

Респираторная нейромиопатия как важный компонент полинейромиопатии критических состояний

Р.Т. Рахимов¹, И.Н. Лейдерман^{1,2*}, А.А. Белкин^{1,2}

Кафедра анестезиологии, реаниматологии, трансфузиологии и токсикологии

¹ ООО «Клиника Института Мозга»

Российская Федерация, 623700, Свердловская обл., г. Березовский, ул. Шиловская, д. 28-6

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Российская Федерация, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

* Контактная информация: Лейдерман Илья Наумович, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии, трансфузиологии и токсикологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ. Email: inl230970@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В последние годы внимание неврологов, нейрохирургов и анестезиологов-реаниматологов привлекает новый симптомокомплекс *PICS (Post Intensive Care Syndrome)* (англ.), или ПИТ-синдром – синдром «После интенсивной терапии». Одним из наиболее тяжелых вариантов течения ПИТ-синдрома является полимионейропатия критических состояний (ПМКС). Полинейропатия (*Critical illness polyneuropathies*, или *CIP*) и миопатия (*Critical illness myopathies*, или *CIM*) критических состояний являются общими осложнениями тяжелой системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции. Несколько синдромов мышечной слабости объединены под термином «слабость, приобретенная в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)» (*Intensive care unit-acquired weakness*, или *ICUAW*). Респираторная нейромиопатия является компонентом ПМКС, в котором на первое место выходит проблема дыхательной недостаточности, связанной с поражением, в первую очередь, нервно-мышечного аппарата внешнего дыхания. Клиническим последствием респираторной нейропатии является неудачное отлучение от искусственной вентиляции легких и длительное нахождение пациента в ОРИТ. Данный систематический обзор литературы представляет собой анализ публикаций, посвященных основным патогенетическим механизмам развития *CIP* и респираторной нейромиопатии, методам диагностики и новым терапевтическим подходам к лечению пациентов ОРИТ с респираторной нейромиопатией. Особое внимание обращено на проблему острого мышечного истощения, диагностику и коррекцию расстройств белково-энергетического обмена у пациентов с респираторной нейромиопатией.

Ключевые слова:

острая церебральная недостаточность, критическое состояние, полинейропатия, дыхательная недостаточность

Ссылка для цитирования

Рахимов Р.Т., Лейдерман И.Н., Белкин А.А. Респираторная нейромиопатия как важный компонент полинейромиопатии критических состояний. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(1):108–122. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-1-108-122>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АДФ — аденозиндифосфорная кислота
 АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
 АМФ — аденозинмонофосфорная кислота
 БЭН — белково-энергетическая недостаточность
 ВИДД — вентилятор-ассоциированная дисфункция диафрагмы
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
 ПИТ — синдром «После интенсивной терапии» (*Post Intensive Care Syndrome*)
 ПМКС — полимионейропатия критических состояний

УЗ — ультразвуковой
 УЗИ — ультразвуковое исследование
CIM — миопатия критических состояний (*Critical Illness Myopathies*)
CIP — полинейропатия критических состояний (*Critical Illness Polyneuropathies*)
PdiTw — трансдиафрагмальное давление во время мышечного сокращения (*Transdiaphragmatic Twitch Pressure*)

Улучшение качества оказания помощи больным в критическом состоянии в последние 10–15 лет привело к очевидному повышению выживаемости пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Однако последствия перенесенного тяжелого патологического процесса, а также использование инструментальных методов протезирования, когда биотехнические системы (микропроцессы) замещают жизненно важные функции организма, длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), гемодиализ, экстракорпоральная мембранная оксигенация, про-

должительное применение большого количества фармакологических средств привели к формированию новых, неизвестных ранее проблем, а именно — состояний, связанных с нарушением процессов восстановления после перенесенного заболевания [1, 2].

В последние годы внимание неврологов, нейрохирургов и реаниматологов привлекает новый симптомокомплекс *PICS (Post Intensive Care Syndrome)* (англ.), или ПИТ-синдром, синдром «После интенсивной терапии» (рус.) — совокупность соматических, неврологических и социально-психологических последствий пребывания

ния в условиях ОРИТ [3]. Одним из наиболее тяжелых вариантов течения ПИТ-синдрома является так называемая полимионейропатия критических состояний (ПМКС). ПМКС — это приобретенный вследствие критического состояния синдром нервно-мышечных нарушений по типу полинейропатии и/или миопатии, клинически проявляющийся общей мышечной слабостью и являющийся основной причиной затруднений в прекращении ИВЛ [4, 5]. Полинейропатия (*Critical Illness Polyneuropathies*, или *CIP*) и миопатия (*Critical Illness Myopathies*, или *CIM*) критических состояний являются общими осложнениями критического состояния. Несколько синдромов мышечной слабости также объединены под общим названием «слабость, приобретенная в ОРИТ» (*Intensive care unit-acquired weakness*, или *ICUAW*) [6].

ИВЛ и мышечная иммобилизация, тяжелый сепсис и полиорганная дисфункция, так же как и нейро- и миотоксические яды являются одними из основных факторов риска приобретенной в ОРИТ нейромиопатии. Вместе с достижениями в современной интенсивной терапии смертность от критических состояний в ОРИТ снизилась. Однако цена этих успехов — рост частоты возникновения ПМКС [7, 8].

Распространенность ПМКС не только влияет на прогноз основного заболевания, но и несет угрозу развития вторичных осложнений (инфекция, эмболия и т.д.), удлинит лечение в ОРИТ и реабилитацию и значительно повышает стоимость интенсивной терапии [9, 10].

В отличие от других состояний, способных вызвать клинику мышечной слабости у пациентов в ОРИТ, ПМКС является исключительным проявлением ПИТ-синдрома, в частности осложнением постельного режима по механизму «неиспользования функции». Характерную клиническую картину ПМКС можно наблюдать у больного после 2–3 недель продленной ИВЛ. Объем мышечной массы и сила мускулов снижены, пациент не может приподнять руки и ноги или же делает это с большим усилием. Парезы симметричные, могут преобладать как в проксимальных, так и дистальных сегментах конечностей. Отмечается патологическое сгибание стоп. Редко наблюдаются парезы глазодвигательных, мимических мышц и мышц бульбарной группы. Дыхательные мышцы вовлекаются часто, но в меньшей степени, чем соматические. Пациент становится зависимым от вентиляционной поддержки. При отлучении от ИВЛ дыхание больного становится учащенным и поверхностным, быстро приводящим к мышечной усталости и гипоксии. Мышечный тонус и сухожильные рефлексы симметрично снижены. В дистальных сегментах конечностей определяется снижение болевой, температурной и вибрационной чувствительности. Кожа у таких пациентов как правило сухая, шелушащаяся; дериваты кожи с признаками трофических нарушений. Перечисленные симптомы указывают на сочетание двух синдромов: симметричного периферического тетрапареза и нервно-мышечной дыхательной недостаточности. Частота ПМКС составляет около 46% среди взрослых пациентов ОРИТ, находящихся на ИВЛ более 2 недель с сепсисом и полиорганной недостаточностью (ПОН) [11,12].

Первым индикатором того, что нейромиопатия у пациентов ОРИТ может быть не полностью объяснена дегенерацией аксонов, стало исследование, в ходе которого были проведены биопсии нервов и

мышц у пациентов с тяжелой СІР и СІМ в критическом состоянии. Биопсия нерва у многих пациентов с электрофизиологическими признаками нейропатии не выявила какого-либо морфологического повреждения. Этот вывод предполагает наличие какого-то функционального дефицита в нервах пораженных пациентов, у которых нет патологического коррелята. Совсем недавно было обнаружено, что у пациентов с ПМКС возбудимость нервов была существенно снижена. Наличие функционального дефицита в острой фазе ПМКС повышало возможность более быстрого выздоровления, так как восстановление возбудимости могло происходить быстрее, чем восстановление аксонов [14].

НАТРИЕВАЯ КАНАЛОПАТИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПМКС

При исследовании периферических нервов лабораторных животных, у которых был смоделирован сепсис (крысы), была выявлена пониженная возбудимость, которая не могла быть объяснена изменениями входного сопротивления или потенциала покоя. Восстановление нормальной возбудимости после кратковременной гиперполяризации аксонов показало, что гиперполяризованный сдвиг в зависимости от инактивации натриевых каналов является механизмом, лежащим в основе пониженной возбудимости. Эти данные свидетельствуют о том, что именно дисфункция натриевых каналов, которая возникает в периферическом нерве, может лежать в основе патогенеза ПМКС [15]. Наличие натриевой каналопатии как в мышцах, так и в нервах может послужить механизмом, объясняющим, почему критическое состояние часто сопровождается миопатией и нейропатией. Это повышает вероятность того, что натриевая каналопатия присутствует уже на ранних стадиях критического состояния [16–18].

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ФОСФАТОВ ПРИ КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Процесс окислительного фосфорилирования имеет важное значение для адекватного получения аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) для энергии, доступной в стабильном состоянии, но занимает некоторое время, чтобы реагировать на изменения потребности в АТФ. Фосфокреатин служит в качестве быстро мобилизуемого кратковременного хранилища высокоэнергетических фосфатов в скелетных мышцах. Несколько исследований, проведенных у пациентов в критических состояниях, указывают на существенное изменение уровней этих элементов в скелетных мышцах. В мышцах конечностей пациентов ОРИТ, особенно при сепсисе, был обнаружен низкоэнергетический зарядный потенциал с уменьшением уровней АТФ, аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) и/или фосфокреатина и ростом содержания в них аденозинмонофосфорной кислоты (АМФ), свободного креатина при наличии высоких уровней лактата и увеличении соотношения лактат/пируват [19].

ОКСИГЕНАЦИЯ МЫШЦ ПРИ КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Нарушения клеточного энергетического метаболизма и последующая биоэнергетическая недостаточность при травмах и сепсисе у пациентов ОРИТ первоначально были объяснены неадекватной перфузией тканей, приводящей к клеточной гипоксии, что подтверждалось высоким уровнем лактата в сыворотке крови [20]. Однако исследования по изучению окси-

генации тканей дали неоднозначные результаты. Так, в модели эндотоксемии у крысы через 4 часа после введения эндотоксина в присутствии нормальной микроциркуляторной перфузии уменьшалось напряжение кислорода в мышцах в состоянии покоя и ткани оставались рефрактерными к увеличению концентрации вдыхаемого кислорода [21]. Модель 6-часового перитонита у крыс с сепсисом продемонстрировала снижение кислородного напряжения в тканях прямой мышцы бедра, увеличение соотношения лактат/пируват и снижение уровня АТФ и суммарных адениновых нуклеотидов. Через 36–42 часа не было обнаружено признаков клеточной гипоксии в скелетных мышцах или диафрагме у септических крыс с перитонитом, хотя уровни циркулирующего лактата увеличивались достоверно [22]. Исследования, проведенные у пациентов ОРИТ, показали, что оксигенация мышц даже увеличивается в случае адекватной инфузии, гемодинамически стабильном варианте течения сепсиса — в отличие от пациентов с локальной инфекцией, кардиогенным шоком или после аортокоронарного шунтирования. В целом эти данные свидетельствуют о том, что клеточная гипоксия не является главной движущей силой энергетических нарушений в мышечной ткани в критическом состоянии. Важно отметить, что повышенный уровень лактата у гемодинамически стабильных пациентов может быть следствием стимулированного аэробного гликолиза, а не тканевой гипоксии [23–25].

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

Недавние исследования показали, что нарушения в утилизации кислорода возникают раньше, чем нарушения в его в доставке, способствуя развитию расстройств в клеточном энергетическом метаболизме, которые были идентифицированы как «цитопатическая гипоксия» [26].

Глубокие структурные изменения митохондрий достаточно рано произошли у крыс, подвергшихся ИВЛ и иммобилизации при отсутствии каких-либо других воздействий. Серьезные изменения развились в диафрагме уже после 6 часов ИВЛ, а через 18 часов ИВЛ — в дистальной мышце задних конечностей (камбаловидная мышца) [27, 28].

Первоначально исследования по восстановлению митохондрий фокусировались на биогенезе, главным образом в тканях, отличных от скелетных мышц (например, печени), где активация этого процесса предшествовала восстановлению массы митохондрий и окислительного метаболизма и оказалась важным фактором выживаемости [29–31]. В биоптатах мышцы *M. vastus lateralis*, взятых в течение 42 суток после поступления в ОРИТ у пациентов с ПОН, вызванной сепсисом, большинство из которых выжило, было показано, что биогенез митохондрий может частично активироваться [32]. В другом клиническом исследовании ранний ответный митохондриальный биогенез (в течение 1–2 суток после поступления в ОРИТ) наблюдался в мышцах выживших, но не у пациентов с тяжелым сепсисом [33]. В гетерогенной группе критически больных пациентов активация программы митохондриального биогенеза наблюдалась в посмертных биоптатах прямой мышцы живота, но не в биоптатах *in vivo* мышцы *M. vastus lateralis*, взятых после 2 недель пребывания в ОРИТ, и это не зависело от будущего ста-

туса выживаемости [34]. В мышцах, взятых в течение 10 суток у детей с тяжелым ожоговым повреждением, был выявлен сниженный митохондриальный биогенез [35]. В экспериментальной денервированной икроножной мышце крыс и мышей (модель иммобилизации) сильное снижение содержания митохондрий совпало с выраженным подавлением нескольких ключевых участников биогенеза митохондрий через несколько недель после воздействия [36, 37]. Несколько компонентов митохондриального пути биогенеза оказались сниженными на уровне экспрессии генов после 24 часов эндотоксемии, которая была более выражена в передней большеберцовой и камбаловидной мышцах, чем в диафрагме [38]. С другой стороны, холодовая травма икроножной мышцы мыши (модель дегенерации и регенерации) показала, что митохондриальный биогенез играет важную роль в регенерации мышц [39].

АУТОФАГИЯ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Аутофагия (от др.-греч. αὐτός ауто- — «сам» и φαγεῖν — «есть») — механизм избавления от всех выполнивших свою роль старых клеточных компонентов (органеллы, белки и клеточные мембраны), когда клетке уже не достаточно энергии, чтобы их поддерживать. Это регулируемый упорядоченный процесс, направленный на разложение и переработку клеточных компонентов. При микроаутофагии макромолекулы и обломки клеточных мембран просто захватываются лизосомой. Таким путем клетка может переваривать белки при нехватке энергии или строительного материала (например, при голодании). Но процессы микроаутофагии происходят и при нормальных условиях, и в целом не избирательны. Иногда в ходе микроаутофагии перевариваются и органоиды. Так, у дрожжей описана микроаутофагия пероксисом и частичная микроаутофагия ядер, при которой клетка сохраняет жизнеспособность. При макроаутофагии участок цитоплазмы (часто содержащий какие-либо органоиды) окружается мембранным компартментом, похожим на цистерну эндоплазматической сети. В результате этот участок отделяется от остальной цитоплазмы двумя мембранами. Такие двухмембранные органеллы, окружающие удаляемые органеллы и цитоплазму, называются аутофагосомы. Аутофагосомы соединяются с лизосомами, образуя аутофаголизосомы, в которых органеллы и остальное содержимое аутофагосом перевариваются. Видимо, макроаутофагия также не избирательна, хотя часто подчеркивается, что с ее помощью клетка может избавляться от «отслуживших свой срок» органоидов-митохондрий и рибосом [40]. Основными стимулами к усилению процессов аутофагии в клетках могут служить: нехватка питательных веществ, а также наличие в цитоплазме поврежденных органелл и частично денатурированных белков и их агрегатов.

Активация аутофагии при критических состояниях ранее интерпретировалась как негативная реакция, которая способствует гиперкатаболизму и истощению. Однако гипотеза о том, что аутофагия может быть защитной для скелетных мышц и других органов во время критического состояния изначально была озвучена и заслуживает рассмотрения в свете данных, полученных в работах, выполненных на экспериментальных животных (мышь с аутофагией, селективной к различным тканям) [41, 42]. Фактически ранее не изу-

чалось, достаточно ли активирована аутофагия, чтобы справиться с серьезным клеточным повреждением, вызванным критическим состоянием. Тем не менее, клиническое исследование, в котором учитывались последствия недостаточной аутофагии, подтвердило подобные неблагоприятные изменения в скелетных мышцах и печени у пациентов в критическом состоянии. Они заключались в накоплении агрегатов убиквитина и других субстратов аутофагии, таких как деформированные митохондрии и аберрантные концентрические мембранные структуры [43, 44]. Также фенотип дефицита аутофагии наблюдался в скелетных мышцах, печени и почках в модели критического состояния на фоне тяжелой ожоговой травмы [45]. Голодание является самым сильным физиологическим активатором аутофагии, тогда как питание и инсулин тормозят этот механизм [46]. Существуют опасения, что ранняя доставка нутриентов во время критического состояния может ослабить активацию аутофагии, таким образом уменьшая удаление повреждений, которое требуется для восстановления. Это подтверждается экспериментом на животных (кролики) в критическом состоянии, демонстрирующем, что раннее парентеральное питание (особенно при обогащении аминокислотами) уменьшает мышечный катаболизм за счет подавленной аутофагии, таким образом нарушая целостность мышечного волокна, а также функцию жизненно важного органа, по сравнению с голоданием. Мышечная биопсия, выполненная у пациентов ОРИТ, показала подавление активации аутофагии при наличии раннего (по сравнению с поздним) начала парентерального питания, но в отсутствие какого-либо влияния на маркеры развития атрофии мышц [47–49]. Тем не менее, воздействие на аутофагию было независимо связано с более высоким риском формирования клинически значимой мышечной слабости. Адекватная активация аутофагии, по-видимому, имела решающее значение для обеспечения защиты от митохондриальной дисфункции, повреждения печени и почечной недостаточности в моделях критических состояний у экспериментальных животных [45, 50, 51].

Критический баланс между активацией и подавлением аутофагии важен для поддержания мышечной массы, но, что более важно, для поддержания адекватной функции мышц. Большинство исследований (экспериментальных и клинических) демонстрируют недостаточную активацию аутофагии при критическом состоянии, но уровень подавления активации аутофагии, необходимый для борьбы с формированием ПМКС, все еще не известен [6].

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА БЕЛКОВ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Критическое состояние обычно связано с потерей мышечного белка вследствие развития катаболизма и уменьшением массы скелетных мышц. В результате атрофия мышц может способствовать развитию выраженной слабости, быстрой утомляемости, нарушению толерантности к глюкозе, более высокой частотой осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов ОРИТ [52–54]. На клеточном уровне уменьшение размера мышечного волокна отражает дисбаланс между протеолизом и синтезом белка. Это регулируется сложными изменениями в сигнальных путях и генных продуктах, которые регулируют распад и синтез протеинов [55]. Ключевое отличие от простой атро-

фии, обычно наблюдаемой в условиях постельного режима, состояния невесомости или разгрузки мышц и миопатии, вызванной сепсисом, заключается в том, что миопатия критических состояний характеризуется преимущественным миозинолизом, который намного превосходит по своей активности механизм простой атрофии (сбалансированный протеолиз белков саркомера) [6].

РЕСПИРАТОРНАЯ НЕЙРОМИПАТИЯ – ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ПМКС

В структуре ПМКС выделяется **респираторная нейропатия** как основная проблема, определяющая развитие дыхательной недостаточности и увеличение сроков перевода пациента, находящегося на длительной ИВЛ, на спонтанное дыхание. В 60% случаев ПМКС наблюдается вовлечение в патологический процесс мышц и нервов респираторной группы [56, 57].

Клиническими признаками респираторной нейропатии являются:

- неспособность пациента вернуться к самостоятельному дыханию в течение 24 часов после прекращения ИВЛ;

- значение индекса частого и поверхностного дыхания (индекс Тобина) ($RSBI = f(\text{дых./мин}) / Vt(\text{л})$) больше 100 дых./мин/л (в норме меньше 100 дых./мин/л) [58].

Особый интерес представляет тот факт, что затрудненность отлучения от ИВЛ нередко является первым признаком развития синдрома ПМКС. Несомненно, состояние системы нейрореспираторного драйва, состояние всего комплекса нервно-мышечного аппарата дыхания важно для успешного отлучения от ИВЛ. С помощью нейрофизиологических методов доступна оценка состояния нейрореспираторного драйва на всем его протяжении, включая кору и ствол головного мозга, нисходящие двигательные и восходящие чувствительные пути, сегменты шейного и грудного отделов спинного мозга, диафрагмальные и межреберные нервы, нейромышечные синапсы, диафрагму и другие дыхательные мышцы. Для пациентов ОРИТ общего профиля без первичного поражения центральной нервной системы доказано, что синдром ПМКС вследствие поражения диафрагмальных нервов удлиняет сроки отлучения от ИВЛ [59]. Важнейшим звеном патогенеза респираторной нейромиопатии является так называемая «диафрагмальная дисфункция».

ДИСФУНКЦИЯ ДИАФРАГМЫ ПРИ КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

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

повышенную дыхательную нагрузку, что приводит к стойкой дыхательной недостаточности и неблагоприятному клиническому исходу [60, 61].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИСФУНКЦИИ ДИАФРАГМЫ У ПАЦИЕНТОВ НА ДЛИТЕЛЬНОЙ ИВЛ

За последнее десятилетие значительная часть исследователей почти полностью сосредоточилась на изучении мышечной слабости, приобретенной в ОРИТ, с небольшим акцентом на диафрагму. Было высказано предположение о том, что это может быть связано с отсутствием знаний о влиянии критического состояния на дыхательные мышцы или ограниченным наличием инструментов для оценки и мониторинга функции диафрагмы у пациентов в ОРИТ. Однако целый ряд исследований, недавно выполненных группами *F. Laghi*, *A.C. Watson* и *A. Demoule*, показали, что тяжелая диафрагмальная слабость развивается у большого процента больных на ИВЛ в ОРИТ [62–64]. В большинстве упомянутых работ применяли объективные измерения с использованием метода «золотого» стандарта для оценки силы сокращения диафрагмы. Трансдиафрагмальное давление представляет собой разницу между давлением в пищеводе и давлением в желудке. При оценке трансдиафрагмального давления во время мышечного сокращения (*PdiTw* — *transdiaphragmatic twitch pressure*), которое образуется при двусторонней передней магнитной стимуляции диафрагмального нерва (*VAMPs*), было выявлено, что у пациентов на длительной ИВЛ в среднем *PdiTw* генерируется только в объеме 20% от нормы. Большой процент пациентов на длительной ИВЛ имеют более низкий уровень *PdiTw*, который является признаком более тяжелой слабости диафрагмы. Например, *Supinski* и *Callahan* с соавторами обнаружили, что 30% пациентов имели уровень *PdiTw* менее 5 см вод.ст., тогда как только у 6% пациентов уровни *PdiTw* были более 15 см вод.ст.; значения, которые существенно ниже, чем зарегистрированные у здоровых добровольцев (28–38 см вод.ст.). Дополнительные исследования подтвердили, что в среднем у 60–80% пациентов на длительной ИВЛ обнаруживается клинически значимая дисфункция диафрагмы [62, 63, 65]. Более того, недавно опубликованные работы показывают, что у больных в критическом состоянии слабость диафрагмы присутствует в 2 раза чаще, чем слабость конечностей [66, 67].

Хотя многие практикующие врачи предполагают, что слабость диафрагмы, приобретенная в ОРИТ, является временной и не влияет непосредственно на показатели клинического исхода, есть несколько совсем свежих исследований, свидетельствующих о том, что сила диафрагмы является основным определяющим фактором времени, необходимого для отлучения пациентов от ИВЛ в ОРИТ. В частности, было показано, что средняя длительность ИВЛ составляет в среднем 5 суток для более «сильных» пациентов (*PdiTw* более 10 см вод.ст.) и статистически значимо увеличивается в среднем до 12 суток для пациентов с *PdiTw* менее 10 см вод.ст. ($p < 0,02$). При низкой силе диафрагмы (например, *PdiTw* менее 4 см вод.ст.) продолжительность ИВЛ увеличивалась, причем у большинства из этих пациентов длительность отлучения от ИВЛ составила в среднем 3 недели [68]. Также было показано, что слабость диафрагмы коррелирует с более высокой летальностью. В частности, в одном исследовании частота неблагоприятных исходов в ОРИТ составила 49% у пациентов со слабостью диафрагмы (*PdiTw* менее

10 см вод.ст.), и только у 7% пациентов с более сильной диафрагмой (*PdiTw* более 10 см вод.ст., $p = 0,022$) [69]. В действительности слабость диафрагмы оказалась даже более сильным предиктором смертности в ОРИТ, чем степень органной дисфункции, тяжесть дисфункции легких, возраст, пол, использование стероидов или сопутствующая патология [70].

ПРИЧИНЫ ДИСФУНКЦИИ ДИАФРАГМЫ У ПАЦИЕНТОВ НА ИВЛ

При слабости диафрагмы, обнаруженной у пациентов на длительной ИВЛ, всегда важно в первую очередь исключить легко поддающиеся лечению электролитные расстройства, такие как гипофосфатемия, гипомagneзиемия и гипокальциемия. Тяжелая дисфункция диафрагмы может присутствовать при гипотиреозе, а иногда основным проявлением этого заболевания может быть дыхательная недостаточность из-за слабости дыхательных мышц. Длительная гипергликемия, грубая белково-энергетическая недостаточность, тяжелая почечная недостаточность, использование миорелаксантов, длительное введение высоких доз кортикостероидов могут способствовать снижению мышечной силы в подгруппе больных на ИВЛ в ОРИТ. В большинстве случаев считается, что дисфункция диафрагмы возникает прежде всего вследствие механической вентиляции легких как таковой (вентилятор-ассоциированная дисфункция диафрагмы — ВИДД). Существуют также убедительные доказательства того, что другие процессы, помимо ВИДД, включая сепсис и другие системные инфекции, ответственны за развитие мышечной (диафрагмальной) слабости, связанной с пребыванием в ОРИТ [71, 72].

ВЕНТИЛЯТОР-ИНДУЦИРОВАННАЯ ДИСФУНКЦИЯ ДИАФРАГМЫ

Вентилятор-индуцированная дисфункция диафрагмы представляет собой потерю мощности, генерируемой работой диафрагмы, которая обусловлена длительной механической вентиляцией легких. Недавнее признание того, что ИВЛ может вызвать атрофию диафрагмы, было убедительно сделано в исследованиях на экспериментальных животных. В одном из этих исследований *S. Powers et al.* выявили, что у крыс быстро развивалась прогрессирующая атрофия диафрагмы и потеря способности к растяжению диафрагмы при проведении ИВЛ в контролируемом режиме (*CMV*). В этой работе электромиография подтвердила полную инактивацию диафрагмы, которая была достигнута с использованием глубокой седации [73]. Впоследствии серия исследований показала, что атрофия диафрагмы, вызванная искусственной вентиляцией, также развивается у пациентов ОРИТ, подвергающихся длительной ИВЛ [74].

В более раннем посмертном исследовании *A.S. Knisely et al.* была обнаружена сниженная мышечная масса диафрагмы и атрофия мышечных волокон у младенцев и новорожденных, которые получали длительную вентиляционную поддержку [75]. Рядом дополнительных исследований на людях, выполненных преимущественно на донорах органов со смертью мозга, были предоставлены убедительные доказательства развития атрофии диафрагмы в условиях длительной ИВЛ [76, 77]. Для определения клеточных механизмов, при которых механическая вентиляция сама по сути вызывает атрофию и слабость диафрагмы, важными исследованиями на животных показано, что

вызванная ИВЛ дисфункция диафрагмы (ВИДД) может быть тесно связана с окислительным стрессом, активацией нескольких протеолитических путей (каспаз, кальпанов и убиквитин-протеосомальной системы) и митохондриальной дисфункцией в тканях диафрагмы, которые вызывают потерю мышечной массы и силы. Дополнительные исследования показывают, что дисфункция риадинового рецептора способствует патологии при ВИДД и что активация аутофагии во время ВИДД, напротив, обеспечивает защитную роль [78–82]. Совсем недавно изучены ткани диафрагмы у пациентов, подвергающихся длительной ИВЛ. Авторы подтвердили многие данные, которые были обнаружены ранее в исследованиях на животных, что в значительной степени подтверждает, что одни и те же патологические процессы происходят у пациентов со слабым или отсутствующим респираторным драйвом, подвергшихся ИВЛ [74, 77]. Однако есть несколько оговорок, касающихся ВИДД. Во-первых, ВИДД является диагнозом исключения и не следует полагать, что все механически вентилируемые пациенты имеют мышечную слабость, развивающуюся по этому механизму. Во-вторых, хотя исследования на животных показывают, что легко вызвать слабость диафрагмы, когда респираторный драйв этой мышцы устраняется седацией и жесткими режимами ИВЛ, ВИДД не возникает, когда животные имеют возможность хотя бы периодически активировать диафрагму во время ИВЛ [83, 84]. Эти работы также указывают на то, что ВИДД быстро обратима, как только у животных прекращают механическую вентиляцию и позволяют дышать спонтанно, причем атрофия диафрагмы и слабость быстро восстанавливаются до нормы в течение нескольких часов [85]. В результате, если ВИДД сама по себе была в значительной степени ответственна за слабость диафрагмы, приобретенную в ОРИТ, эту проблему теоретически легко лечить, просто уменьшая уровень поддержки вентилятора (например, при вентиляции по давлению) за относительно короткий период. Эта быстрая обратимость никогда не проявлялась у критически больных пациентов, доказывая, что у тех пациентов, которых трудно отлучить от длительной ИВЛ, в этом играют роль другие механизмы слабости диафрагмы и респираторной недостаточности [86].

ДИСФУНКЦИЯ ДИАФРАГМЫ ПРИ СЕПСИСЕ

Другой потенциальный фактор развития слабости диафрагмы у пациентов с длительной ИВЛ — системная инфекция. В ряде исследований было показано, что инфекция является важным фактором риска развития выраженной слабости диафрагмы у критических пациентов на ИВЛ. Так, в одном из этих исследований сообщается, что пациенты на ИВЛ в ОРИТ с инфекционными проблемами имели средний *PdiTw* всего 5,5 см вод.ст. (25–75%, доверительный интервал (ДИ) 4,0–7,9 см вод.ст.), тогда как у неинфицированных пациентов значение *PdiTw* в среднем составляло 13,0 см вод.ст. ($p < 0,001$). Demoule et al. обнаружили сходную взаимосвязь при анализе данного показателя у пациентов на длительной ИВЛ — сила сокращения диафрагмы у инфицированных пациентов в среднем была в два раза меньше, чем у неинфицированных [67].

Дальнейшие доказательства причинно-следственной связи между инфекцией и слабостью диафрагмы были получены в результате многочисленных фундаментальных экспериментов на лабораторных животных, которые показали, что тяжелая системная инфек-

ция способствует существенному снижению силы диафрагмы — до 80% (!) в течение 24 часов ИВЛ [87, 88]. Патофизиологические механизмы, ответственные за это быстрое снижение силы диафрагмы, включают активацию протеолитических путей, в том числе кальпанов, каспаз и протеасом. Инфекция индуцирует данные патогенетические пути вследствие стимуляции цитокиногенеза, а цитокины, в свою очередь, запускают механизм активации рецепторов нейтральной сфингомиелиназы на клеточной мембране. Активация этих рецепторов приводит к изменениям метаболизма мышечных церамид, стимулированию генерации свободных радикалов митохондрий и индуцированию клеточного оксидативного стресса. Окислительный стресс сопровождается повреждением субъединиц транспортной цепи митохондриальных электронов, способствуя снижению мышечной прочности, а также активацией путей протеолитических ферментов, что приводит к уменьшению количества сократительных белков и снижению мышечной силы [88–91].

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

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

Во-первых, это наличие так называемого «абдоминального парадокса», то есть выраженного движения передней брюшной стенки во время вдоха. Именно этот симптом часто является клиническим признаком существования слабости диафрагмы или двустороннего диафрагмального паралича. У пациентов с данной симптоматикой инспираторное сокращение межреберных мышц втягивает вялую диафрагму в грудную клетку, что приводит к внутреннему движению передней брюшной стенки. У здорового человека, напротив, во время вдоха активная диафрагма движется вниз и предотвращает внутреннее движение передней брюшной стенки. Абдоминальный парадокс проще всего обнаружить, когда пациенты находятся в положении лежа, а также во время отлучения от ИВЛ, особенно при низком уровне поддержки давлением. Выраженная активация респираторных мышц может индуцировать диафрагмальный парадокс при отсутствии истинной диафрагмальной дисфункции. Поэтому нередко необходимо дополнительное тестирование для подтверждения наличия истинной слабости диафрагмы при наблюдении этого клинического признака [92, 93].

Дисфункция диафрагмы должна быть заподозрена во всех случаях неудачного отлучения от ИВЛ, особенно когда эта проблема возникает, несмотря на положительную динамику в регрессе легочных инфильтратов и разрешении инфекционных проблем. Вероятность тяжелой диафрагмальной слабости также должна допускаться у пациентов с рецидивирующими эпизодами необъяснимой дыхательной недостаточности. Также чрезвычайно полезно оценить простые при-

кроватные показатели функции легких и дыхательной системы (статический комплайн дыхательной системы, инспираторное сопротивление дыхательных путей и индекс быстрого поверхностного дыхания — индекс Тобина). Комбинация относительно хорошей механики легких и высокого индекса Тобина — это важный прогностический маркер наличия слабости дыхательной мускулатуры [94–96].

Рентгенография грудной клетки также может иногда указывать на возможность значительного патологического состояния диафрагмы. Односторонний или двухсторонний подъем половины диафрагмы можно наблюдать при диафрагмальном параличе или тяжелой мышечной слабости, и эта находка должна побуждать к использованию простых тестов, например, ультразвукового исследования (УЗИ) диафрагмы, чтобы определить насколько грубо нарушена ее подвижность.

Еще одна клиническая ситуация, которая требует рассмотрения — это пациенты, у которых нет анамнеза заболеваний легких, но присутствует дыхательная недостаточность с гиперкапнией и нет очевидных признаков патологического процесса на рентгенограмме органов грудной клетки. В этих случаях пациенты могут иметь предшествующие недиагностированные первичные нейромиопатические процессы, такие как боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена–Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, миастения, дефицит карнитина, болезнь Помпе, полимиозит. У ряда пациентов с перечисленными выше заболеваниями острая дыхательная недостаточность из-за слабости дыхательных мышц может быть основным компонентом клинической картины этих заболеваний. Некоторые из этих расстройств поддаются адекватному лечению и коррекции, и неспособность диагностировать эти состояния может представлять значительную проблему [97–99].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ДИСФУНКЦИИ ДИАФРАГМЫ У ПАЦИЕНТОВ НА ДЛИТЕЛЬНОЙ ИВЛ

В исследовании «*Bedside Ultrasound Is a Practical and Reliable Measurement Tool for Assessing Quadriceps Muscle Layer Thickness*», проведенном *M. Tillquist et al.*, оценивались результаты УЗИ при измерении толщины квадрицепса как показателя мышечной массы тела. В нем кроме того были сделаны выводы о том, что УЗИ квадрицепса может в конечном итоге использоваться для скрининга пациентов с риском развития ПМКС при поступлении и во время госпитализации, а также для профилактики мышечной атрофии [100].

В последнее время УЗИ стало распространенным инструментом оценки функции диафрагмы. Этот метод является привлекательным в силу неинвазивности, наличия оборудования в большинстве ОРИТ и возможности выполнить повторные исследования, все это в сравнении с технически более сложными методами, используемыми для измерений трансдиафрагмального давления. Обычный подход к УЗИ диафрагмы включает в себя укладку пациента в положении лежа на спине, а это обеспечивает простоту использования метода у критических пациентов, меньшую общую вариабельность и большую воспроизводимость [100, 101].

Однако оптимальное УЗИ диафрагмы предполагает измерение показателей при спонтанном дыхании и отключенном аппарате ИВЛ. Оценка во время ИВЛ

приводит к большим трудностям при интерпретации результатов, особенно когда пациент находится в состоянии седации или в режиме полной поддержки вентилятором [102–105]. В целом существуют две основные методики ультразвуковой (УЗ) оценки диафрагмы: определение экскурсии диафрагмы и измерение ее толщины. Диафрагмальная экскурсия определяется с использованием печени или селезенки в качестве акустического окна с низкочастотным криволинейным или фазированным преобразователем (1–5 МГц) с применением двухмерной яркости или ультрасонографии — *B*-режима и *M*-режима. Правую сторону диафрагмы исследуют со стороны передней подреберной области, когда датчик располагают ниже правого реберного края между срединно-ключичной и передней подмышечной линиями. Левую сторону диафрагмы изучают из нижнего межреберного или подреберного доступа, в котором датчик расположен между средней и передней подмышечными линиями. Датчик располагают под углом краниально, так, чтобы ультразвуковой (УЗ) луч достигал перпендикуляра к задней части диафрагмы. Направление движения диафрагмы в сторону датчика (положительное отклонение в режиме *M*) или от датчика (отрицательное отклонение в режиме *M*) может быть соотносено с фазами дыхательного цикла [101, 106, 107]. Нормальные диапазоны диафрагмальной экскурсии при спокойном выдохе и глубоком вдохе отмечаются у взрослых в пределах 0,9–9 см, при этом более высокие значения наблюдаются у мужчин. Паралич диафрагмы представлен отсутствием экскурсии при спокойном и глубоком дыхании и полным отсутствием движения либо парадоксальными движениями при нормальном дыхании. Аналогично — слабость диафрагмы обусловлена меньшей, чем обычно, амплитудой отклонения при глубоком дыхании и наличием парадоксального движения (или при его отсутствии) при форсированном дыхании. Оценка толщины диафрагмы может быть получена в зоне с использованием двухмерного ультразвука в *B*- и *M*-режимах и требует наличия высокочастотного линейного датчика (6–13 МГц). Датчик располагается по средней подмышечной линии между VII и VIII или VIII и IX ребрами для получения УЗ-изображения в сагиттальной плоскости. УЗ-вид диафрагмы в зоне прикладывания обычно рассматривается как трехслойная структура, состоящая из двух параллельных эхогенных слоев диафрагмальной плевры и перитонеальных мембран с прослойкой неэхогенного слоя мышц [101, 105].

Недавно опубликованное исследование у 107 пациентов с длительной ИВЛ продемонстрировало, что в течение первой недели механической вентиляции толщина диафрагмы уменьшилась более чем на 10% у 47 пациентов (44%), увеличилась более чем на 10% у 13 пациентов (12%) и не изменилась у 47 пациентов (44%). Важно отметить, что несмотря на отсутствие значимых различий в результатах этих 3 групп пациентов, данное исследование показывает: диафрагма подвергается изменениям, которые можно обнаружить с помощью УЗИ во время длительной ИВЛ, а это позволяет авторам предположить, что регуляция респираторной поддержки для поддержания адекватного уровня активности диафрагмы может предотвращать атрофию диафрагмы [108].

Хотя УЗИ является развивающейся методикой в условиях ОРИТ и широко признается в качестве инс-

трумента для оценки функции диафрагмы у пациентов на ИВЛ, существуют важные ограничения для ее использования. Во-первых, получение и анализ УЗ-изображения зависит от оператора и требует обучения. Более того, успешная визуализация может быть оптимизирована путем тщательного понимания легочных артефактов, а также использования правильных методов выбора положения пациента. Так, в нескольких работах, посвященных этой тематике, технические трудности, возникающие при анализе левой части диафрагмы, побудили исследователей ограничить оценку правой части диафрагмы [102, 109, 110]. Во-вторых, степень укорочения диафрагмы во время сокращения сильно зависит от так называемого диафрагмального движущего потока (*diaphragm motor outflow*), который существенно изменяется у механически вентилируемых пациентов в зависимости от степени седации. Кроме того, сокращение диафрагмы также зависит от уровня «рабочей» нагрузки на диафрагму. Например, при сжатии очень «жестких» легких или грудной клетки степень сокращения будет намного меньше, чем при нормальной нагрузке на дыхательные пути. Сокращение диафрагмы будет увеличиваться, когда дыхательная нагрузка низкая, а респираторный драйв адекватен и не ограничен седацией. Напротив, слабое сокращение диафрагмы может быть связано с недостаточным драйвом или высокой дыхательной нагрузкой и, будучи изолированным, не может рассматриваться как прямой показатель адекватности функции диафрагмы [111, 112].

Несмотря на упомянутые выше проблемы, современные неинвазивные исследования функции диафрагмы у пациентов с длительной ИВЛ дали существенный толчок представлениям о механизмах, которые повреждают диафрагму во время механической вентиляции. Тем не менее, до настоящего времени не было проведено рандомизированных контролируемых исследований, посвященных использованию УЗ-диагностики при критических состояниях для оценки диафрагмальной дисфункции. Безусловно, необходимы новые исследования, чтобы определить, влияет ли использование УЗ-диагностики на ранние и долгосрочные результаты лечения [102].

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНОЙ ИВЛ

Помимо ультразвукографии диафрагмы существует ряд других методов, которые полезны при оценке функции дыхательной мускулатуры и диафрагмы у пациентов в ОРИТ. Информативным методом является определение максимального давления вдоха (отрицательной силы вдоха). Это измерение может быть выполнено с относительно простым оборудованием и связано с подключением датчика давления к инспираторному концу двухходового клапана, подключенного к дыхательному контуру пациента. Инспираторный конец закрывается, пациента просят сделать несколько максимальных вдохов. Основным ограничением этой процедуры является допущение того, что усилие вдоха действительно максимальное. При оценке у седатированных или неконтактных пациентов это измерение может быть чрезвычайно ненадежным. Однако при тщательном выполнении данный способ измерения, а также критерий может быть хорошим предиктором успеха отлучения от ИВЛ [70, 113].

«Золотым стандартом» для оценки силы диафрагмы является определение трансдиафрагмального давления в ответ на контролируруемую экзогенную активацию диафрагмальных нервов с обеих сторон либо с помощью электрической либо магнитной стимуляции. Когда используется этот метод, дыхательные пути временно закрываются перед стимуляцией, чтобы ограничить сокращение диафрагмы, а в конце выдоха прикладывается диафрагмальная стимуляция, когда длина диафрагмы максимальна во время дыхательного цикла. Кроме того, уровень силы тока или магнитного поля, применяемый к диафрагмальным нервам, регулируется до «предмаксимального», чтобы обеспечить активацию всех моторных волокон в диафрагмальном нерве. Классически этот тест проводится после трансназального введения небольших катетеров с баллонным наконечником в желудок и пищевод. Затем трансдиафрагмальное давление определяется как разница пищеводного и желудочного давления. К сожалению, эти методы сложны и доступны только в высокоспециализированных центрах [66, 67].

Другим тестом является измерение времени проведения по диафрагмальному нерву, которое может быть использовано для диагностики одностороннего и двустороннего паралича диафрагмы. Например, полное отсутствие проводимости по диафрагмальному нерву плюс отсутствие движения диафрагмы на УЗИ будет подтверждать диагноз паралича диафрагмы из-за повреждения или патологического состояния диафрагмального нерва. Существуют, однако, важные технические проблемы, которые могут ограничить интерпретацию результатов этого теста. В результате упомянутый тест является технически сложным и должен выполняться только в опытных лабораториях [114].

РОЛЬ СИНДРОМА БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕСПИРАТОРНОЙ НЕЙРОМИОПАТИИ

К сожалению, следует признать, что часто в условиях ОРИТ, особенно многопрофильных стационаров, недостаточное внимание уделяют эффективности нутритивной поддержки. Формальное проведение этой методики без учета реальных потребностей реанимационного больного в энергосубстратах и белке приводит к совершенно закономерному тяжелому истощению пациента с развитием всего спектра последствий и проблем, напрямую связанных с питательной (белково-энергетической) недостаточностью, а именно: нозокомиальных инфекций дыхательных путей (трахеобронхит и пневмония), пролежней, уроинфекции, необходимости длительной ИВЛ и длительного же пребывания больного в ОРИТ и стационаре. Наиболее ярким клиническим проявлением белково-энергетической недостаточности является существенное снижение массы тела (индекс массы тела менее 19), а также развитие гипопропротеинемии (общий белок менее 65 г/л), гипоальбуминемии (альбумин менее 35 г/л), лимфопении (абсолютное количество лимфоцитов менее 1800 в 1 мм³). Госпитальное истощение — это в большей степени синдром потери мышечной массы при относительном сохранении жира в подкожном слое. Потеря мышечной ткани вследствие нахождения в ОРИТ может неблагоприятно влиять не только на показатели клинического исхода, но и на экономи-

ческие затраты, связанные с нахождением больного в ОРИТ [13].

Развитие и прогрессирование белково-энергетической недостаточности (БЭН) характерно для большинства пациентов ОРИТ, находящихся на длительной ИВЛ. Распространенность недоедания у госпитализированных пациентов составляет 20–69%. Однако распространенность недостаточности питания у больных, госпитализированных в ОРИТ, достигает 40–70% [115]. У пациентов, которые имеют БЭН, мышечная масса, как правило, резко уменьшается вследствие активации катаболического глюконеогенеза. Потеря мышечной массы приводит к нарушению заживления ран и увеличению частоты инфекций, летальности, заболеваемости, продолжительности пребывания в стационаре и экономических затрат [116]. Поэтому важно рано выявлять пациентов с БЭН и гипотрофией уже при поступлении в ОРИТ, так как ранняя нутритивная поддержка может улучшить прогноз. Не существует золотого стандарта для оценки нутритивного статуса пациентов в критическом состоянии на длительной ИВЛ, но необходимо учитывать, что все параметры, которые могут быть использованы у стабильных некритических больных, имеют некоторые ограниче-

ния у пациентов на длительной ИВЛ с проявлениями ПИТ-синдрома [117].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Diagnosis of Intensive Care Unit-acquired Weakness in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(12):1437–1446. PMID: 25496103 <https://doi.org/10.1164/rccm.201411-2011ST>
2. Белкин А.А., Алашеев А.М., Давыдова Н.С., Левит А.Л., Халин А.В. Обоснование реанимационной реабилитации в профилактике и лечении синдрома «После интенсивной терапии» (ПИТ-синдром). *Вестник восстановительной медицины*. 2014; (1): 37–43.
3. Marshall JC. Critical illness is an iatrogenic disorder. *Crit Care Med*. 2010;38(10 Suppl):S582–S589. PMID: 211644401 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181f2002a>
4. Appleton RT, Kinsella J, Quasim T. The incidence of intensive care unit – acquired weakness syndromes: A systematic review. *J Intensive Care Soc*. 2015;16(2):126–136. PMID: 28979394 <https://doi.org/10.1177/1751143714563016>
5. Алашеев А.М., Белкин А.А., Давыдова Н.С. Полинейромиопатия критических состояний. Методическое пособие. Екатеринбург; 2013.
6. Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM, et al. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. *Physiol Rev*. 2015;95(3):1025–1109. PMID: 26133937 <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2014>
7. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve*. 2005;32(2):140–163. PMID: 15825186 <https://doi.org/10.1002/mus.20304>
8. Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest*. 2007;131(5):1541–1549. PMID: 17494803 <https://doi.org/10.1378/chest.06-2065>
9. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(4):381–390. PMID: 16015120 <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000168530.30702.3e>
10. Friedrich O. Critical illness myopathy: what is happening? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(4):403–409. PMID: 16778569 <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000232900.59168.a0>
11. Белкин А.А., Алашеев А.М. Нейромышечные расстройства. В кн.: *по Интенсивная терапия. Национальное руководство*. Т. 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. с. 357–360.
12. Mehrholz J, Pohl M, Kugler J, Burridge J, Mückel S, Elsner B. Physical rehabilitation for critical illness myopathy and neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD010942. PMID: 25737049 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010942.pub2>
13. Лейдерман И.Н., Белкин А.А., Рахимов Р.Т., Давыдова Н.С. Метаболический контроль и нутритивная поддержка в реабилитации больных с ПИТ-синдромом. *Consilium Medicum*. 2016; 18(2–1): 48–52.
14. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet*. 1996;347:1579–1582. PMID: 8667865 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)91074-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)91074-0)
15. Novak KR, Nardelli P, Cope TC, Filatov G, Glass JD, Khan J, et al. Inactivation of sodium channels underlies reversible neuropathy during critical illness in rats. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1150–1158. PMID: 19425168 <https://doi.org/10.1172/jci36570>
16. Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuropathy. *J Neurol*. 2005;252(3):343–351. PMID: 15791390 <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0654-x>
17. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology*. 2006;67(8):1421–1425. PMID: 17060568 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000239826.63523.8e>
18. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(10):931–941. PMID: 21939902 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70178-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70178-8)
19. Fredriksson K, Hammarqvist F, Strigard K, Hultenby K, Ljungqvist O, Wernerman J, et al. Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis-induced multiple organ failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(5):E1044–1050. PMID: 16803854 <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00218.2006>
20. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable predictor of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*. 1999;354:505–508. PMID: 10465191 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)91132-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)91132-1)
21. Sair M, Etherington PJ, Curzen NP, Winlove CP, Evans TW. Tissue oxygenation and perfusion in endotoxemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1996;271(4Pt2):H1620–1625. PMID: 8897959 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1996.271.4.H1620>
22. Astiz M, Rackow EC, Weil MH, Schum W. Early impairment of oxidative metabolism and energy production in severe sepsis. *Circ Shock*. 1988;26(3):311–320. PMID: 3208424
23. Hotchkiss RS, Rust RS, Dence CS, Wasserman TH, Song SK, Hwang DR, et al. Evaluation of the role of cellular hypoxia in sepsis by the hypoxic marker [18F]fluoromisonidazole. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1991;261:R965–972. PMID: 1928443 <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1991.261.4.R965>
24. Boekstegers P, Weidenhöfer S, Kapsner T, Werdan K. Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 1994;22(4):640–650. PMID: 8143474 <https://doi.org/10.1097/00003246-199404000-00021>
25. Sair M, Etherington PJ, Winlove P, Evans TW. Tissue oxygenation and perfusion in patients with systemic sepsis. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1343–1349. PMID: 11445683 <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00008>
26. Fink MP. Cytopathic hypoxia: mitochondrial dysfunction as a mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin*. 2001;17(1):219–237. PMID: 11219231 [https://doi.org/10.1016/s0749-0704\(05\)70161-5](https://doi.org/10.1016/s0749-0704(05)70161-5)
27. Callahan LA, Nethery D, Stofan D, DiMarco A, Supinski GS. Free radical-induced contractile protein dysfunction in endotoxin-induced sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;24(2):210–217. PMID: 11159056 <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.24.2.4075>
28. Supinski GS, Nethery D, Nosek TM, Callahan LA, Stofan D, Di Marco A. Endotoxin administration alters the force vs pCa relationship of skeletal muscle fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;278(4):R891–896. PMID: 10749776 <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.4.R891>

29. Crouser ED, Julian MW, Huff JE, Struck J, Cook CH. Carbamoyl phosphate synthase-1: a marker of mitochondrial damage and depletion in the liver during sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(9):2439–2446. PMID: 16791110 <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000230240.02216.21>
30. Haden DW, Suliman HB, Carraway MS, Welty-Wolf KE, Ali AS, Shitara H, et al. Mitochondrial biogenesis restores oxidative metabolism during *Staphylococcus aureus* sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:768–777. PMID: 17600279 <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-1610C>
31. Suliman HB, Carraway MS, Welty-Wolf KE, Whorton AR, Piantadosi CA. Lipopolysaccharide stimulates mitochondrial biogenesis via activation of nuclear respiratory factor-1. *J Biol Chem*. 2005;278(42):41510–41518. PMID: 12902348 <https://doi.org/10.1074/jbc.M304719200>
32. Fredriksson K, Tjäder I, Keller P, Petrovic N, Ahlman B, Schéele C, et al. Dysregulation of mitochondrial dynamics and the muscle transcriptome in ICU patients suffering from sepsis induced multiple organ failure. *PLoS One*. 2008;3(11):e3686. PMID: 18997871 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003686>
33. Carré JE, Orban JC, Re L, Felsmann K, Iffert W, Bauer M, et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(6):745–751. PMID: 20538956 <https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0326OC>
34. Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, Derese I, Boussemaere M, D'Hoore A, et al. Mitochondrial fusion, fission, and biogenesis in prolonged critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):E59–64. PMID: 22013100 <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1760>
35. Tzika AA, Mintzopoulos D, Mindrinou M, Zhang J, Rahme LG, Tompkins RG. Microarray analysis suggests that burn injury results in mitochondrial dysfunction in human skeletal muscle. *Int J Mol Med*. 2009;24(3):387–392. PMID: 19639232 <https://doi.org/10.3892/ijmm.00000244>
36. Adhietty PJ, O'Leary MFN, Chabi B, Wicks KL, Hood DA. Effect of denervation on mitochondrially mediated apoptosis in skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102(3):1143–1151. PMID: 17122379 <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00768.2006>
37. Wagatsuma A, Kotake N, Mabuchi K, Yamada S. Expression of nuclear-encoded genes involved in mitochondrial biogenesis and dynamics in experimentally denervated muscle. *J Physiol Biochem*. 2011;67(3):359–370. PMID: 21394548 <https://doi.org/10.1007/s13105-011-0083-5>
38. Mofarrah M, Sigala I, Guo Y, Godin R, Davis EC, Petrof B, et al. Autophagy and skeletal muscles in sepsis. *PLoS One*. 2012;7(10):e47265. PMID: 23056618 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047265>
39. Wagatsuma A, Kotake N, Yamada S. Muscle regeneration occurs to coincide with mitochondrial biogenesis. *Mol Cell Biochem*. 2011;349(1-2):139–147. PMID: 21110070 <https://doi.org/10.1007/s11010-010-0668-2>
40. Huang J, Klionsky DJ. Autophagy and human disease. *Cell Cycle*. 2007;6(15):1837–1849. PMID: 17671424 <https://doi.org/10.4161/cc.6.15.4511>
41. Komatsu M, Waguri S, Ueno T, Iwata J, Murata S, Tanida I, et al. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. *J Cell Biol*. 2005;169(3):425–434. PMID: 15866887 <https://doi.org/10.1083/jcb.200412022>
42. Masiero E, Agatea L, Mammucari C, Blaauw B, Loro E, Komatsu M, et al. Autophagy is required to maintain muscle mass. *Cell Metab*. 2009;10(6):507–515. PMID: 19945408 <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.10.008>
43. Derde S, Hermans G, Derese I, Guiza F, Hedstrom Y, Wouters PJ, et al. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40(1):79–89. PMID: 21926599 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822d7c18>
44. Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, Derese I, Boussemaere M, Guiza F, et al. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):E633–645. PMID: 21270330 <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2563>
45. Gunst J, Derese I, Aertgeerts A, Ververs EJ, Wauters A, Van den Berghe G, et al. Insufficient autophagy contributes to mitochondrial dysfunction, organ failure, and adverse outcome in an animal model of critical illness. *Crit Care Med*. 2013;41(1):182–194. PMID: 23222264. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182676657>
46. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol*. 2010;221(1):3–12. PMID: 20225336 <https://doi.org/10.1002/path.2697>
47. Derde S, Vanhorebeek I, Guiza F, Derese I, Gunst J, Fahrenkrog B, et al. Early parenteral nutrition evokes a phenotype of autophagy deficiency in liver and skeletal muscle of critically ill rabbits. *Endocrinology*. 2012;153(5):2267–2276. PMID: 22396453 <https://doi.org/10.1210/en.2011-2068>
48. Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, Güiza F, Vanhullebusch T, Derde S, et al. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(8):621–629. PMID: 24461665 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70183-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70183-8)
49. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011;365(6):506–517. PMID: 21714640 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102662>
50. Carchman EH, Rao J, Loughran PA, Rosengart MR, Zuckerbraun BS. Heme oxygenase-1-mediated autophagy protects against hepatocyte cell death and hepatic injury from infection/sepsis in mice. *Hepatology*. 2011;53(6):2053–2062. PMID: 21437926 <https://doi.org/10.1002/hep.24324>
51. Hsieh CH, Pai PY, Hsueh HW, Yuan SS, Hsieh YC. Complete induction of autophagy is essential for cardioprotection in sepsis. *Ann Surg*. 2011;253(6):1190–1200. PMID: 21412148 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318214b67e>
52. Puthuchery Z, Montgomery H, Moxham J, Harridge S, Hart N. Structure to function: muscle failure in critically ill patients. *J Physiol*. 2010;588(Pt 23):4641–4648. PMID: 20961998 <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.197632>
53. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):261–268. PMID: 18511703 <https://doi.org/10.1164/rccm.200712-1829OC>
54. Caporossi FS, Caporossi C, Borges Dock-Nascimento D, de Aguiar-Nascimento JE. Measurement of the thickness of the adductor pollicis muscle as a predictor of outcome in critically ill patients. *Nutr Hosp*. 2012;27(2):490–495. PMID: 22732973 <https://doi.org/10.1590/S0212-16112012000200021>
55. Jespersen JG, Nedergaard A, Reitelsheder S, Mikkelsen UR, Dideriksen KJ, Agergaard J, et al. Activated protein synthesis and suppressed protein breakdown signaling in skeletal muscle of critically-ill patients. *PLoS One*. 2011;6(3):e18090. PMID: 21483870 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018090>
56. Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(7):1188–1199. PMID: 18283429 <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1026-7>
57. Belkin A, Alasheev AM, Gulin G. A The frequency of the involving of phrenic nerve into the polyneuropathy of critical illness. *J Neurol Anesthesiol*. 2004;16(4):343. <https://doi.org/10.1097/00008506-200410000-00054>
58. Leijten FS, De Weerd AW, Poortvliet DC, De Ridder VA, Ulrich C, Harink-De Weerd JE. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med*. 1996;22(9):856–861. PMID: 8905417 <https://doi.org/10.1007/bf02044107>
59. Андреев Г.Д., Тобин М. Д. Дыхательная недостаточность. Москва: Медицина; 2003.
60. Doorduyn J, van Hees HW, van der Hoeven JG, et al. Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(1):20–27. PMID: 23103733 <https://doi.org/10.1164/rccm.201206-1117CP>
61. Heunks LM, Doorduyn J, van der Hoeven JG. Monitoring and preventing diaphragm injury. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(1):34–41. PMID: 25546533 <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000168>
62. Laghi F, Cattapan SE, Jubran A, Parthasarathy S, Warshawsky P, Choi YS, et al. Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;167(2):120–127. PMID: 12411288 <https://doi.org/10.1164/rccm.200210-1246OC>
63. Watson AC, Hughes PD, Louise Harris M, Hart N, Ware RJ, Wendon J, et al. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1325–1331. PMID: 11445679 <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00005>
64. Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G, Coirault C, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):213–219. PMID: 23641946 <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1668OC>
65. Hermans G, Agten A, Testelmans D, Decramer M, Gayan-Ramirez G. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14(9):R127. PMID: 20594319 <https://doi.org/10.1186/cc9094>
66. Dres M, Dube BP, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, et al. Coexistence and impact of limb muscle and diaphragm weakness at time of liberation from mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):57–66. PMID: 27310484 <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0367OC>
67. Demoule A, Molinari N, Jung B, Prodanovic H, Chanques G, Matecki S, et al. Patterns of diaphragm function in critically ill patients receiving prolonged mechanical ventilation: a prospective longitudinal study. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):75. PMID: 27492005 <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0179-8>
68. Jung B, Moury PH, Mahul M, de Jong A, Galia F, Prades A, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):853–861. PMID: 26572511 <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4125-2>

69. Supinski GS, Callahan LA. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17(3):R120. PMID: 23786764 <https://doi.org/10.1186/cc12792>
70. Supinski GS, Westgate P, Callahan LA. Correlation of maximal inspiratory pressure to transdiaphragmatic twitch pressure in intensive care unit patients. *Crit Care*. 2016;20:77. PMID: 27036885 <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1247-z>
71. Aubier M, Murciano D, Lecocquic Y, Viires N, Jacquens Y, Squara P, et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1985;313(7):420–424. PMID: 3860734 <https://doi.org/10.1056/NEJM198508153130705>
72. Martinez FJ, Bermudez-Gomez M, Celli BR. Hypothyroidism. A reversible cause of diaphragmatic dysfunction. *Chest*. 1989;96(5):1059–1063. PMID: 2805837 <https://doi.org/10.1378/chest.96.5.1059>
73. Powers SK, Shanely RA, Coombes JS, Koesterer TJ, McKenzie M, Van Gammeren D, et al. Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol* (1985). 2002;92(5):1851–1858. PMID: 11960933 <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00881.2001>
74. Petrof BJ, Hussain SN. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: what have we learned? *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(1):67–72. PMID: 26627540 <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000272>
75. Knisely AS, Leal SM, Singer DB. Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *J Pediatr*. 1988;113(6):1074–1077. PMID: 3142983 [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(88\)80585-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(88)80585-7)
76. Picard M, Jung B, Liang F, Azuelos I, Hussain S, Goldberg P, et al. Mitochondrial dysfunction and lipid accumulation in the human diaphragm during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(11):1140–1149. PMID: 23024021 <https://doi.org/10.1164/rccm.201206-0982OC>
77. Hussain SN, Cornachione AS, Guichon C, Al Khunaizi A, Leite Fde S, Petrof BJ, et al. Prolonged controlled mechanical ventilation in humans triggers myofibrillar contractile dysfunction and myofilament protein loss in the diaphragm. *Thorax*. 2016;71(5):436–445. PMID: 27033022 <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207559>
78. Picard M, Azuelos I, Jung B, Giordano C, Matecki S, Hussain S, et al. Mechanical ventilation triggers abnormal mitochondrial dynamics and morphology in the diaphragm. *J Appl Physiol* (1985). 2015;118(9):1161–1171. PMID: 25767033 <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00873.2014>
79. Tang H, Smith IJ, Hussain SN, Goldberg P, Lee M, Sugiarto S, et al. The JAK-STAT pathway is critical in ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Mol Med*. 2015;20:579–589. PMID: 25286450 <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00049>
80. Matecki S, Dridi H, Jung B, Saint N, Reiken SR, Scheuermann V, et al. Leaky ryanodine receptors contribute to diaphragmatic weakness during mechanical ventilation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(32):9069–9074. PMID: 27457930 <https://doi.org/10.1073/pnas.1609707113>
81. Nelson WB, Smuder AJ, Hudson MB, Talbert EE, Powers SK. Cross-talk between the calpain and caspase-3 proteolytic systems in the diaphragm during prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2012;40(6):1857–1863. PMID: 22487998 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318246bb5d>
82. Hussain SN, Mofarrah M, Sigala I, Kim HC, Vassilakopoulos T, Maltais F, et al. Mechanical ventilation induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(11):1377–1386. PMID: 20639440 <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0234OC>
83. Gayan-Ramirez G, Testelmans D, Maes K, Rácz GZ, Cadot P, Zádor E, et al. Intermittent spontaneous breathing protects the rat diaphragm from mechanical ventilation effects. *Crit Care Med*. 2005;33(12):2804–2809. PMID: 16352963 <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000191250.32988.a3>
84. Sassoon CS, Zhu E, Caiozzo VJ. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):626–632. PMID: 15201132 <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-0420C>
85. Thomas D, Maes K, Agten A, Heunks L, Dekhuijzen R, Decramer M, et al. Time course of diaphragm function recovery after controlled mechanical ventilation in rats. *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(6):775–784. PMID: 23845980 <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00302.2012>
86. Callahan LA, Supinski GS. Rapid and complete recovery in ventilator-induced diaphragm weakness—problem solved? *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(6):773–774. PMID: 23869069 <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00831.2013>
87. Supinski GS, Alimov AP, Wang L, Song XH, Callahan LA. Calcium-dependent phospholipase A2 modulates infection-induced diaphragm dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;310(10):L975–984. PMID: 26968769 <https://doi.org/10.1152/ajplung.00312.2015>
88. Supinski GS, Ji XY, Callahan LA. p38 mitogen-activated protein kinase modulates endotoxin-induced diaphragm caspase activation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;43(1):121–127. PMID: 19717815 <https://doi.org/10.1165/rcmb.2008-0395OC>
89. Supinski GS, Wang L, Song XH, Moylan JS, Callahan LA. Muscle-specific calpastatin overexpression prevents diaphragm weakness in cecal ligation puncture-induced sepsis. *J Appl Physiol* (1985). 2014;117(8):921–929. PMID: 25170071 <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00975.2013>
90. Supinski GS, Alimov AP, Wang L, Song XH, Callahan LA. Neutral sphingomyelinase 2 is required for cytokine-induced skeletal muscle calpain activation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309(6):L614–624. PMID: 26138644 <https://doi.org/10.1152/ajplung.00141.2015>
91. Callahan LA, Nethery D, Stofan D, DiMarco A, Supinski G. Free radical-induced contractile protein dysfunction in endotoxin-induced sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;24(2):210–217. PMID: 11159056 <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.24.2.4075>
92. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Ventilatory failure, ventilator support, and ventilator weaning. *Compr Physiol*. 2012;2(4):2871–2921. PMID: 23720268 <https://doi.org/10.1002/cphy.c110030>
93. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(1):10–48. PMID: 12826594 <https://doi.org/10.1164/rccm.2206020>
94. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 1991;324(21):1445–1450. PMID: 2023603 <https://doi.org/10.1056/NEJM199105233242101>
95. Shaikh H, Morales D, Laghi F. Weaning from mechanical ventilation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(4):451–468. PMID: 25141162 <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381953>
96. Rosenow EC 3rd, Engel AG. Acid maltase deficiency in adults presenting as respiratory failure. *Am J Med*. 1978;64(3):485–491. PMID: 345804 [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90235-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90235-8)
97. McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med*. 2012;366(10):932–942. PMID: 22397655 <https://doi.org/10.1056/NEJMr1007236>
98. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barre syndrome. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):939–950. PMID: 18848313 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70215-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70215-1)
99. Mellies U, Lofaso F. Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respir Med*. 2009;103(4):477–484. PMID: 19131232 <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.009>
100. Tillquist M, Kutsogiannis DJ, Wischmeyer PE, Kummerlen C, Leung R, Stollery D, et al. Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps muscle layer thickness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(7):886–890. PMID: 25980134 <https://doi.org/10.1177/0148607113501327>
101. Sarwal A, Walker FO, Cartwright MS. Neuromuscular ultrasound for evaluation of the diaphragm. *Muscle Nerve*. 2013;47(3):319–329. PMID: 23382111 <https://doi.org/10.1002/mus.23671>
102. Gerscovich EO, Cronan M, McGahan JP, Jain K, Jones CD, McDonald C. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic motion. *J Ultrasound Med*. 2001;20(6):597–604. PMID: 11400933 <https://doi.org/10.7863/jum.2001.20.6.597>
103. Zambon M, Greco M, Bocchino S, Cabrini L, Beccaria PF, Zangrillo A. Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017;43(1):29–38. PMID: 27620292 <https://doi.org/10.1007/s00154-016-4524-z>
104. Umbrello M, Formenti P. Ultrasonographic assessment of diaphragm function in critically ill subjects. *Respir Care*. 2016;61(4):542–555. PMID: 26814218 <https://doi.org/10.4187/respcare.04412>
105. Umbrello M, Formenti P, Longhi D, Galimberti A, Piva I, Pezzi A, et al. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care*. 2015;19:161. PMID: 25886857 <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0894-9>
106. Matamis D, Soilemezzi E, Tsagourias M, Akoumianaki E, Dimassi S, Boroli F, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med*. 2015;39(5):801–810. PMID: 23344850 <https://doi.org/10.1007/s00154-013-2823-1>
107. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest*. 2009;135(2):391–400. PMID: 19017880 <https://doi.org/10.1378/chest.08-1541>
108. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, Murray A, Vorona S, Brace D, et al. Evolution of diaphragm thickness during mechanical ventilation. Impact of inspiratory effort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(9):1080–1088. PMID: 26167730 <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0620OC>
109. Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, Farias P, Murray A, Brace D, et al. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med*. 2015;41(4):734. PMID: 25749574 <https://doi.org/10.1007/s00154-015-3724-2>
110. Sarwal A, Parry SM, Berry MJ, Hsu FC, Lewis MT, Justus NW, et al. Interobserver reliability of quantitative muscle sonographic analysis in the critically ill population. *J Ultrasound Med*. 2015;34(7):1191–1200. PMID: 26112621 <https://doi.org/10.7863/ultra.34.7.1191>
111. Zambon M, Beccaria P, Matsuno J, Gemma M, Frati E, Colombo S, et al. Mechanical ventilation and diaphragmatic atrophy in critically ill patients: an ultrasound study. *Crit Care Med*. 2016;44:1347–1352. PMID: 26992064 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001657>

112. Blumhof S, Wheeler D, Thomas K, McCool FD, Mora J. Change in diaphragmatic thickness during the respiratory cycle predicts extubation success at various levels of pressure support ventilation. *Lung*. 2016;194(4):519–525. PMID: 27422706 <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9911-2>
113. Laghi F, Sassoon CS. Weakness in the critically ill: “captain of the men of death” or sign of disease severity? *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):7–9. PMID: 28035864 <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1318ED>
114. Demoule A, Morelot-Panzini C, Prodanovic H, Cracco C, Mayaux J, Duguet A, et al. Identification of prolonged phrenic nerve conduction time in the ICU: magnetic versus electrical stimulation. *Intensive Care Med*. 2011;37(12):1962–1968. PMID: 22005823 <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2374-2>

REFERENCES

1. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Diagnosis of Intensive Care Unit-acquired Weakness in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(12):1437–1446. PMID: 25496103 <https://doi.org/10.1164/rccm.201411-2011ST>
2. Belkin AA, Alasheev AM, Davydova NS, Levit AL, Halin AV. Basing for Emergency Rehabilitation in the Prevention and Treatment of «Post Intensive Care» Syndrome (Pic Syndrome). *Bulletin of Restorative Medicine*. 2014;(1):37–43. (In Russ.)
3. Marshall JC. Critical illness is an iatrogenic disorder. *Crit Care Med*. 2010;38(10 Suppl):S582–S589. PMID: 211644401 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181f2002a>
4. Appleton RT, Kinsella J, Quasim T. The incidence of intensive care unit – acquired weakness syndromes: A systematic review. *J Intensive Care Soc*. 2015;16(2):126–136. PMID: 28979394 <https://doi.org/10.1177/1751143714563016>
5. Alasheev AM, Belkin AA, Davydova NS. Polinevroimpatiya kriticheskikh sostoyaniy. Ekaterinburg; 2013. (In Russ.)
6. Friedrich O, Reid MB, Van den Bergh G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM, et al. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. *Physiol Rev*. 2015;95(3):1025–1109. PMID: 26133937 <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2014>
7. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve*. 2005;32(2):140–163. PMID: 15825186 <https://doi.org/10.1002/mus.20304>
8. Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest*. 2007;131(5):1541–1549. PMID: 17494803 <https://doi.org/10.1378/chest.06-2065>
9. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(4):381–390. PMID: 16015120 <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000168530.30702.3e>
10. Friedrich O. Critical illness myopathy: what is happening? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(4):403–409. PMID: 16778569 <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000232900.59168.a0>
11. Belkin AA, Alasheev AM. Neyromyshechnye rasstroystva. In: *Intensivnaya terapiya*. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2009. p. 357–360. (In Russ.)
12. Mehrholz J, Pohl M, Kugler J, Burridge J, Mückel S, Elsner B. Physical rehabilitation for critical illness myopathy and neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD010942. PMID: 25737049 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010942.pub2>
13. Leiderman IN, Belkin AA, Rakhimov RT, Davydova NS. Metabolic control and nutritional support in the rehabilitation of patients with ITP syndrome. *Consilium Medicum*. 2016;18(2–1):48–52. (In Russ.)
14. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet*. 1996;347:1579–1582. PMID: 8667865 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)91074-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)91074-0)
15. Novak KR, Nardelli P, Cope TC, Filatov G, Glass JD, Khan J, et al. Inactivation of sodium channels underlies reversible neuropathy during critical illness in rats. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1150–1158. PMID: 19425168 <https://doi.org/10.1172/jci36570>
16. Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuropathy. *J Neurol*. 2005;252(3):343–351. PMID: 15791390 <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0654-x>
17. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology*. 2006;67(8):1421–1425. PMID: 17060568 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000239826.63523.8e>
18. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(10):931–941. PMID: 21939902 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70178-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70178-8)
19. Fredriksson K, Hammarqvist F, Strigard K, Hulthen K, Ljungqvist O, Wernerman J, et al. Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis-induced multiple organ failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(5):E1044–1050. PMID: 16803854 <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00218.2006>
20. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable predictor of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*. 1999;354:505–508. PMID: 10465191 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)91132-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)91132-1)
21. Sair M, Etherington PJ, Curzen NP, Winlove CP, Evans TW. Tissue oxygenation and perfusion in endotoxemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1996;271(4Pt2):H1620–1625. PMID: 8897959 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1996.271.4.H1620>
22. Astiz M, Rackow EC, Weil MH, Schumer W. Early impairment of oxidative metabolism and energy production in severe sepsis. *Circ Shock*. 1988;26(3):311–320. PMID: 3208424
23. Hotchkiss RS, Rust RS, Dence CS, Wasserman TH, Song SK, Hwang DR, et al. Evaluation of the role of cellular hypoxia in sepsis by the hypoxic marker [18F]fluoromisonidazole. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1991;261:R965–972. PMID: 1928443 <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1991.261.4.R965>
24. Boekstegers P, Weidenhöfer S, Kapsner T, Werdan K. Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 1994;22(4):640–650. PMID: 8143474 <https://doi.org/10.1097/00003246-199404000-00021>
25. Sair M, Etherington PJ, Winlove P, Evans TW. Tissue oxygenation and perfusion in patients with systemic sepsis. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1343–1349. PMID: 11445683 <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00008>
26. Fink MP. Cytopathic hypoxia: mitochondrial dysfunction as a mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin*. 2001;17(1):219–237. PMID: 11219231 [https://doi.org/10.1016/s0749-0704\(05\)70161-5](https://doi.org/10.1016/s0749-0704(05)70161-5)
27. Callahan LA, Nethery D, Stofan D, DiMarco A, Supinski GS. Free radical-induced contractile protein dysfunction in endotoxin-induced sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;24(2):210–217. PMID: 11159056 <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.24.2.4075>
28. Supinski GS, Nethery D, Nosek TM, Callahan LA, Stofan D, Di Marco A. Endotoxin administration alters the force vs pCa relationship of skeletal muscle fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;278(4):R891–896. PMID: 10749776 <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.4.R891>
29. Crouser ED, Julian MW, Huff JE, Struck J, Cook CH. Carbamoyl phosphate synthase-1: a marker of mitochondrial damage and depletion in the liver during sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(9):2439–2446. PMID: 16791110 <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000230240.02216.21>
30. Haden DW, Suliman HB, Carraway MS, Welty-Wolf KE, Ali AS, Shitara H, et al. Mitochondrial biogenesis restores oxidative metabolism during *Staphylococcus aureus* sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:768–777. PMID: 17600279 <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-1610C>
31. Suliman HB, Carraway MS, Welty-Wolf KE, Whorton AR, Piantadosi CA. Lipopolysaccharide stimulates mitochondrial biogenesis via activation of nuclear respiratory factor-1. *J Biol Chem*. 2003;278(42):41510–41518. PMID: 12902348 <https://doi.org/10.1074/jbc.M304719200>
32. Fredriksson K, Tjäder I, Keller P, Petrovic N, Ahlman B, Schéele C, et al. Dysregulation of mitochondrial dynamics and the muscle transcriptome in ICU patients suffering from sepsis induced multiple organ failure. *PLoS One*. 2008;3(11):e3686. PMID: 18997871 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003686>
33. Carré JE, Orban JC, Re L, Felsmann K, Iffert W, Bauer M, et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(6):745–751. PMID: 20538956 <https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0326OC>
34. Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, Derese I, Boussemaere M, D’Hoore A, et al. Mitochondrial fusion, fission, and biogenesis in prolonged critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(1):E59–64. PMID: 22013100 <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1760>
35. Tzika AA, Mintzopoulos D, Mindrinos M, Zhang J, Rahme LG, Tompkins RG. Microarray analysis suggests that burn injury results in mitochondrial dysfunction in human skeletal muscle. *Int J Mol Med*. 2009;24(3):387–392. PMID: 19639232 https://doi.org/10.3892/ijmm_00000244

36. Adhihetty PJ, O'Leary MFN, Chabi B, Wicks KL, Hood DA. Effect of denervation on mitochondrially mediated apoptosis in skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102(3):1145–1151. PMID: 17122379 <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00768.2006>
37. Wagatsuma A, Kotake N, Mabuchi K, Yamada S. Expression of nuclear-encoded genes involved in mitochondrial biogenesis and dynamics in experimentally denervated muscle. *J Physiol Biochem*. 2011;67(3):359–370. PMID: 21394548 <https://doi.org/10.1007/s13105-011-0083-5>
38. Mofarrah M, Sigala I, Guo Y, Godin R, Davis EC, Petrof B, et al. Autophagy and skeletal muscles in sepsis. *PLoS One*. 2012;7(10):e47265. PMID: 23056618 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047265>
39. Wagatsuma A, Kotake N, Yamada S. Muscle regeneration occurs to coincide with mitochondrial biogenesis. *Mol Cell Biochem*. 2011;349(1–2):139–147. PMID: 21110070 <https://doi.org/10.1007/s11010-010-0668-2>
40. Huang J, Klionsky DJ. Autophagy and human disease. *Cell Cycle*. 2007;6(15):1837–1849. PMID: 17671424 <https://doi.org/10.4161/cc.6.15.4511>
41. Komatsu M, Waguri S, Ueno T, Iwata J, Murata S, Tanida I, et al. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. *J Cell Biol*. 2005;169(3):425–434. PMID: 15866887 <https://doi.org/10.1083/jcb.200412022>
42. Masiero E, Agatea L, Mammucari C, Blaauw B, Loro E, Komatsu M, et al. Autophagy is required to maintain muscle mass. *Cell Metab*. 2009;10(6):507–515. PMID: 19945408 <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.10.008>
43. Derde S, Hermans G, Derese I, Guiza F, Hedstrom Y, Wouters PJ, et al. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40(1):79–89. PMID: 21926599 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822d7c18>
44. Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, Derese I, Boussemaere M, Guiza F, et al. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):E633–645. PMID: 21270330 <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2563>
45. Gunst J, Derese I, Aertgeerts A, Ververs EJ, Wauters A, Van den Berghe G, et al. Insufficient autophagy contributes to mitochondrial dysfunction, organ failure, and adverse outcome in an animal model of critical illness. *Crit Care Med*. 2013;41(1):182–194. PMID: 23222264 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182676657> Повтор!!=н.53
46. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol*. 2010;221(1):3–12. PMID: 20225336 <https://doi.org/10.1002/path.2697>
47. Derde S, Vanhorebeek I, Guiza F, Derese I, Gunst J, Fahrenkrog B, et al. Early parental nutrition evokes a phenotype of autophagy deficiency in liver and skeletal muscle of critically ill rabbits. *Endocrinology*. 2012;153(5):2267–2276. PMID: 22396453 <https://doi.org/10.1210/en.2011-2068>
48. Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, Guiza F, Vanhullebusch T, Derde S, et al. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPANIC trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(8):621–629. PMID: 24461665 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70183-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70183-8)
49. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parental nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011;365(6):506–517. PMID: 21714640 <https://doi.org/10.1056/NEJMoal102662>
50. Carchman EH, Rao J, Loughran PA, Rosengart MR, Zuckerbraun BS. Heme oxygenase-1-mediated autophagy protects against hepatocyte cell death and hepatic injury from infection/sepsis in mice. *Hepatology*. 2011;53(6):2053–2062. PMID: 21437926 <https://doi.org/10.1002/hep.24324>
51. Hsieh CH, Pai PY, Hsueh HW, Yuan SS, Hsieh YC. Complete induction of autophagy is essential for cardioprotection in sepsis. *Ann Surg*. 2011;253(6):1190–1200. PMID: 21412148 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318214b67e>
52. Puthucherry Z, Montgomery H, Moxham J, Harridge S, Hart N. Structure to function: muscle failure in critically ill patients. *J Physiol*. 2010;588(Pt 25):4641–4648. PMID: 20961998 <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.197632>
53. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):261–268. PMID: 18511703 <https://doi.org/10.1164/rccm.200712-1829OC>
54. Caporossi FS, Caporossi C, Borges Dock-Nascimento D, de Aguiar-Nascimento JE. Measurement of the thickness of the adductor pollicis muscle as a predictor of outcome in critically ill patients. *Nutr Hosp*. 2012;27(2):490–495. PMID: 22732973 <https://doi.org/10.1590/S0212-16112012000200021>
55. Jespersen JG, Nedergaard A, Reitelseder S, Mikkelsen UR, Dideriksen KJ, Agergaard J, et al. Activated protein synthesis and suppressed protein breakdown signaling in skeletal muscle of critically-ill patients. *PLoS One*. 2011;6(3):e18090. PMID: 21483870 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018090>
56. Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(7):1188–1199. PMID: 18283429 <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1026-7>
57. Belkin A, Alasheev AM, Gulin G. A The frequency of the involving of phrenic nerve into the polyneuropathy of critical illness. *J Neurol Anesthesiol*. 2004;16(4):343. <https://doi.org/10.1097/00008506-200410000-00054>
58. Leijten FS, De Weerd AW, Poortvliet DC, De Ridder VA, Ulrich C, Harink-De Weerd JE. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med*. 1996;22(9):856–861. PMID: 8905417 <https://doi.org/10.1007/bf02044107>
59. Androge GD, Tobin MD. Dykhatel'naya nedostatochnost'. Moscow: Meditsina Publ.; 2003. (In Russ.)
60. Doorduyn J, van Hees HW, van der Hoeven JG, et al. Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(1):20–27. PMID: 23103733 <https://doi.org/10.1164/rccm.201206-1117CP>
61. Heunks LM, Doorduyn J, van der Hoeven JG. Monitoring and preventing diaphragm injury. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(1):34–41. PMID: 25546533 <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000168>
62. Laghi F, Cattapan SE, Jubran A, Parthasarathy S, Warshawsky P, Choi YS, et al. Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):120–127. PMID: 12411288 <https://doi.org/10.1164/rccm.200210-1246OC>
63. Watson AC, Hughes PD, Louise Harris M, Hart N, Ware RJ, Wendon J, et al. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1325–1331. PMID: 11445679 <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00005>
64. Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G, Coirault C, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):213–219. PMID: 23641946 <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1668OC>
65. Hermans G, Agten A, Testelmans D, Decramer M, Gayan-Ramirez G. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14(9):R127. PMID: 20594319 <https://doi.org/10.1186/cc9094>
66. Dres M, Dube BP, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, et al. Coexistence and impact of limb muscle and diaphragm weakness at time of liberation from mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):57–66. PMID: 27310484 <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0367OC>
67. Demoule A, Molinari N, Jung B, Prodanovic H, Chanques G, Matecki S, et al. Patterns of diaphragm function in critically ill patients receiving prolonged mechanical ventilation: a prospective longitudinal study. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):75. PMID: 27492005 <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0179-8>
68. Jung B, Moury PH, Mahul M, de Jong A, Galia F, Prades A, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):853–861. PMID: 26572511 <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4125-2>
69. Supinski GS, Callahan LA. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17(3):R120. PMID: 23786764 <https://doi.org/10.1186/cc12792>
70. Supinski GS, Westgate P, Callahan LA. Correlation of maximal inspiratory pressure to transdiaphragmatic twitch pressure in intensive care unit patients. *Crit Care*. 2016;20:77. PMID: 27036885 <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1247-z> Повтор!!=н.133
71. Aubier M, Murciano D, Lecocquic Y, Viires N, Jacquens Y, Squara P, et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1985;313(7):420–424. PMID: 3860734 <https://doi.org/10.1056/NEJM198508153130705>
72. Martinez FJ, Bermudez-Gomez M, Celli BR. Hypothyroidism. A reversible cause of diaphragmatic dysfunction. *Chest*. 1989;96(5):1059–1063. PMID: 2805837 <https://doi.org/10.1378/chest.96.5.1059>
73. Powers SK, Shanely RA, Coombes JS, Koesterer TJ, McKenzie M, Van Gammeren D, et al. Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol* (1985). 2002;92(5):1851–1858. PMID: 11960933 <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00881.2001>
74. Petrof BJ, Hussain SN. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: what have we learned? *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(1):67–72. PMID: 26627540 <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000272>
75. Knisely AS, Leal SM, Singer DB. Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *J Pediatr*. 1988;113(6):1074–1077. PMID: 3142983 [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(88\)80585-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(88)80585-7)
76. Picard M, Jung B, Liang F, Azuelos I, Hussain S, Goldberg P, et al. Mitochondrial dysfunction and lipid accumulation in the human diaphragm during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(11):1140–1149. PMID: 23024021 <https://doi.org/10.1164/rccm.201206-0982OC>
77. Hussain SN, Cornachione AS, Guichon C, Al Khunaizi A, Leite Fde S, Petrof BJ, et al. Prolonged controlled mechanical ventilation in humans triggers myofibrillar contractile dysfunction and myofibrillar protein

- loss in the diaphragm. *Thorax*. 2016;71(5):436–445. PMID: 27033022 <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207559>
78. Picard M, Azuelos I, Jung B, Giordano C, Matecki S, Hussain S, et al. Mechanical ventilation triggers abnormal mitochondrial dynamics and morphology in the diaphragm. *J Appl Physiol* (1985). 2015;118(9):1161–1171. PMID: 25767033 <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00873.2014>
 79. Tang H, Smith IJ, Hussain SN, Goldberg P, Lee M, Sugiarto S, et al. The JAK-STAT pathway is critical in ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Mol Med*. 2015;20:579–589. PMID: 25286450 <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00049>
 80. Matecki S, Dridi H, Jung B, Saint N, Reiken SR, Scheuermann V, et al. Leaky ryanodine receptors contribute to diaphragmatic weakness during mechanical ventilation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(32):9069–9074. PMID: 27457930 <https://doi.org/10.1073/pnas.1609707113>
 81. Nelson WB, Smuder AJ, Hudson MB, Talbert EE, Powers SK. Cross-talk between the calpain and caspase-3 proteolytic systems in the diaphragm during prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2012;40(6):1857–1863. PMID: 22487998 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318246bb5d>
 82. Hussain SN, Mofarrah M, Sigala I, Kim HC, Vassilakopoulos T, Maltais F, et al. Mechanical ventilation induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(11):1377–1386. PMID: 20639440 <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0234OC>
 83. Gayan-Ramirez G, Testelmans D, Maes K, Rácz GZ, Cadot P, Zádor E, et al. Intermittent spontaneous breathing protects the rat diaphragm from mechanical ventilation effects. *Crit Care Med*. 2005;33(12):2804–2809. PMID: 16352963 <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000191250.32988.a3>
 84. Sassoon CS, Zhu E, Caiozzo VJ. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):626–632. PMID: 15201132 <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-0420C>
 85. Thomas D, Maes K, Agten A, Heunks L, Dekhuijzen R, Decramer M, et al. Time course of diaphragm function recovery after controlled mechanical ventilation in rats. *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(6):775–784. PMID: 23845980 <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00302.2012>
 86. Callahan LA, Supinski GS. Rapid and complete recovery in ventilator-induced diaphragm weakness—problem solved? *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(6):773–774. PMID: 23869069 <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00831.2013>
 87. Supinski GS, Alimov AP, Wang L, Song XH, Callahan LA. Calcium-dependent phospholipase A2 modulates infection-induced diaphragm dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;310(10):1975–984. PMID: 26968769 <https://doi.org/10.1152/ajplung.00312.2015>
 88. Supinski GS, Ji XY, Callahan LA. p38 mitogen-activated protein kinase modulates endotoxin-induced diaphragm caspase activation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;43(1):121–127. PMID: 19717815 <https://doi.org/10.1165/rccb.2008-0395OC>
 89. Supinski GS, Wang L, Song XH, Moylan JS, Callahan LA. Muscle-specific calpastatin overexpression prevents diaphragm weakness in cecal ligation puncture-induced sepsis. *J Appl Physiol* (1985). 2014;117(8):921–929. PMID: 25170071 <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00975.2013>
 90. Supinski GS, Alimov AP, Wang L, Song XH, Callahan LA. Neutral sphingomyelinase 2 is required for cytokine-induced skeletal muscle calpain activation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309(6):L614–624. PMID: 26138644 <https://doi.org/10.1152/ajplung.00141.2015>
 91. Callahan LA, Nethery D, Stofan D, DiMarco A, Supinski G. Free radical-induced contractile protein dysfunction in endotoxin-induced sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;24(2):210–217. PMID: 11159056 <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.24.2.4075>
 92. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Ventilatory failure, ventilator support, and ventilator weaning. *Compr Physiol*. 2012;2(4):2871–2921. PMID: 23720268 <https://doi.org/10.1002/cphy.c110030>
 93. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(1):10–48. PMID: 12826594 <https://doi.org/10.1164/rccm.2206020>
 94. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 1991;324(21):1445–1450. PMID: 2023603 <https://doi.org/10.1056/NEJM199105233242101>
 95. Shaikh H, Morales D, Laghi F. Weaning from mechanical ventilation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(4):451–468. PMID: 25141162 <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381953>
 96. Rosenow EC 3rd, Engel AG. Acid maltase deficiency in adults presenting as respiratory failure. *Am J Med*. 1978;64(3):485–491. PMID: 345804 [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90235-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90235-8)
 97. McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med*. 2012;366(10):932–942. PMID: 22397655 <https://doi.org/10.1056/NEJMra1007236>
 98. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barre syndrome. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):939–950. PMID: 18848313 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70215-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70215-1)
 99. Mellies U, Lofaso F. Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respir Med*. 2009;103(4):477–484. PMID: 19131232 <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.009>
 100. Tillquist M, Kutsogiannis DJ, Wischmeyer PE, Kummerlen C, Leung R, Stollery D, et al. Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps muscle layer thickness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(7):886–890. PMID: 23980134 <https://doi.org/10.1177/0148607113501327>
 101. Sarwal A, Walker FO, Cartwright MS. Neuromuscular ultrasound for evaluation of the diaphragm. *Muscle Nerve*. 2013;47(3):319–329. PMID: 23382111 <https://doi.org/10.1002/mus.23671>
 102. Gerscovich EO, Cronan M, McGahan JP, Jain K, Jones CD, McDonald C. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic motion. *J Ultrasound Med*. 2001;20(6):597–604. PMID: 11400933 <https://doi.org/10.7863/jum.2001.20.6.597> Повтор!!! =п.120
 103. Zamboni M, Greco M, Bocchino S, Cabrini L, Beccaria PF, Zangrillo A. Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017;43(1):29–38. PMID: 27620292 <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4524-z>
 104. Umbrello M, Formenti P. Ultrasonographic assessment of diaphragm function in critically ill subjects. *Respir Care*. 2016;61(4):542–555. PMID: 26814218 <https://doi.org/10.4187/respcare.04412>
 105. Umbrello M, Formenti P, Longhi D, Galimberti A, Piva I, Pezzi A, et al. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care*. 2015;19:161. PMID: 25886857 <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0894-9>
 106. Matamis D, Soilemezi E, Tzagourias M, Akoumianaki E, Dimassi S, Boroli F, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):801–810. PMID: 23344830 <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2823-1>
 107. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest*. 2009;135(2):391–400. PMID: 19017880 <https://doi.org/10.1378/chest.08-1541>
 108. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, Murray A, Vorona S, Brace D, et al. Evolution of diaphragm thickness during mechanical ventilation. Impact of inspiratory effort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(9):1080–1088. PMID: 26167730 <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0620OC>
 109. Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, Farias P, Murray A, Brace D, et al. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med*. 2015;41(4):734. PMID: 25749574 <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3724-2>
 110. Sarwal A, Parry SM, Berry MJ, Hsu FC, Lewis MT, Justus NW, et al. Interobserver reliability of quantitative muscle sonographic analysis in the critically ill population. *J Ultrasound Med*. 2015;34(7):1191–1200. PMID: 26112621 <https://doi.org/10.7863/ultra.34.7.1191>
 111. Zamboni M, Beccaria P, Matsuno J, Gemma M, Frati E, Colombo S, et al. Mechanical ventilation and diaphragmatic atrophy in critically ill patients: an ultrasound study. *Crit Care Med*. 2016;44:1347–1352. PMID: 26992064 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001657>
 112. Blumhof S, Wheeler D, Thomas K, McCool FD, Mora J. Change in diaphragmatic thickness during the respiratory cycle predicts extubation success at various levels of pressure support ventilation. *Lung*. 2016;194(4):519–525. PMID: 27422706 <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9911-2>
 113. Laghi F, Sassoon CS. Weakness in the critically ill: “captain of the men of death” or sign of disease severity? *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):7–9. PMID: 28055864 <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1318ED>
 114. Demoule A, Morelot-Panzini C, Prodanovic H, Cracco C, Mayaux J, Duguet A, et al. Identification of prolonged phrenic nerve conduction time in the ICU: magnetic versus electrical stimulation. *Intensive Care Med*. 2011;37(12):1962–1968. PMID: 22005823 <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2574-2>
 115. You JW, Lee SJ, Kim YE, Cho YJ, Jeong YY, Kim HC, et al. Association between weight change and clinical outcomes in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013;28(6):923–927. PMID: 24075294 <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2013.07.055>
 116. Caporossi FS, Caporossi C, Borges Dock-Nascimento D, de Aguiar-Nascimento JE. Measurement of the thickness of the adductor pollicis muscle as a predictor of outcome in critically ill patients. *Nutr Hosp*. 2012;27(2):490–495. PMID: 22732973 <https://doi.org/10.1590/S0212-16112012000200021>
 117. Sion-Sarid R, Cohen J, Houry Z, Singer P. Indirect calorimetry: a guide for optimizing nutritional support in the critically ill child. *Nutrition*. 2013;29(9):1094–1099. PMID: 23927944 <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.03.013>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рахимов Ринат Таузинович	соискатель кафедры анестезиологии, реаниматологии, трансфузиологии и токсикологии ГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ; https://orcid.org/0000-0002-9661-0182 , rakhimovmed@mail.ru ; 60%: сбор и обработка материала, написание текста
Лейдерман Илья Наумович	доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии, трансфузиологии и токсикологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ; https://orcid.org/0000-0001-8519-7145 , inl230970@gmail.com ; 30%: концепция и дизайн, сбор и обработка материала, написание текста
Белкин Андрей Августович	доктор медицинских наук, профессор, директор ООО «Клиника Института Мозга»; https://orcid.org/0000-0002-0544-1492 , belkin@neuro-ural.ru ; 10%: редактирование

Received on 11.10.2019

Accepted on 17.10.2019

Поступила в редакцию 11.10.2019

Принята к печати 17.10.2019

Respiratory Neuropathy as an Important Component of Critical Illness Polyneuromyopathy

R.T. Rakhimov¹, I.N. Leyderman^{1, 2*}, A.A. Belkin^{1, 2}

Department of Anesthesiology, Resuscitation, Transfusiology and Toxicology

¹ Clinic of Institute of Brain

28-6 Shilovskaya St., Berezovsky 623700, Russian Federation

² Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

3 Repina St., Yekaterinburg 620028, Russian Federation

* **Contacts:** Ilya N. Leyderman, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Transfusiology and Toxicology of Ural State Medical University.
Email: inl230970@gmail.com

ABSTRACT The attention of neurologists, neurosurgeons, intensive care physicians has been attracted recently by the new PICS (Post Intensive Care Syndrome) symptom complex (PIC) or PIC syndrome – Post Intensive Care Syndrome. One of the most severe options for PIT syndrome is critical illness polymyoneuropathy (CIP). Polyneuropathy (Critical illness polyneuropathies, or CIP) and myopathy (Critical illness myopathies, or CIM) are common complications of critical care. Several syndromes of muscle weakness are combined under the term «Intensive care unit-acquired weakness» or ICUAW. Respiratory neuropathy is a special case of PMCS, where respiratory failure is associated with damage to the neuromuscular apparatus of external respiration. The clinical consequence of respiratory neuropathy is an unsuccessful weaning from ventilator and a long stay of patients in ICU. This systematic review of the literature is an analysis of publications devoted to the main pathogenetic mechanisms of the development of CIP and respiratory neuropathy, diagnostic methods, new therapeutic approaches to the treatment of ICU patients with respiratory neuropathy. The special attention is given to the problem of acute muscle wasting, diagnosis and correction of protein-energy metabolism disorders in patients with respiratory neuropathy.

Keywords: acute cerebral dysfunction, critical illness, polyneuropathy, respiratory failure

For citation Rakhimov RT, Leyderman IN, Belkin AA. Respiratory Neuropathy as an Important Component of Critical Illness Polyneuromyopathy. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(1):108–122. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-1-108-122> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Rinat T. Rakhimov	Degree-seeking student, the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Transfusiology and Toxicology of Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation; https://orcid.org/0000-0002-9661-0182 , rakhimovmed@mail.ru ; 60%: concept and design, collection and processing of the material, writing a text
Ilya N. Leyderman	Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Transfusiology and Toxicology of Ural State Medical University; https://orcid.org/0000-0001-8519-7145 , inl230970@gmail.com ; 30%: concept and design, collection and processing of the material, writing a text
Andrey A. Belkin	Dr. Med. Sci., Director of Clinical Institute of Brain LLC; https://orcid.org/0000-0002-0544-1492 , belkin@neuro-ural.ru ; 10%: editing