos skirti mažiausiomis dozėmis ir tik esant būtinybei dėl gausaus šalutinio poveikio [19]. KBP ar KBM gydyti kortikosteroidai negali būti rekomenduojami [32].

Perspektyviniame nekontroliuojamame tyrime, kuriame 33 pacientams su DODS (16 pacientų nustatyta gramneigiamų bakterijų sukelta septicemija) skirta 0,9 mg/kg intraveninio imunoglobulino 3 dienas, toks gydymas padėjo išvengti KBP [34], tačiau, siekiant suformuluoti rekomendacijas, tikslinga atlikti didesnius perspektyvinius placebo kontroliuojamus tyrimus.

Visas tolimesnis medikamentinis gydymas tėra palai komasis.

Nemaža pažanga pasiekta pradėjus taikyti ankstyvą reabilitacinį gydymą dar intensyviosios terapijos skyriuje. Ankstyva reabilitacija gali būti sėkmingai taikoma ITS, jei pacientai nėra slopinami ar jiems neskiriama vaistų, trikdančių impulso plitimą NRJ, ir jei ITS personalas bei pacientų artimieji pasiruošę dirbti su asmenimis, kuriems taikoma dirbtinė plaučių ventiliacija [31]. Progresyvi reabilitacija (pvz., pasyvūs judesiai, aktyvūs judesiai lovoje, sėdėjimas lovoje, persikėlimas į vežimėlį) pagerina judrumą. Tai gali sumažinti raumenų atrofiją ir pagerinti jėgą bei funkcionavimą. Įrodyta, kad mobilizacija ir fiziniai pratimai sumažina oksidacinį stresą, uždegimą, apsaugo nuo rezistentiškumo insulinui ir smulkiųjų kraujagyslių disfunkcijos [35]. W. Schweickert randomizuotame kliniki-niame tyrime įrodė, kad ankstyva fizinė terapija sumažino KBP ir KBM riziką 82 pacientams iš 104 (RR = 0,62, 95 % PI 0,39–0,96) [36]. Nors ilgalaikė ankstyvos reabilitacijos nauda kol kas nėra nustatyta, rekomenduojama sukurti ir pradėti taikyti ankstyvos ITS reabilitacijos protokolą [31]. Reabilitaciją siūloma tęsti iki pat pasveikimo namuose [19]. D. Intiso ir bendradarbiai nustatė, kad, taikant ilgalaikį reabilitacinį gydymą išvykus iš ITS, galima pasiekti gerų funkcinės būklės rezultatų – iš 42 pacientų su sunkia negalia (Bartel indeksas 16,7 \pm 8,6) po 5 metų 31 visiškai ar iš dalies pasveiko (Bartel indeksas – 93,9 \pm 6,1), ir tik 6 pacientai liko su sunkia negalia [37].

J. Kress siūlo ankstyvą reabilitaciją derinti su sumažinta ar netaikoma sedacija (kasdieninis sedacijos nutraukimas nemiegančiam pacientui) – taktika, kuri pasiteisino klinikiniuose tyrimuose [38].

Naujesnės reabilitacijos metodikos, pavyzdžiui, neuroraumeninė elektrinė stimuliacija ir dviračio ergometrija, gali būti naudingas papildomas gydymas ankstyvos ITS reabilitacijos programoje. Neuroraumeninės elektrinės stimuliacijos (NRES) metu nedidelio stiprumo elektriniai impulsai per paviršinius elektrodus sukelia pasyvius raumens susitraukimus. Sisteminiėje 8 tyrimų apžvalgoje prieita prie išvados, kad kartu su įprasta medicinine priežiūra taikyti NRES yra efektyviau nei vien tik įprastinė medicininė priežiūra ar netikra NRES, apsaugant nuo ITS įgyto silpnumo [39]. C. Routsis ir kolegų vykdytame randomizuotame klinikiniame tyrime KBP ir KBM dažnis buvo mažesnis taikant NRES (RR = 0,32, 95 % PI 0,10–1,01), tačiau šis poveikis buvo statistiškai nereikšmingas [40]. Dviračio mynimo pratimai gali sustiprinti raumenis ir padidinti judesių amplitudę tiek budriems pacientams (aktyvus dviračio mynimas), tiek slopinamiems (pasyvus dviračio mynimas). Norint rekomenduoti šias reabilitacijos metodus pacientams su KBNRP, reikia atlikti išsamius perspektyvinius klinikinius tyrimus [35].

Norint išvengti kvėpavimo raumenų funkcijos sutrikimo ITS, tikslinga ankstyva ir optimali kvėpavimo raumenų mobilizacija, apgalvotas kvėpavimą slopinančių anestetikų ir NRJ blokuojančių vaistų skyrimas bei tinkamo ventilacijos metodo, leidžiančio spontanių kvėpavimą, parinkimas. Imobilizacija, uždegimas ir nepakankama mityba gali sukelti raumenų katabolizmą ir nykimą kritinės būklės metu. Ankstyvas enterinis maitinimas sumažina ITS pacientų mirštamumą ir sergamumą [31].

Apibendrinant galima teigti, kad, siekiant išvengti ITS įgyto silpnumo, tikslinga laiku ir agresyviai gydyti kritinę būklę sukėlusią ligą, taikyti ankstyvą reabilitacinį gydymą ir užtikrinti adekvatų kvėpavimo raumenų darbą.

KOKIOS YRA KRITINIŲ BŪKLIŲ NEURORAUMENINIO PAŽEIDIMO IŠEITYS?

Per pastaruosius 20 metų ITS gydytų pacientų išgyvenamumas reikšmingai pailgėjo [19]. Tačiau ilgas gydymas intensyviosios terapijos skyriuje turi neigiamos įtakos su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei [20, 41]. Didžiausią įtaką ITS gydytų pacientų fiziniam aktyvumui (po 6 mėnesių po išvykimo iš ITS) turi ilgesnė nei 120 val. mechaninė ventilacija, KBNRP ir terapinių intervencijų skaičius iškėlimo iš ITS metu [20]. Nustatyta, kad didžiausios problemos, išgyvenus kritinę ligą, susijusios su neuroraumeniniais ir neuropsichologiniais sutrikimais [42]. KBP ir KBM gali sukelti ilgalaikę sunkią negalią pacientams po kritinės ligos [2]. Apibendrinus 36 tyrimų rezultatus, N. Latronico ir kolegų sisteminiėje apžvalgoje nurodoma, kad beveik trečdalis pacientų, sirgusių KBP, KBM arba abiem šiomis ligomis, praėjus vidutiniškai 3–6 mėnesiams

(stebėjimas truko iki 8 m.) po išvykimo iš ITS vis dar buvo neįgalūs (jiems nustatyta tetraplegija, tetraparezė ar paraplegija); nuolatiniai lengvi sutrikimai (sumažėję ar išnykę sausgyslių refleksai, pirštinių arba kojinių tipo jutimo sutrikimai, raumenų atrofija, skausmingos hiperestezijos) nustatyti net ir pacientams be funkcijų sutrikimų [43].

Daugėja duomenų, kad KBP ir KBM išeitys yra skirtingos. Tą patvirtina S. Fletcher ir kolegų tyrimas, kuriame dalyvavo 22 pacientai, gydyti ITS 28 dienas ir ilgiau. Pakartotinio vertinimo metu po 12–57 mėnesių (mediana – 42,5 mėn.) autoriai nustatė, kad nuolatinis silpnumas ir likę motorinis ir sensorinis neurologiniai deficitai labai dažni išgyvenusiems ilgalaikį gydymą ITS (jutimo sutrikimų nustatyta 27 % pacientų, motorikos – 18 %, jutimų ir motorikos – 14 %) [44].

M. Herridge ir kolegės stebėjo pacientus su ūminiu respiracinio distreso sindromu 5 metus po išvykimo iš stacionaro. Raumenų silpnumas ir funkcijos sutrikimas buvo dažnas pacientams po 1 metų stebėjimo, fizinės būklės pagerėjimas buvo neviseiškas ir po 5 stebėjimo metų [16, 42].

Jei pacientui diagnozuojama KBP, dauguma pasveiksta iš dalies (sunki KBP) arba visiškai (lengva ar vidutinio sunkumo KBP) [19]. Iš 29 pacientų su KBP, po 1 metų nuolatinis motorinis sutrikimas nustatytas 5 (22 % išgyvenusiu) [45]. Kitame tyrime iš 4 pacientų su nustatyta KBP, po 1 metų vienas pasveiko, vienam išliko tetraplegija, dviem – kliniškai reikšmingas raumenų silpnumas [46]. U. Zifko tyrime iš 26 pacientų su KBP, 13 pakartotinai tirti po 13–24 mėn., iš jų tik 2 pacientų (15 %) neurologinis ištyrimas buvo normalus, 6 nustatyta klinikinių polineuropatijos požymių (46 %), visiems 13 pacientų rasta elektrofiziologinių pakitimų bent viename nerve [47].

A. Semmler ir kolegės, priešingai nei kiti autoriai, stebėjo labai palankias polineuropatijos išeitis: tyrime 51 pacientas pakartotinai apžiūrėtas praėjus 6–24 mėnesiams po ilgo gydymo ITS. 21 paciento su KBP raumenų jėgos, vertinant 5 balų sistema, bendra vidutinė balų suma buvo 56 (47–60), o pacientų be KBP bendra vidutinė raumenų jėgos balų suma buvo 60 (58–60) ($p < 0,001$) [48].

Pacientai su KBM, išgyvenę kritinę ligą, dažniausiai visiškai pasveiksta per savaites ar mėnesius [7, 46]. KBM neabejotinai yra susijusi su užsitęsusių gydymu ITS ir didesnėmis gydymo sąnaudomis: pacientai su KBM po kepenų transplantacijos gydyti ITS 49 ± 36 dienas, lyginant su 14 ± 14 d. pacientais be KBM [17].

S. Koch ir kt. nustatė, kad pacientams su KBP ir KBM po 1 metų po išvykimo iš ITS labiau būdingas sunkus funkcinis sutrikimas ir jutimo sutrikimai, įskaitant skausmingą polineuropatiją, nei pacientams su KBM [49].

APIBENDRINIMAS

KBNRP yra dažna gydymo ITS komplikacija. Nors reikšmingai padaugėjo informacijos apie šios problemos dažnį, priežastis ir patofiziologinius mechanizmus, nėra sukurta vaistų jai gydyti ar efektyvių profilaktikos priemonių. Šiuo

metu prieinama ankstyva diagnostika (neurologinis ir neurofiziologinis ištyrimas). KBM ir KBP diferenciacija gali padėti nuspėti prognozę, ankstyvas reabilitacinis gydymas naudingas esant abiem būklėms. Rekomenduojame tiek neurologams, tiek intensyviosios terapijos gydytojams nepamiršti atkreipti dėmesį į periferinių nervų ir raumenų funkciją, diagnozuoti kritinių būklių neurorauemeninį pažeidimą ir skirti reikalingą medikamentinį ir nemedikamentinį gydymą.

Gauta:
2014 10 08

Priimta spaudai:
2014 10 28

Literatūra

1. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, et al. Polyneuropathy in critically ill patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1984; 47: 1223–31.
2. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 931–41.
3. Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P. Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1505–14.
4. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996; 347: 1579–82.
5. Latronico N, Rasulo FA. Presentation and management of ICU myopathy. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 123–7.
6. Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 126–32.
7. Lacomis D. Neuromuscular disorders in critically ill patients: review and update. *Clinical Neuromuscular Disease* 2011; 12: 197–218.
8. De Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T. Intensive care unit-acquired weakness: Risk factors and prevention. *Crit Care Med* 2009; 37: S309–15.
9. Witt N, Zochodne D, Bolton CF, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99: 176–84.
10. Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, et al. Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 175–81.
11. Tennilä A, Salmi T, Pettilä V, et al. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1360–3.
12. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, et al. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1876–91.
13. 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; 175: 480–9.
14. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33: 711–5.
15. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucher JP, et al. Paresis acquired in the intensive care unit. A prospective multicenter study. *JAMA* 2002; 288: 2859–67.
16. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 683–93.
17. Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, et al. Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology* 1998; 50: 46–53.
18. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmendia JL, et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1288–96.
19. Kress JP, Hal JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 2014; 370: 1626–35.
20. Klimašauskas A. Ligoniu, ilgai gydytų intensyviosios terapijos skyriuje, gyvenimo kokybės pokyčiai ir jų rizikos veiksniai. *Daktaro disertacija. Vilnius, Vilniaus universitetas, 2011.*
21. Dos Santos C, Batt J. ICU-weakness: mechanisms of disability. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 509–17.
22. Khan J, Harrison TB, Rich MM, et al. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 2006; 67: 1421–5.
23. Novak KR, Nardelli P, Cope TC, et al. Inactivation of sodium channels underlies reversible neuropathy during critical illness in rats. *J Clin Invest* 2009; 119: 1150–8.
24. Vosylius S. Sepsio epidemiologija, diagnostika ir intensyvioji terapija. *Vilnius: UAB „Vaistų žinios“, 2010.*
25. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005; 32: 140–63.
26. Fenzi F, Latronico N, Refatti N. Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders. *Acta Neuropathol* 2003; 106: 75–82.
27. Z'Graggen WJ, Lin CSY, Howard RS, et al. Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain* 2006; 129: 2461–70.
28. Hermans G, Vanhorebeek I, Derde S, et al. Metabolic aspects of critical illness polyneuromyopathy. *Crit Care Med* 2009; 37: S391–7.
29. Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ. Critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1785–8.
30. Rich MM, Pinter MJ. Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fiber inexcitability in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol* 2003; 547(2): 555–66.
31. Eikermann M, Latronico N. What is new in prevention of muscle weakness in critically ill patients? *Intensive Care Med* 2013; 39: 2200–3.
32. Hermans G, de Jonghe B, Bruyninckx F, et al. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014.*
33. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283–97.
34. Mohr M, Englisch L, Roth A, et al. Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1144–9.
35. Fan E. Critical illness neuromyopathy and the role of physical therapy and rehabilitation in critically ill patients. *Respiratory Care* 2012; 57: 933–44.
36. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1874–82.
37. Intiso D, Amourso L, Zarrelli M, et al. Long-term functional outcome and health status of patients with critical illness polyneuromyopathy. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 211–9.

38. Kress JP. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471–7.
39. Maffiuletti NA, Roig M, Karatzanos E, et al. Neuromuscular electrical stimulation for preventing skeletal-muscle weakness and wasting in critically ill patients: a systematic review. *BMC Medicine* 2013; 11: 137.
40. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. *Critical Care* 2010; 14: R74.
41. Klimašauskas A, Sereikė I, Klimašauskienė A. Neuroraumeninio pažeidimo įtaka gyvenimo kokybei po ilgo gydymo intensyviosios terapijos skyriuje. *Neurologijos seminarai* 2011; 15(47): 31–7.
42. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1293–304.
43. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 381–90.
44. Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, et al. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003; 31: 1012–6.
45. Leitjen FSS, Harinck de Weerd JE, Poortvliet DCJ, et al. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995; 274: 1221–5.
46. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 838–41.
47. Zifko UA. Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; Suppl 9: S49–52.
48. Semmler A, Okulla T, Kaiser M, et al. Long-term neuromuscular sequelae of critical illness. *J Neurol* 2013; 260: 151–7.
49. Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, et al. Long-term recovery in critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2014; 50: 431–6.

I. Sereikė, A. Klimašauskienė, D. Jatužis, A. Klimašauskas

UNANSWERED QUESTIONS ABOUT THE CRITICAL ILLNESS NEUROMUSCULAR ABNORMALITY

Summary

Critical illness neuromuscular abnormality (CINMA) is a common medical complication after treatment in the intensive care unit. In the past 30 years, the interest in this condition has significantly increased. This was influenced by the medical achievements, allowing patients to survive the most critical conditions. Today we know the clinical presentation of neuromuscular damage – it presents with proximal and distal limb muscle weakness, absence or diminished tendon reflexes, and sensory impairments suggesting of polyneuropathy. However there is not sufficient data regarding the actual frequency of the problem, risks and pathophysiological factors, and the possibilities of prevention and treatment. In this article we summarize scientific publications that, in our opinion, cover the most important issues of critical illness neuromuscular damage. We also recommend that neurologists and intensive care specialists pay attention to the peripheral nerve and muscle function use possible medication and non-drug therapy in case of CINMA.

Keywords: critical illness neuromuscular abnormality, myopathy, polyneuropathy, multiple organ failure.