

## СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОЙ СЛАБОСТИ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ: ПОЛИНЕЙРОМИОПАТИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Вербах Т.Э.<sup>1</sup>, Кузнецов Э.В.<sup>2</sup>, Кичерова О.А.<sup>1</sup>, Рейхерт Л.И.<sup>1</sup>, Бимусинова М.Т.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, e-mail: shtork@yandex.ru;

<sup>2</sup>Тюменская больница Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Западно-Сибирского медицинского центра Федерального медико-биологического агентства России, Тюмень

Представленный обзор иностранной и отечественной литературы содержит современные сведения, касающиеся этиологии, патогенетических аспектов, а также критериев постановки диагноза полинейропатий и миопатий критических состояний. Проведен анализ данных eLibrary, MedLine, Scopus, Springerlink, научной электронной библиотеки «Киберленинка». Приобретенная слабость в отделении интенсивной терапии (ПСОИТ) является частой проблемой и встречается более чем у половины пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) дольше 10 дней. Определяющий клинический симптом ПСОИТ – это генерализованная симметричная мышечная слабость, приводящая к развитию вялого тетрапареза, сочетающегося со слабостью дыхательной мускулатуры. Причинами ПСОИТ являются полинейропатия критических состояний (ПНКС), миопатия критических состояний (МКС) и/или их комбинация – полинейромиопатия критических состояний (ПНМКС). Предшествуют развитию ПНМКС главным образом длительная искусственная вентиляция легких, полиорганная недостаточность и применение ряда лекарственных препаратов, используемых в реанимации. В основе патогенеза развития ПНМКС лежит атрофия мышечных волокон. В результате потери миозина мышечные волокна теряют способность генерировать потенциалы действия. Диагноз ПНМКС основывается на клинических проявлениях у пациентов отделений интенсивной терапии и данных электронейромиографии, возможно ультразвуковое исследование мышц и гистологическое исследование биопсийного материала. Несмотря на относительную редкость установления диагноза ПНМКС, данная проблема весьма широко описана в научной литературе. Раннее выявление данной патологии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ассоциировано с более успешными результатами лечения и реабилитации у пациентов.

Ключевые слова: полинейропатия критических состояний, миопатия критических состояний, полинейромиопатия, мышечная слабость, ассоциированная с ОРИТ.

## ACQUIRED WEAKNESS SYNDROME IN THE INTENSIVE CARE UNIT: CRITICAL ILLNESS POLYNEUROMYOPATHY

Verbakh T.E.<sup>1</sup>, Kuznetsov E.V.<sup>2</sup>, Kicherova O.A.<sup>1</sup>, Reikhert L.I.<sup>1</sup>, Bimusinova M.T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, e-mail: shtork@yandex.ru;

<sup>2</sup>Tyumen Hospital West Siberian Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Tyumen

The presented review of foreign and domestic literature contains modern information regarding the etiology, pathogenetic aspects, as well as criteria for diagnosing polyneuropathies and myopathies of critical conditions. The data of eLibrary, MedLine, Scopus, Springerlink, scientific electronic library "Cyberleninka" were analyzed. Results and discussion. Acquired weakness in the intensive care unit (ASI) is a common problem and occurs in more than half of patients on mechanical ventilation (ALV) for more than 10 days. The defining clinical symptom of PSOIT is generalized symmetrical muscle weakness, leading to the development of flaccid tetraparesis, combined with weakness of the respiratory muscles. The causes of PSOIT are critically ill polyneuropathy (PNKS), critically ill myopathy (MKS) and/or their combination - critically ill polyneuromyopathy (PNMKS). The development of PNMCS is preceded mainly by prolonged mechanical ventilation, multiple organ failure and the use of a number of drugs used in intensive care. The pathogenesis of PNMCS development is based on atrophy of muscle fibers with loss of myosin and, as a result, the inability of muscle fibers to generate action potentials. The diagnosis of PNMCS is based on clinical manifestations in patients in intensive care units and electroneuromyography data, possibly ultrasound examination of muscles and histological examination of biopsy material. Despite the relative rarity of the diagnosis of PNMCS, this problem is widely described in the scientific literature. Early detection of this pathology in the intensive care unit is associated with more successful outcomes of treatment and rehabilitation in patients.

Keywords: Critical care polyneuropathy, critical illness myopathy, polyneuromyopathy, intensive care unit (ICU)-associated muscle weakness.

Критические состояния - это выраженные нарушения физиологических функций и нарушения функционирования различных систем организма, в том числе ятрогенные, не способные восстановиться самостоятельно за счет поддержания гомеостатических функций и требующие медицинской коррекции или искусственного замещения. Данная категория нарушений является основной причиной нахождения пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Приобретенная слабость в отделении интенсивной терапии (ПСОИТ) представляет собой актуальную проблему и развивается у 67% пациентов, находящихся на ИВЛ более 10 дней [1]. Ведущий симптом ПСОИТ – это генерализованная симметричная мышечная слабость с формированием периферических парезов [2] и заинтересованностью дыхательной мускулатуры [3, с. 48], что приводит к длительной зависимости от аппарата ИВЛ, утяжеляет состояние пациентов, удлинняет сроки лечения [4], а также ухудшает клинический исход [5].

Причинами ПСОИТ являются поражения периферической нервной системы и мышц, которые обозначаются терминами «полинейропатия критических состояний» (ПНКС) и «миопатия критических состояний» (МКС) или их комбинация – полинейромиопатия критических состояний (ПНМКС). Данные состояния, особенно у пожилых и полиморбидных пациентов, имеют необратимые последствия в случае, если максимально рано не установлены и не проведены профилактические и лечебные мероприятия. Развитие ПНМКС затрудняет выздоровление и увеличивает продолжительность как искусственной вентиляции легких (в среднем до 13 дней для пациентов с ПСОИТ, по сравнению с 3 днями для остальных пациентов), так и продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии [6; 7]. Эти состояния часто остаются вне внимания реаниматологов и врачей других специальностей, либо недооценивается их значимость. В ряде случаев проявления ПНМКС игнорируются либо обращают на себя внимание только в случаях невозможности отлучения пациентов от искусственной вентиляции легких и перевода на спонтанное дыхание. При этом в настоящее время доказано, что в 62% случаев приобретенная слабость в отделении реанимации и интенсивной терапии связана с возникновением различной степени нейромышечных нарушений [8].

Повышение осведомленности о заболеваемости ПНКС, МКС и ПНМКС позволит сократить сроки госпитализации, а также уменьшить частоту таких жалоб у пациентов, перенесших критические состояния, как болевой синдром, общая слабость, нарушение двигательных функций, хроническая легочная недостаточность и когнитивные расстройства, и в конечном итоге снизить уровень инвалидизации и смертности [8; 9]. Согласно

литературным данным, более половины пациентов полностью выздоравливают после ПНКС, МКС и ПНМКС, в остальных случаях нарушения функций у пациентов сохраняются от 1 месяца до двух лет после выписки из отделения интенсивной терапии [10; 11] и зависят от проведения лечебных и реабилитационных мероприятий, раннего их начала и их продолжительности. Более 70% пациентов, имеющих эти осложнения, старше 50 лет, а самый высокий показатель наблюдается среди лиц в возрасте 65 лет и старше, поэтому ПСОИТ – проблема среди пожилых пациентов [11].

**Цель исследования:** изучить проблему приобретенной мышечной слабости в отделениях реанимации и интенсивной терапии в современной литературе; оценить частоту, особенности этиопатогенеза и перспективы исследования в области полинейромиопатии критических состояний.

**Материал и методы исследования.** Для решения поставленной задачи использованы данные национальной электронной библиотеки eLibrary [12], базы данных MedLine [13], единой библиографической и реферативной базы Scopus [14], ведущего электронного ресурса Springerlink [15], научной электронной библиотеки «Киберленинка» [16]. В обзор включались публикации с 1970 года по настоящее время, типы публикаций: клинический случай, систематический обзор, собственное исследование. Поисковые термины: полинейропатия критических состояний; миопатия критических состояний; мышечная слабость, ассоциированная с интенсивной терапией; critical illness myopathy; critical illness polyneuropathy; intensive care unit acquired weakness.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Полинейромиопатия критических состояний (ПНМКС) - это клинический симптомокомплекс, проявляющийся сочетанием нервно-мышечных нарушений у больных, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). ПНМКС проявляется миопатией и прогрессирующей сенсорно-моторной нейропатией. К развитию МКС/ПНКС преимущественно приводит длительная респираторная поддержка при дыхательной недостаточности у больных с сепсисом, полиорганной недостаточностью, острым дистресс-синдромом, после операций на сердце, мочеполовой и других системах. В большом проценте случаев данное патологическое состояние развивается как осложнение режима «bed rest» (длительный постельный режим) вследствие дисметаболических расстройств, нарушения кислотно-щелочного равновесия, недостаточности нутриентов, а также патологического воздействия некоторых лекарственных препаратов. Данное состояние ассоциируется с высоким риском ранней смертности [17; 18]. Попытки найти какую-либо специфическую причину ПНМКС на начальном этапе его изучения не увенчались успехом, пока не появилось понимание того, что именно критическое состояние является ее причиной, когда одна или несколько основных систем

жизнеобеспечения организма требуют поддержки [19]. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют, что полинейропатия в целом развивается у половины всех больных, длительно находящихся в отделениях реанимации на искусственной вентиляции легких [20; 21]. Также достаточно часто ПНМКС развивается в результате острого респираторного дистресс-синдрома, острой гипотонии и травмы, а также при полиорганной недостаточности [22-24]. Длительная механическая вентиляция, повышенный метаболизм, токсическое воздействие бактерий, гиповитаминоз, коагулопатии, использование в отделениях реанимации некоторых лекарственных препаратов, блокирующих нервно-мышечную передачу, аминогликозидов (гентамицин), кортикостероидов также могут способствовать развитию ПНМКС [6; 9; 25].

Проанализировав результаты литературных данных, можно составить список основных этиологических факторов развития ПСОИТ: сепсис и синдром системного воспалительного ответа, синдром полиорганной недостаточности, длительность ИВЛ и продолжительность пребывания в ОРИТ, высокая степень тяжести заболевания и полиморбидность, использование ряда лекарственных препаратов (аминогликозиды, недеполяризующие миорелаксанты, глюкокортикостероиды, вазопрессоры, катехоламины), нарушение углеводного обмена, водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия, длительная иммобилизация, нарушение гемодинамики и различные виды гипоксии, гипогонадизм [26-28].

Для объяснения патофизиологических механизмов ПНМКС предложено множество гипотез, многие из которых требуют дополнительного изучения. На сегодняшний день основной из них является гипотеза атрофии мышечных волокон, при которой происходит интенсивная потеря миозина, в результате чего мышечные волокна утрачивают способность генерировать потенциалы действия [29]. Указанные явления наблюдаются у больных ПНМКС с длительно существующей мышечной слабостью, в то время как нарушение мышечной возбудимости характерно для острой фазы данной патологии [30]. В основе механизма развития мышечной слабости на фоне септического состояния или полиорганной недостаточности лежит формирование каналопатии, дегенерация аксонов и потеря миозина. Данные патологические процессы развиваются в условиях нарушенной микроциркуляции и биоэнергетической дисфункции с нарушением обмена веществ [31]. Микрососудистые изменения приводят к увеличению экспрессии E-селектина, повышению проницаемости капилляров. В результате развивается гипоксемия, активируется выработка провоспалительных цитокинов, возникает гипергликемия, гипоальбуминемия, активируются протеолитические ферменты, перекисное окисление липидов с депрессией системы антиоксидантной защиты. В итоге развивается гормональный дисбаланс, митохондриальная

дисфункция, активируются процессы апоптоза, что приводит в конечном итоге к развитию полиневропатии [9; 31]. Биоэнергетическую недостаточность мышц у пациентов с ПНМКС подтверждают и дополнительные методы исследования, в частности магнитно-резонансная спектроскопия по фосфору  $^{31}\text{P}$  [32]. Установлено, что формирующаяся при ПНМКС внутриклеточная митохондриальная дисфункция приводит к аксонопатии и аксональной дегенерации, при которой в результате нарушения аксоплазматического тока в первую очередь поражаются дистальные отделы периферических нервов. Именно поэтому, в связи с нарушением функций аксона лишь на небольшом участке, для части больных с ПНМКС характерно достаточно быстрое восстановление нервно-мышечных функций [33]. Известно, что у больного, находящегося в критическом состоянии, уменьшается объем мышечной массы, при этом темпы ее уменьшения составляют в среднем 1,6% в сутки [34]. Это происходит прежде всего в результате потери белка из-за разрушения тяжелых цепей миозина, который составляет до 40% всего миофибриллярного протеина у здорового взрослого человека. Процесс протеолиза реализуется Са-зависимыми механизмами (посредством активации калпаинов - Са-зависимых нелизосомальных цистеиновых протеаз) за счет активации данного процесса медиаторами воспаления. Кроме этого, немалое значение имеет действие убиквитиновых протеосом (АТФ-зависимый механизм протеолиза). Протеолиз структурных белков и обуславливает затяжное течение полиневропатии при критических состояниях и замедленное восстановление нарушенных функций у лежащих больных [33; 34].

Нарушение мышечной возбудимости было исследовано у крыс, которым производили перерезку седалищного нерва, в результате чего достигалась миорелаксация одной конечности. Дополнительно в течение 7-10 дней вводились большие дозы кортикостероидов. При гистологическом исследовании биоптатов была выявлена атрофия мышечных волокон с потерей толстых мышечных фибрилл. Подобные изменения регистрировались и в тканях больных с ПНМКС [35].

Нурмухаметова Е. обследовала 24 пациента в состоянии комы с признаками системного воспалительного ответа и сепсиса, у 14 из них имела место полиорганная недостаточность. У всех больных имелись клинические проявления ПНМКС. В результатах исследования описано, что у больных, находящихся в коме, на фоне сепсиса развивается вялая плегия в конечностях, обусловленная нейромиопатией. В то же время в исследуемой группе больных стволовые рефлексы оставались сохранными. Всем больным проводились ЭНМГ и биопсия мышечной и нервной ткани. В исследуемой группе у подавляющего большинства больных (96%) была выявлена первичная миопатия. При этом определенный интерес представляет информативность применяемых методов исследования у данной категории пациентов. Так, у 92% пациентов при проведении ЭНМГ была диагностирована аксональная форма

полинейропатии, в то время как морфологическое исследование позволило установить данный диагноз лишь в 33% случаев. Полученная диссоциация при использовании различных методов исследования была объяснена авторами различной продолжительностью септического состояния. Был сделан вывод, что для формирования ПНМКС большее значение имеет сепсис, нежели полиорганная недостаточность. Также автор высказывает мнение о том, что широкое использование в ОРИТ кортикостероидов, миорелаксантов или аминогликозидов не оказывает влияния на формирование указанного патологического процесса, а для верификации диагноза ПНМКС достаточно проведение ЭНМГ [33]. Биопсия же может быть рекомендована при необходимости точно классифицировать нервно-мышечное расстройство [32].

Имеются литературные данные о роли биохимических факторов в формировании полинейромиопатии критических состояний. В качестве данных агентов указываются фактор некроза опухоли, метаболиты арахидоновой кислоты, гистамин. Большое значение придается также активации системы комплемента, процессам перекисного окисления липидов, депрессии системы антиоксидантной защиты и накоплению свободных радикалов. В частности, С.Ф. Bolton с соавт. именно с этими процессами связывает аксональную дегенерацию [28]. Установлено, что у 70% больных с признаками сепсиса и полиорганной недостаточности развивающаяся ПНМКС с тетрапарезом и дыхательными нарушениями создает значительные сложности при попытке отключить пациентов от аппарата ИВЛ. Несмотря на то, что клинические проявления полинейропатии в рамках синдрома ПНМКС не являются специфичными, об этом диагнозе всегда стоит задумываться, если пациента длительное время не удастся снять с искусственной вентиляции легких. При возникновении подобных предположений для верификации диагноза требуется проведение ЭНМГ. Авторы отмечают, что несмотря на атрофию мышц, выявляемую при биопсии, показатели креатинфосфокиназы у таких пациентов остаются в нормальных или слегка повышенных значениях [33].

Несмотря на большое количество сведений, точные механизмы развития ПНМКС на сегодняшний день продолжают исследоваться. В клинической картине ПНКС наблюдается поражение периферических нервов конечностей, в первую очередь нижних, как результат большей уязвимости длинных проводящих путей. Проявляется это формированием вялых парезов со снижением мышечной силы, гипотонией и отсутствием рефлекторного ответа на раздражители. Вовлечение в патологический процесс краниальных нервов не характерно. Чувствительные нарушения ввиду критического состояния пациентов объективно подтверждаются только на ЭНМГ [36]. Характерно раннее развитие мышечных атрофий [37]. Согласно литературным данным, распределение мышечных атрофий зависит от продолжительности проведения ИВЛ. Так, если она составляет более 4 дней, мышечные

гипотрофии развиваются преимущественно в дистальных отделах конечностей, тогда как при проведении ИВЛ более 10 дней присоединяются поражение диафрагмального нерва и парез дыхательных мышц, что затрудняет отключение пациента от аппарата ИВЛ [11; 38].

Как уже было отмечено, диагноз ПНМКС ставится на основании клинической картины при наличии соответствующей группы риска и подтверждается нейрофизиологической диагностикой. Однако из-за нарушения сознания исследование неврологического статуса пациентов, которые в большинстве своем находятся на ИВЛ, возможно лишь в ограниченной степени. Результаты нейрофизиологического обследования в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии также могут быть искажены деструктивными артефактами, отеком тканей, гипотермией, неадекватной иннервацией мышц и нарушениями свертывания крови или антикоагулянтной терапией (выполнение игольчатой ЭНМГ в этом случае невозможно) [11; 32; 33]. Все это может затруднять объективизацию диагноза. При проведении ЭНМГ в случае ПСОИТ выявляется дистальное симметричное поражение в виде уменьшения амплитуды мышечных потенциалов ( $> 50\%$  от нормы) или потенциалов действия сенсорных нервов с нормальной или слегка сниженной скоростью нервной проводимости, как проявление преимущественно аксонального повреждения нервов. Эти изменения обычно возникают в течение 1-2 недель с момента появления клинических симптомов, но иногда могут быть обнаружены уже через 72 часа после поступления в ОРИТ [17; 32; 39]. Кроме этого, на ЭНМГ может быть выявлена патологическая спонтанная активность в виде фибрилляций и положительных острых волн, а также полифазия как следствие дегенерации аксонов в контексте ПНКС и, с другой стороны, из-за плохой синхронизации потенциалов мышечных волокон в контексте МКС. Миопатически измененные потенциалы двигательных единиц при миопатии могут быть продемонстрированы при условии, что состояние данного пациента отделения интенсивной терапии позволяет выполнить соответствующее исследование. Измерения проводимости диафрагмального нерва и запись ЭНМГ межреберных мышц или диафрагмы имеют важное диагностическое значение при невозможности отлучения пациента от аппарата ИВЛ и перевода на самостоятельное дыхание [1; 26; 28]. Объективизировать МКС в рамках синдрома приобретенной слабости в отделении реанимации и интенсивной терапии можно с помощью гистологического исследования мышечного биоптата, однако это имеет скорее академический интерес [40]. Проведение мышечной биопсии у данной категории больных может иметь осложнения, так как у них, как правило, имеет место септическое состояние и патология системы гемостаза. При гистологическом исследовании возможно получение следующих результатов: классическая миопатия в виде неспецифической атрофии мышечных волокон типа 1 и типа 2, жировая дегенерация, отсутствие некротических изменений (параклинически нет увеличения уровня креатинфосфокиназы); некротическая

миопатия (уровень креатинфосфокиназы повышен); «миопатия толстых нитей» с потерей интермиофибриллярной сети (уровень креатинфосфокиназы также повышен).

Атрофические мышечные изменения при развитии ПНМКС могут быть обнаружены очень рано при ультразвуковом исследовании, а изменения эхо-текстуры мышцы и обнаружение фасцикуляций могут указывать на ее повреждение [11; 24; 29]. Обсуждается использование ультразвукового исследования мышц и нервов, преимущество которого состоит в доступности у постели больного и отсутствии инвазивности при проведении исследования. Однако Witteveen E. и соавт. в своем исследовании 71 пациента показали недостаточную точность ультразвукового исследования мышечно-нервных волокон для идентификации ПСОИТ [41], так что в целом чувствительность и специфичность метода остаются невысокими.

Очевидно, что основными методами профилактики и лечения ПСОИТ являются устранение этиологических факторов, восполнение энергетического дефицита и уменьшение сроков иммобилизованного состояния. Несмотря на кажущуюся минимальную энергетическую суточную потребность, реанимационный пациент нуждается в достаточном и сбалансированном количестве питательных веществ для поддержания основного обмена и нормализации механизмов пластичности различных систем организма. Доказана важность восполнения дефицита энергетического баланса различными способами. Причем наиболее значимо для поддержания оптимального уровня метаболизма адекватное энтеральное питание в виде смесей с энергетической ценностью 3,5 ккал/мл и преимущественной подачей белкового субстрата. Парентеральное питание в виде введения сложных многокомпонентных смесей в настоящее время приобретает второстепенное значение в связи со сложностью контроля различных видов метаболизма и риском развития феномена гипералиментации у реанимационных пациентов [42].

Важное значение имеют ранняя легочная реабилитация и мобилизация опорно-двигательного аппарата. В качестве легочной реабилитации используются стимулирующая спирометрия, а также позиционирование пациента для увеличения вентиляции, вентиляционно-перфузионного соотношения и оксигенации [43-45]. Что касается мобилизации пациента, исследование 2019 года показало, что начало мобилизации уже через 5 дней после пребывания в ОРИТ приводит к снижению заболеваемости ПСОИТ, более раннему восстановлению функций вертикализации и ходьбы и значительному ускорению выписки пациента на амбулаторный этап лечения [42]. Другое исследование показало, что даже пассивная механическая нагрузка у пациентов, находящихся в глубокой седации и на искусственной вентиляции легких, существенно снижает риск развития ПНМКС [43].

## **Заключение**



При анализе литературных данных очевидно, что ПСОИТ является важным и перспективным направлением для изучения. Патогенетические механизмы, методы диагностики и лечения данного состояния являются мультидисциплинарной проблемой, требуют проведения дальнейших фундаментальных и клинических исследований с привлечением нейрофизиологических, биохимических и гистологических методов.

Таким образом, учитывая знание описанных факторов риска и патомеханизмов ПСОИТ, быстрое соответствующее лечение и предотвращение осложнений имеют первостепенное значение. Мерами по предотвращению ПСОИТ являются терапия сепсиса, нормализация уровня глюкозы, поддержание гомеостаза (регуляция обмена веществ, электролитный баланс, нутритивная поддержка), контроль частоты и дозы использования лекарственных препаратов, в частности миорелаксантов и кортикостероидов, как можно более короткие сроки общей анестезии и седации, восполнение энергетического дефицита, ранняя пассивная и активная мобилизация (кинезиотерапия с использованием вертикализаторов и локоматов), методы легочной реабилитации, нервно-мышечная электростимуляция.

При наблюдении за пациентами, находящимися в ОРИТ, всегда должна присутствовать настороженность в отношении возможного развития у них ПНМКС, что позволит существенно ускорить процесс диагностики и принять соответствующие меры. Широкое освещение проблемы в медицинской литературе и дальнейшие разработки в данном направлении позволят привлечь внимание врачей различных специальностей и снизить риск развития синдрома приобретенной слабости в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

### Список литературы

1. Hermans G., van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness // *Critical Care*. 2015. Vol. 19. P. 274.
2. Нурмухаметова Е. Миопатия и нейропатия у пациентов в критическом состоянии // *Русский медицинский журнал*. 1997. № 5. С. 18.
3. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Прилепская О.А. Пропедевтика нервных болезней: учебник для студентов медицинских ВУЗов. Тюмень, 2016. 252 с.
4. Solana L.S., Bilbao I.G., García P.R., Agea J.L.D., Costa C.L. Disfunción neuromuscular adquirida en la unidad de cuidados intensivos // *Enfermería Intensiva*. 2018. Vol. 29. P. 128-137.
5. Kelmenson D.A., Held N., Allen R.R., Quan D., Burnham E.L., Clark B.J., Michael P.H., Kiser T.H., Vandivier B., Moss M. Outcomes of ICU patients with a discharge diagnosis of critical illness polyneuromyopathy // *Critical Care Medicine*. 2017. Vol. 45. P. 2055-2060.

6. Bednarik J., Vondracek P., Dusek L., Moravcova E., Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy // *Journal of Neurology*. 2005. Vol. 252. Is. 3. P. 343-351.
7. Koch S., Spuler S., Deja M. Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2011. P. 48-52.
8. Shepherd S., Batra A., Lerner D.P. Review of Critical Illness Myopathy and Neuropathy // *Neurohospitalist*. 2017. Vol. 7. P. 41-48.
9. Latronico N., Bolton C.F. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis // *The Lancet Neurology*. 2011. Vol. 10. Is. 10. P. 931-941.
10. Apostolakis E., Papakonstantinou N.A., Baikoussis N.G., Papadopoulos G. Intensive care unit-related generalized neuromuscular weakness due to critical illness polyneuropathy/myopathy in critically ill patients // *Journal of Anesthesia*. 2015. Vol. 29. P. 112-121.
11. Garg S., Kim L., Whitaker M., O'Halloran A., Cummings C., Holstein R., Prill M., Chai S.J., Kirley P.D., Alden N.B., Kawasaki B., Yousey-Hindes K., Niccolai L., Anderson E.J., Openo K.P., Weigel A., Monroe M.L., Ryan P., Henderson J., Kim S., Como-Sabetti K., Lynfield R., Sosin D., Torres S., Muse A., Bennett N.M., Billing L., Sutton M., West N., Schaffner W., Talbot H.K., Aquino C., George A., Budd A., Brammer L., Langley G., Hall A.J., Fry A. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019. COVID-NET - 14 States, March 1-30, 2020 // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020. Vol. 69. Is. 15. P. 458-464.
12. Российская научная электронная библиотека eLibrary. [Электронный ресурс]. URL: <https://elibrary.ru/defaultx.asp> (дата обращения: 12.09.2023).
13. Medical Literature Analysis and Retrieval System. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.nlm.nih.gov/medline/medline\\_overview.html](https://www.nlm.nih.gov/medline/medline_overview.html) (дата обращения: 10.04.2023).
14. Электронная база данных Scopus. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.scopus.com/home.uri?zone=header&origin> (дата обращения: 12.09.2023).
15. Электронная база данных Springer Science. [Электронный ресурс]. URL: <https://link.springer.com/> (дата обращения: 12.09.2023).
16. Российская научная электронная библиотека КиберЛенинка [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/> (дата обращения: 14.08.2023).
17. Саковец Т.Г., Ситдикова А.И., Богданов Э.И., Хузина Г.Р. Особенности терапии полинейромиопатий критических состояний // *Вестник современной клинической медицины*. 2016. Т. 9. № 6. С. 124-130.
18. Пономарева Г.М., Пенина Г.О. Полинейромиопатия критических состояний (на примере одного клинического случая) // *Bulletin of the International Scientific Surgical Association*. 2019. № 10. С. 299-308.

19. Jolley S., Bunnell A., Hough C. ICU-acquired weakness // *Chest*. 2016. Vol. 150. P. 1129–1140.
20. Нурмухаметова Е. Миопатия и нейропатия у пациентов в критическом состоянии // *Русский медицинский журнал*. 1997. № 5. С. 18.
21. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Гладышев Е.С. Базовые механизмы синдрома полиорганной недостаточности при летальных мозговых инсультах // *Академический журнал Западной Сибири*. 2020. Т. 16. № 4. С. 19-21.
22. Kollmar R. Critical-illness-Polyneuropathie und-Myopathie als neurologische Komplikationen der Sepsis // *Nervenarzt*. 2016. Vol. 87. P. 236–245.
23. Lodeserto F., Yende S. Understanding skeletal muscle wasting in critically ill patients // *Critical care*. 2014. Vol. 18. P. 34-37.
24. Senger D., Erbguth F. Critical illness myopathy and polyneuropathy // *Medizinische Klinik Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2017. Vol. 112. P. 589–596.
25. Bolton C.F. Neuromuscular manifestations of critical illness // *Muscle and Nerve*. 2005. Vol. 32. Is. 2. P. 140-163.
26. Hund E. Critical illness polyneuropathy // *Current opinion in neurology*. 2001. Vol. 14. P. 649-53.
27. Van Mook W., Hulsewe-Evers R. Critical illness polyneuropathy // *Current opinion in critical care*. 2002. Vol. 8. P. 302-310.
28. Hund E. Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy // *Journal of Neurology*. 2001. Vol. 248. P. 929-934. DOI: 10.1007/s004150170043.
29. Larsson L., Li X., Edstrom L., Eriksson L.I., Zackrisson H., Argentini C., Schiaffino S. Acute quadriplegia and loss of muscle myosin in patients treated with nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids: mechanisms at the cellular and molecular levels // *Critical care medicine*. 2000. Vol. 28. Is. 1. P. 34-45.
30. Lacomis D.J. Neuromuscular disorders in critically ill patients: review and update // *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2011. Vol. 12. Is. 4. P. 197-218.
31. Friedrich O., Hund E., Weber C., Hacke W., Rainer H.A. Fink. Critical illness myopathy serum fractions affect membrane excitability and intracellular calcium release in mammalian skeletal muscle // *Journal of Neurology*. 2004. Vol. 251. Is. 1. P. 53-65.
32. Саковец Т.Г., Халиуллин А.Р. Полинейромиопатии критических состояний: клиника, диагностика // *Российский журнал боли*. 2017. № 1. С. 47.
33. Давидов Н.Р., Виноградов О.И., Гороховатский Ю.И., Кузнецов А.Н. Полиневропатия критических состояний: причины, диагностика, подходы к лечению и профилактике // *Неврологический журнал*. 2016. № 1. С. 48-55.

34. Алашеев А.М., Белкин А.А., Зислин Б.Д. Полиневромиопатия критических состояний // *Анналы неврологии*. 2013. № 1. С. 12-19.
35. Lacomis D. Electrophysiology of neuromuscular disorders in critical illness // *Muscle and Nerve*. 2013. Vol. 47. P. 452–462.
36. Koo K.K.Y., Choong K., Cook D.J. Early mobilization of critically ill adults: a survey of knowledge, perceptions and practices of Canadian physicians and physiotherapists // *CMAJ Open*. 2016. Vol. 4. Is. 3. P. 448-545.
37. Bunnell A., Ney J., Gellhorn A., Hough C.L. Quantitative neuromuscular ultrasound in intensive care unit-acquired weakness: A systematic review // *Muscle and Nerve*. 2015. Vol. 52. P. 701–708.
38. Zifko U.A., Zipko H.T., Bolton C.F. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy // *Journal of the Neurological Sciences*. 1998. Vol. 159. P. 186–193.
39. Puthuchery Z.A., Rawal J., McPhail M. et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness // *JAMA*. 2013. Vol. 310. P. 1591–1600.
40. Grimm A., Teschner U., Porzelius C., Ludewig K., Zielske J., Witte O.W., Brunkhorst F.M., Axer H. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis // *Critical care*. 2013. Vol. 17. P. R227.
41. Witteveen E., Sommers J., Wieske L. et al. Diagnostic accuracy of quantitative neuromuscular ultrasound for the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness: a cross-sectional observational study // *Annals of Intensive Care*. 2017. P. 7-40.
42. Jang M.H., Shin M.-J., Shin Y.B. Pulmonary and physical rehabilitation in critically ill patients // *Acute Critical Care*. 2019. Vol. 34. Is. 1. P. 1–13.
43. Nydahl P., Sricharoenchai T., Chandra S., Kundt F.S., Huang M., Fischill M., Needham D.M. Safety of patient mobilization and rehabilitation in the intensive care unit. Systematic review with meta-analysis // *Annals of the American Thoracic Society*. 2017. Vol. 14. Is. 5. P. 766–777.
44. Zhang L., Hu W., Cai Z. et al. Early mobilization of critically ill patients in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis // *PLoS one*. 2019. Vol. 14. Is. 10. P. 1-16.
45. Intiso D., Amoruso L., Zarrelli M. Long-term functional outcome and health status of patients with critical illness polyneuromyopathy // *Acta Neurologica Scandinavica*. 2001. Vol. 123. P. 211–219.