



Клинический институт мозга СУНЦ РАМН

ПОЛИНЕВРОМИОПАТИЯ КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

к.м.н. Алашеев А.М.

Екатеринбург 2009

Зачем нам знать это?

- 46% (95% ДИ 43%-49%) среди больных с сепсисом, полиорганной недостаточностью и продленной ИВЛ

Stevens et al, 2007

- Длительность отлучения от ИВЛ у больных с НМНКС в 2 раза дольше

De Jonghe et al, 2004

- Причина инвалидизации у 28% больных после критического состояния

Latronico et al, 2005

Определение

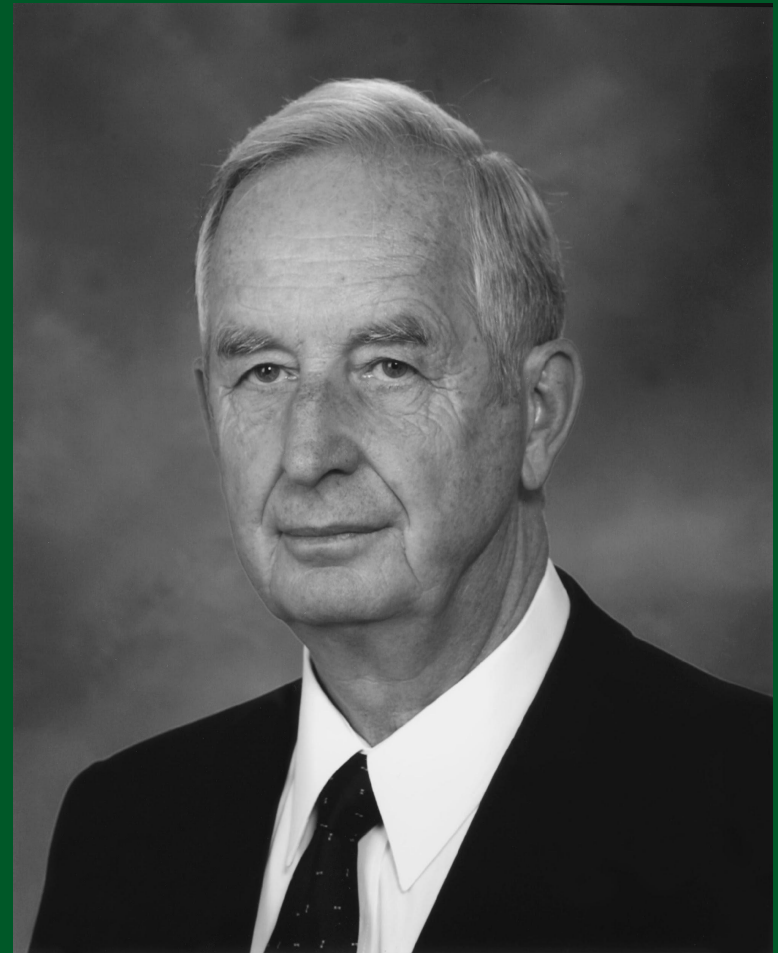
- ПМКС – это приобретенный вследствие критического состояния синдром нервно-мышечных нарушений по типу полиневропатии и/или миопатии, обусловленный длительной иммобилизацией больного, клинически проявляющийся общей мышечной слабостью и являющийся основной причиной затруднений в прекращении ИВЛ.

Синонимы

- Приобретенные в отделении интенсивной терапии парезы
- Нервно-мышечные нарушения критического состояния
- Нервно-мышечные проявления критического состояния
- Невромиопатия критического состояния
- Миопатия и/или невропатия критического состояния

История вопроса

- Чарльз Болтон (1932 –)
- Канадский невролог и нейрофизиолог
- С 1977 по 1981 в отделении ИТ наблюдал 5 пациентов с мышечной слабостью неизвестной причины



Первая статья

Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1984;**47**:1223–1231

Polyneuropathy in critically ill patients

CHARLES F BOLTON, JOSEPH J GILBERT, ANGELIKA F HAHN, WILLIAM J SIBBALD

From Departments of Clinical Neurological Sciences, Pathology and Medicine, and The Critical Care/Trauma Unit, Victoria Hospital, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada

SUMMARY Five patients developed a severe motor and sensory polyneuropathy at the peak of critical illness (sepsis and multiorgan dysfunction complicating a variety of primary illnesses). Difficulties in weaning from the ventilator as the critical illness subsided and the development of flaccid and areflexic limbs were early clinical signs. However, electrophysiological studies, especially needle electrode examination of skeletal muscle, provided the definite evidence of polyneuropathy. The cause is uncertain, but the electrophysiological and morphological features indicate a primary axonal polyneuropathy with sparing of the central nervous system. Nutritional factors may have played a role, since the polyneuropathy improved in all five patients after total parenteral nutrition had been started, including the three patients who later died of unrelated causes. The features allow diagnosis during life, and encourage continued intensive management since recovery from the polyneuropathy may occur.

Основные исследователи



Канада: Charles Bolton, Douglas Zochodne



США: Shawn Bird, Mark Rich, David Lacomis,



Нидерланды: Op de Coul, Marie-An de Letter



Франция: Bernard de Jonghe



Испания: Jose Garnacho-Montero



Великобритания: John Coakley



Германия: Ernst Hund



Италия: Nicola Latronico



Австрия: Karl Berek, Udo Zifko



Дания: Werner Trojaborg



Чехия: Josef Bednarik

Эпидемиология

- Встречается у 46% (ДИ 43-49%) больных в условиях ИВЛ
- У нейрореанимационных больных в 95%
- В США заболеваемость ПМКС составляет 33,1–52,0 случая на 100 000 населения
- Для сравнения: заболеваемость синдромом Гийена-Барре и *Myasthenia gravis* составляет всего 1.1–1.3 , и 0.2–2.1 на 100 000 населения, соответственно

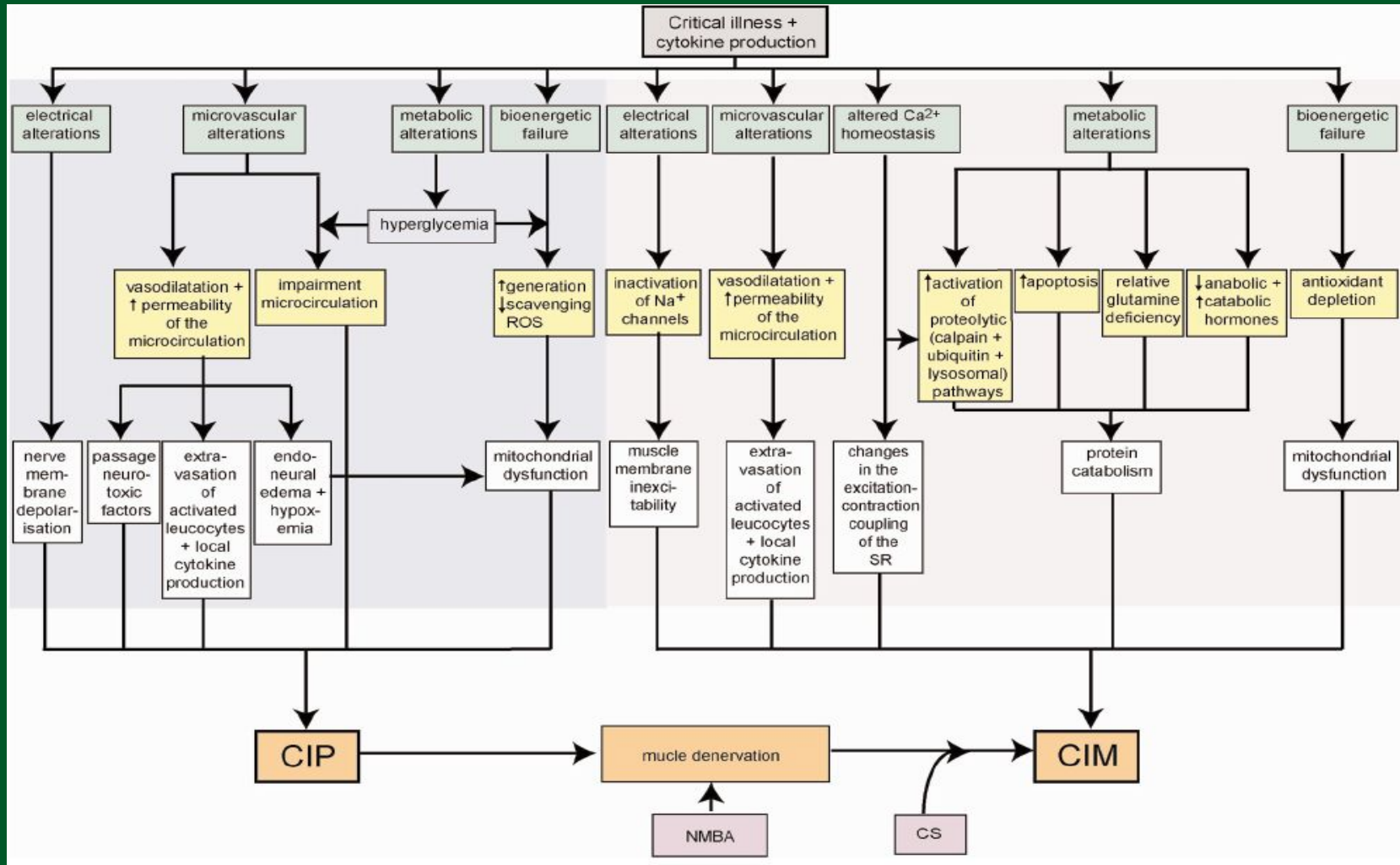
ЭТИОЛОГИЯ

- Критическое состояние
- Под «критическим состоянием» принято понимать состояние, требующее протезирования или эффективной поддержки хотя бы одной из основных систем жизнеобеспечения организма
- Реализуется критическое состояние через синдром системной воспалительной реакции (выброс медиаторов воспаления, продукцию цитокинов).

Факторы риска

- Синдром системной воспалительной реакции
- Длительность синдрома полиорганной недостаточности и ИВЛ
- Значение по шкале комы Глазго менее 10 баллов
- Иммобилизация
- Миорелаксанты
- Кортикостероиды
- Аминогликозиды
- Гипергликемия

Патогенез



Патогенез кратко

- Нарушение электровозбудимости тканей
 - инактивации быстрых натриевых каналов
- Митохондриальная дисфункция
 - повреждены энергозависимые системы аксонального транспорта структурных протеинов
- Активация протеолиза
 - объем мышечной массы тяжелобольного уменьшается в среднем на 1.6% в день
- Другие механизмы
 - нарушение микроциркуляции, эндотелиальная дисфункция, оксидатный стресс и ряд других механизмов

Клинические признаки

- Симметричное снижение мышечной силы (сумма по шкале Medical Research Consul <48 баллов)

Мышца	Тест
Дельтовидная	Отведение плеча
Бицепс	Сгибание в локте
Разгибатели кисти	Разгибание кисти
Подвздошно-поясничная	Сгибание бедра
Квадрицепс	Разгибание в колене
Разгибатели стопы	Тыльное сгибание стопы

Клинические признаки

- Снижение сухожильных рефлексов
- Нарушение чувствительности по типу «перчаток» и «носков»
- Позже: трофические изменения ногтей и кожи кистей и стоп
- Позже: гипотрофия мышц

Не характерны

- Парезы глазных мышц
- Бульбарные нарушения
- Фасцикуляции
- Спастические парезы

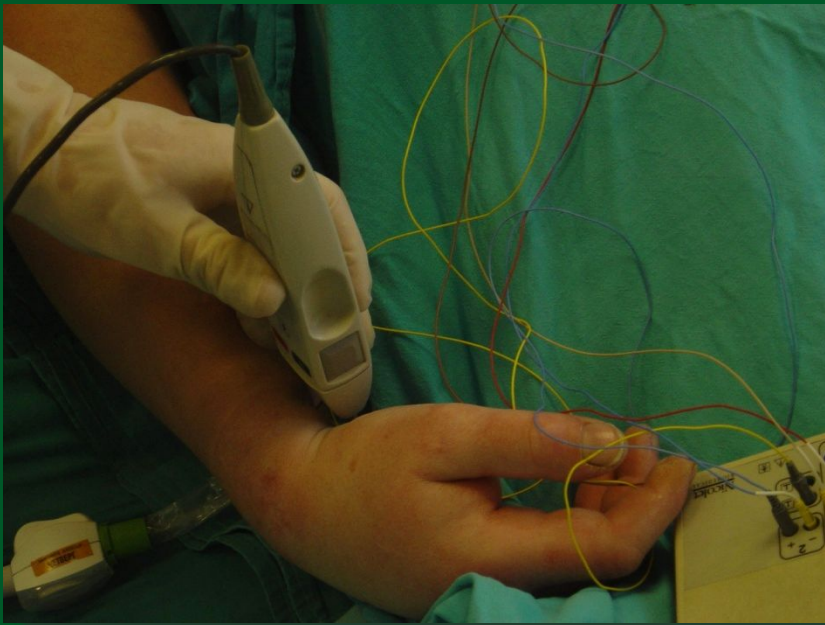
Затрудненность отлучения от ИВЛ

- Неспособность пациента вернуться к самостоятельному дыханию в течение суток после прекращения ИВЛ
- RSBI (индекс частого и поверхностного дыхания) = f (дых. в мин) / V_t (л) . В норме < 100 дых. в мин/л
- Вовлечение мышц и нервов респираторной группы наблюдалось в 82% случаев ПМКС
- У 50% нейрореанимационных больных с ПМКС уже в первую неделю ИВЛ регистрируется нарушение проведения импульса по диафрагмальным нервам

Лабораторная диагностика

- Нет специфических изменений
- Может быть повышен уровень креатининфосфокиназы (КФК)

Нейрофизиология



- Ритмическая стимуляция
- Стимуляционная ЭНМГ
- Игольчатая ЭМГ
- Прямая стимуляция мышц

Нейрофизиологические признаки

- Нет декремента при ритмической стимуляции
- Аксональный тип: снижение амплитуды СМПД без значимого снижения скорости проведения
- Норма или «миопатические» изменения при игольчатой ЭМГ
- Нет блока проведения импульса

Индекс нервно-мышечного повреждения

$$\text{ИНМП} = \frac{\sum_n \frac{A_n}{N_n}}{Q} \times 100$$

СПДМ – суммарный потенциал действия мышцы

A_n – амплитуда СПДМ

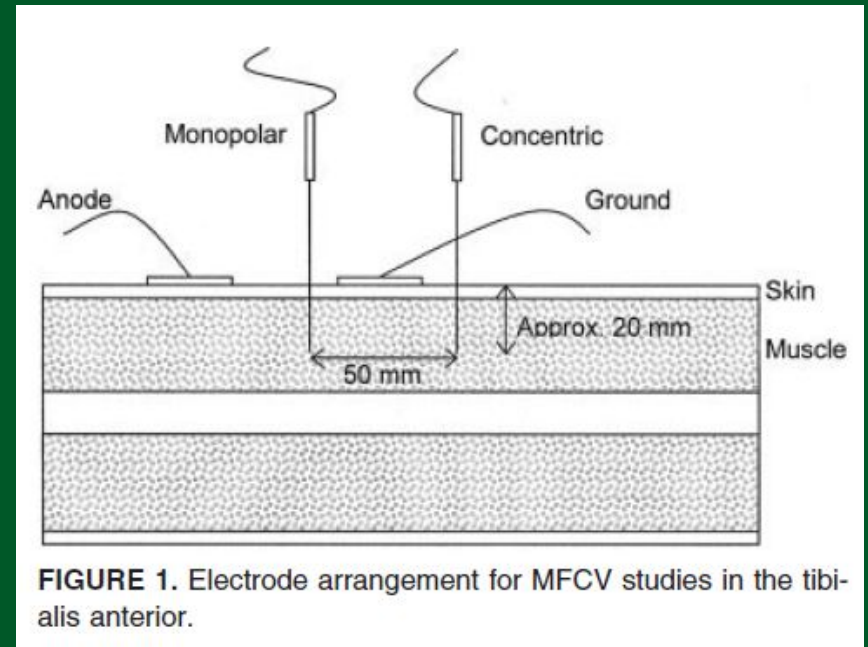
N_n – нормальное значение СПДМ

Q – количество исследованных нервов

Нормальное значение: 100

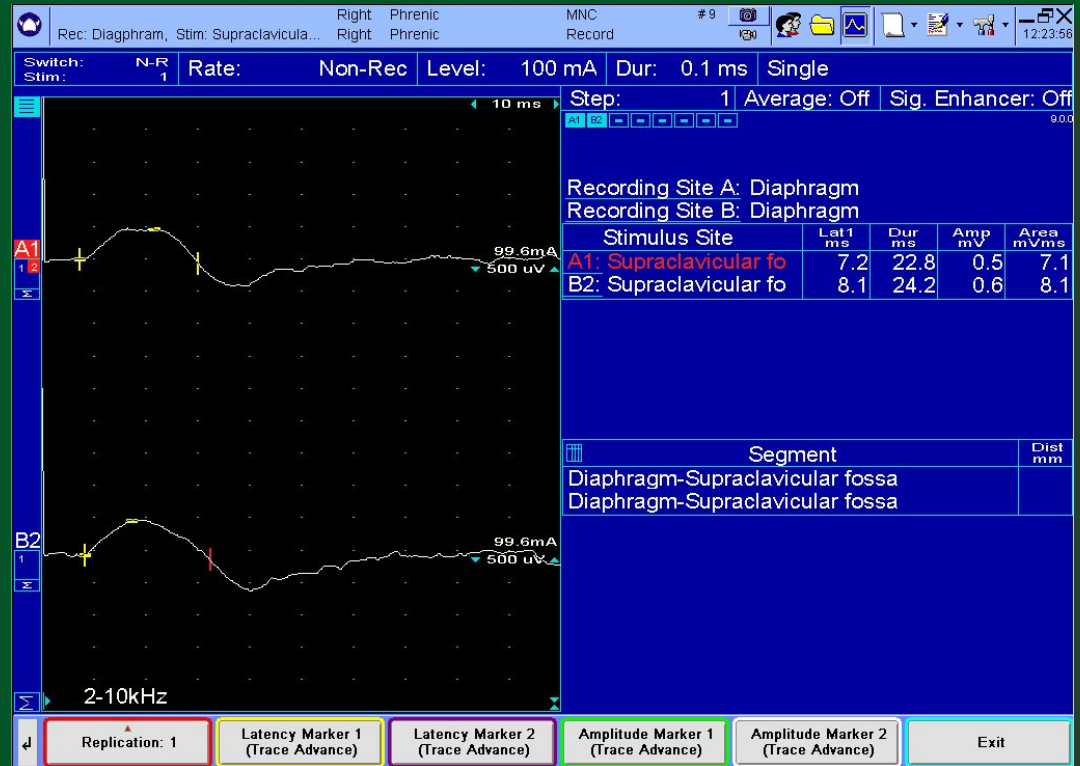
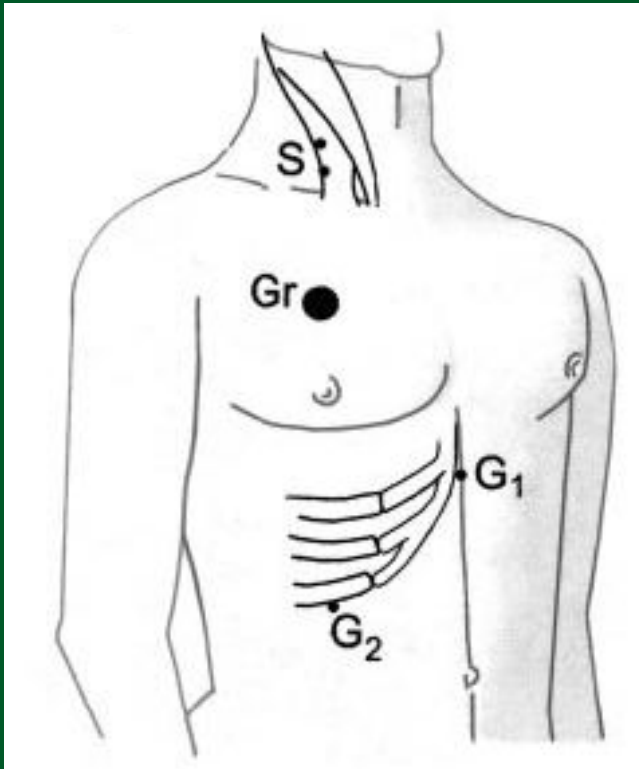
Диагностическое значение: < 80

Прямая стимуляция мышц



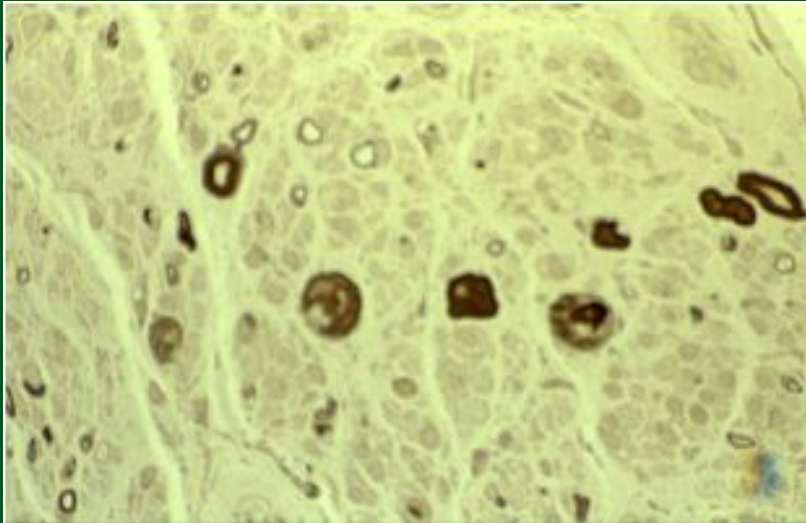
Allen DC, Muscle & nerve. 2008

Респираторная нейрофизиология

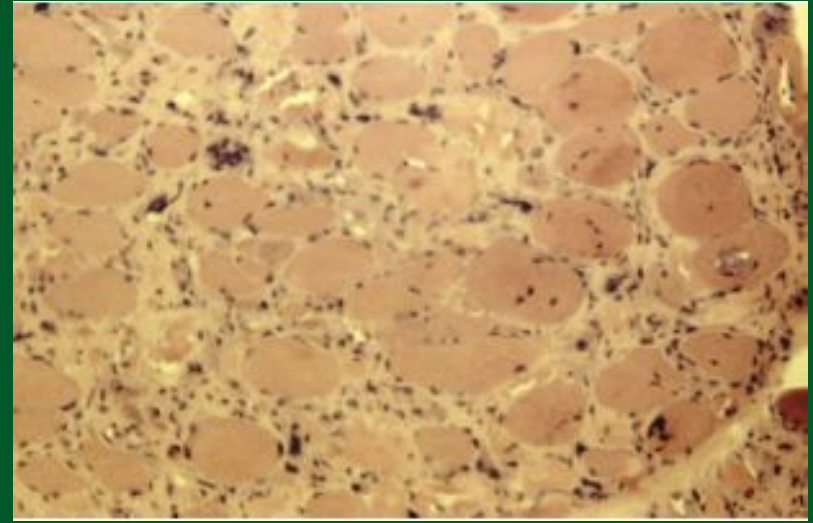


Гистологическое исследование

Полиневропатия

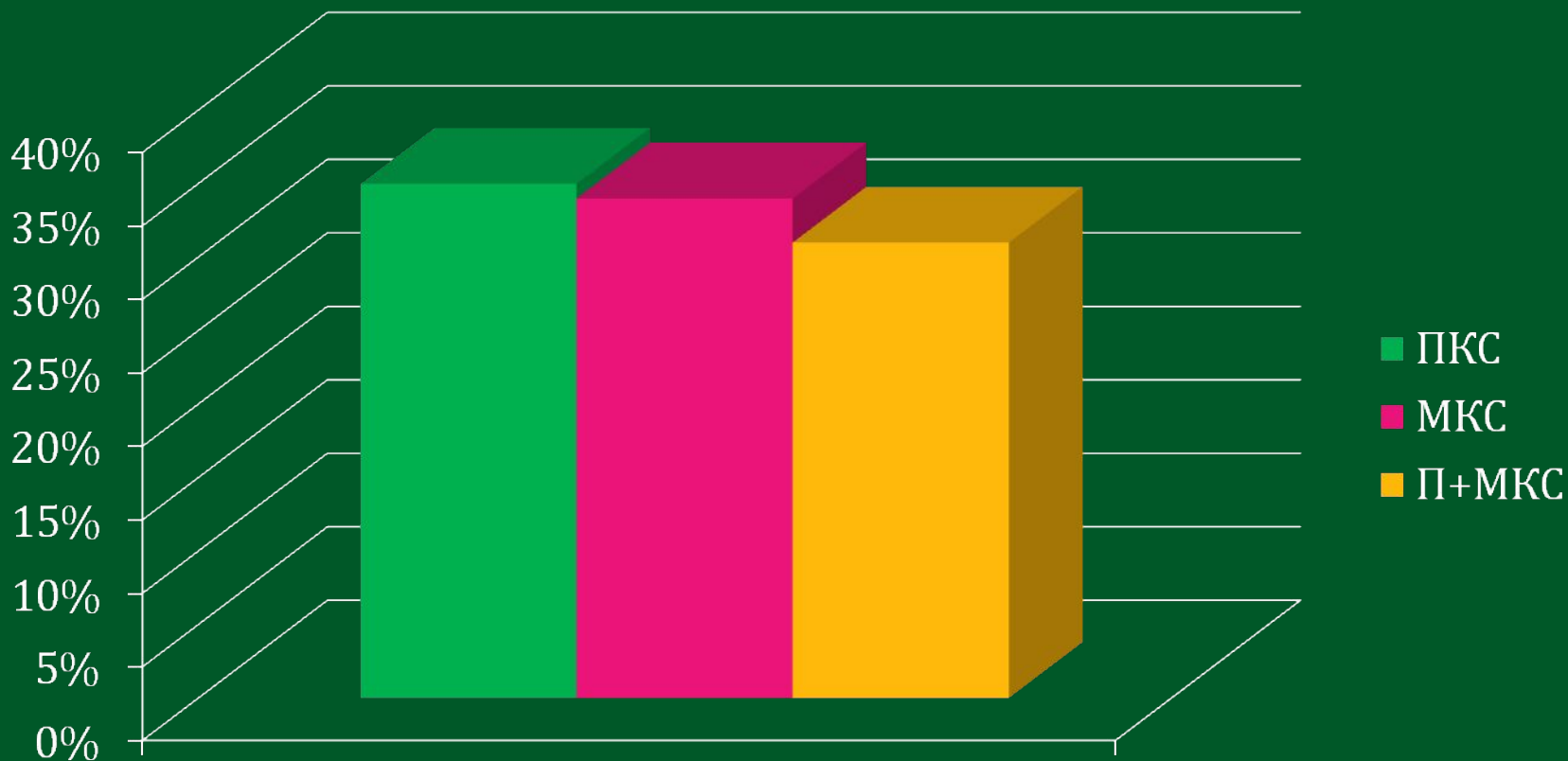


Миопатия



Из: Kerboul F. et al. Combination of histopathological and electromyographic patterns can help to evaluate functional outcome of critical ill patients with neuromuscular weakness syndromes. Crit Care. 2004;8:R358-66.

Частота полиневропатия и миопатии



ПКС – полиневропатия;

МКС – миопатия;

П+МКС – полиневромиопатия критического состояния

Полиневропатия или миопатия?

Признак	Полиневропатия	Миопатия
Нарушение чувствительности	Возможны	Нет
Слабость	Дистально	Проксимально
Сухожильные рефлексy	Снижены	Отсутствуют
СПДН	Снижен	Нормальный
ПДЕ	Нормальные	Снижены
Феномен подкрепления	Ослаблен	Ранний
Возбудимость мышц	Нормальная	Снижена
Гистология	Потеря аксонов	Потеря миозина

СПДН – суммарный потенциал действия нерва

ПДЕ – потенциал двигательной единицы

Критерии диагноза

1. Критическое состояние (или предшествовало критическое состояние).
2. Слабость мышц конечностей и (или) затрудненность отлучения от ИВЛ (после исключения легочных и сердечных причин).
3. Нейрофизиологическое подтверждение патологии нервов и (или) мышц
4. Отсутствие других причин нервно-мышечных нарушений

Белкин А.А., Алашеев А.М.

Из раздела Национального руководства по интенсивной терапии, 2008

Классификация

- 1. Полиневропатия критического состояния.
- 2. Продленный нейромышечный блок
- 3. Миопатия критического состояния:
 - 3.1. миопатия с потерей миозиновых филаментов;
 - 3.2. острая некротизирующая миопатия;
 - 3.3. рабдомиолиз;
 - 3.4. кахектическая миопатия.

Дифференциальный диагноз

- Патология спинного мозга
 - Травма
 - Гематома
 - Инфаркт
 - Эпидуральный абсцесс
 - Демиелинизирующая патология
 - Инфекционный миелит

Дифференциальный диагноз

- Патология переднего рога
 - Клещевой энцефалит
 - Боковой амиотрофический склероз
 - Острый полиомиелит
 - Вирус Западного Нила

Боковой амиотрофический склероз

- Идиопатическое дегенеративное заболевание
- Постепенное в возрасте 50-70 лет
- Фасцикуляции
- Симптомы пирамидной недостаточности

Дифференциальный диагноз

- Патология периферических нервов
 - Синдром Гийена-Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия)
 - Хроническая идиопатическая демиелинизирующая полиневропатия
 - Токсическая полиневропатия
 - Порфирия
 - Полиневропатия при васкулитах
 - Дифтерия
 - Лимфома
 - Полирадикулоневропатия, связанная с ЦМГ

Синдром Гийена-Барре

- Синдром Гийена-Барре (СГБ) – острая полиневропатия аутоиммунной природы.
- Клинически СГБ практически неотличим от ПМКС, потому что имеет такое же монофазное течение с быстро прогрессирующим периферическим тетрапарезом и дыхательной недостаточностью.
- Около 3% случаев СГБ развивается в условиях стационара в послеоперационном периоде, но гораздо чаще СГБ развивается до госпитализации

Отличие от Гийен-Барре

Признак	НМНКС	ОВДП
Анамнез	Критическое состояние	Инфекция
Парезы ЧМН	Редко	Часто
Дизавтономия	Нет	Да
Ликвор	Нормальный	Повышение белка
ЭНМГ	Нормальная скорость	Замедление проведения
Антитела*	Нет	Есть
Биопсия	Аксонопатия, миопатия	Демиелинизация

* к ганглиозидам GM1, GM1b, GD1a или GalNAc-GD1a

Порфирия

- Острая перемежающаяся порфирия – генетически обусловленная острая аксональная полиневропатия, которая развивается вследствие дефицита фермента порфобилиноген-дезаминазы, участвующего в процессе синтеза гема.
- <http://www.drugs-porphyrria.org>
- Дифференциальный диагноз основывается на предшествующих эпизодах в анамнезе и на определении порфиринов в моче

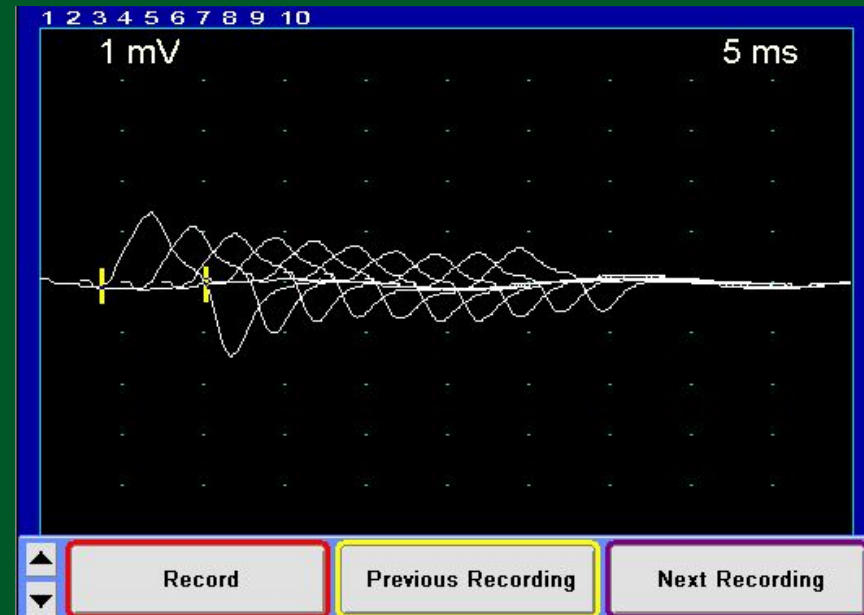
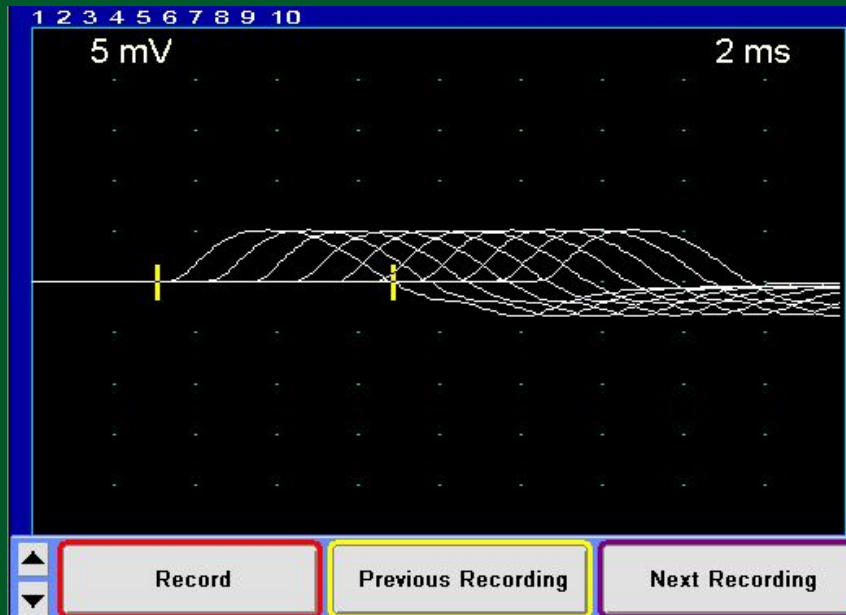
Дифференциальный диагноз

- Патология синапса
 - Миастения
 - Синдром Ламберта-Итона
 - **Продленный нервно-мышечный блок**
 - Отравление ФОС
 - Гипермагниемия
 - Ботулизм
 - Укус змей

Отличие от продленного действия миорелаксантов

Норма, ПМКС

Миорелаксанты



Критическое состояние не нарушает нейромышечную передачу !

Миастения

- В основе миастении лежит аутоиммунное (реже врожденное) нарушение нейромышечной передачи
- Резкое прогрессирование симптомов вызывают:
 - соли магния, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, деполяризующие миорелаксанты, антибиотики (аминогликозиды, макролиды, фторхинолоны), нейролептики, мочегонные препараты (кроме калий-сберегающих), кортикостероиды

Вентилятор-ассоциированная диафрагмальная дисфункция

- Патология диафрагмальной мышцы вследствие её бездействия в условиях ИВЛ
- Механизм развития ВАДД схож с патогенезом ПМКС

Дифференциальный диагноз

- Патология мышц
 - Воспалительная миопатия
 - Периодический паралич
 - Рабдомиолиз (КФК ↑↑↑)
 - Мышечные дистрофии
 - Миотония
 - Митохондриальные миопатии

Схема обследования

Анамнез и неврологический осмотр

Рутинные лабораторные тесты

Нейрофизиология

МРТ

Биопсия



Течение

Intensive Care Med (2000) 26: 1360–1363
DOI 10.1007/s001340000586

BRIEF REPORT

A. Tennilä
T. Salmi
V. Pettilä
R. O. Roine
T. Varpula
O. Takkunen

Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis

Received: 6 December 1999
Final revision received: 20 March 2000
Accepted: 5 June 2000
Published online: 29 August 2000
© Springer-Verlag 2000

Supported by research funding from Helsinki University Central Hospital

Abstract *Objective:* To evaluate with electromyography the incidence and the time of appearance of neuromuscular abnormality in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and/or

Design: Follow-up study.
Setting: Intensive care unit of Hel-

troneuromyography should be used more frequently as a diagnostic test.

Key words Critical illness polyneuropathy · Systemic inflammatory response syndrome · Sepsis · Multiple organ dysfunction syndrome · Intensive care · Neuromuscular blocking agent ·

Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis

Jaffar Khan, MD; Taylor B. Harrison, MD; Mark M. Rich, MD, PhD; and Marc Moss, MD

Abstract—Objectives: To characterize the prevalence, time of onset, and cause of neuromuscular dysfunction in patients with severe sepsis. **Methods:** We conducted a prospective cohort study in which participants with severe sepsis underwent weekly neurologic examinations and nerve conduction studies (NCSs) within 72 hours of developing severe sepsis until intensive care unit (ICU) discharge. Electromyography was performed if clinical weakness developed or if there was a significant reduction in nerve conduction response amplitudes. **Results:** Abnormal NCS were present upon enrollment in 63% of patients (31/48). The presence of abnormal baseline NCS was predictive of hospital mortality (55% vs 0% for patients with normal baseline NCS; $p < 0.001$). Development of acquired neuromuscular dysfunction could be predicted by NCS done on day 7. Twenty patients remained in the ICU long enough to have serial NCSs; 50% of these patients developed acquired neuromuscular dysfunction. Most patients with acquired neuromuscular dysfunction had electrophysiologic evidence of both critical illness myopathy and critical illness neuropathy. **Conclusion:** Changes in nerve conduction studies occur in the majority of patients early in the course of severe sepsis and predict the development of acquired neuromuscular dysfunction and mortality in intensive care unit patients. Most patients with acquired neuromuscular dysfunction after sepsis have both critical illness myopathy and critical illness neuropathy.

NEUROLOGY 2006;67:1421–1425

В эксперименте на животных: после 6 часов от заболевания

В клинических исследованиях: до 72 часов от заболевания

Динамика



ИНМП – индекс нервно-мышечного повреждения

Исход

- По данным обзора, включающего 36 исследований, из 263 больных с ПМКС у 68% восстановилась способность ходить без поддержки (средний срок наблюдения 3-6 месяцев), в то время как 28% пациентов остались тяжелыми инвалидами, вплоть до необходимости условий ИВЛ

Влияние на сроки госпитализации и летальность

- В 3 из 12 публикаций отмечена связь ПМКС с летальностью в ОРИТ, а в 4 из 8 – с количеством смертельных исходов за время лечения в стационаре
- Вне зависимости от тяжести состояния больных, ПМКС связана с госпитальной летальностью: отношение шансов составило 7.8 (ДИ 2.4–25.3)

Профилактика



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Authors' conclusions

Substantial evidence shows that intensive insulin therapy reduces the incidence of CIP/CIM, the duration of mechanical ventilation, duration of ICU stay and 180-day mortality. There was a significant associated increase in hypoglycaemia. Further research needs to identify the clinical impact of this and strategies need to be developed to reduce the risk of hypoglycaemia. Limited evidence shows no significant effect of corticosteroids on the incidence of CIP/CIM, or on any of the other secondary outcome measures, except for a significant reduction of new episodes of shock. Strict diagnostic criteria for the purpose of research should be defined. Other interventions should be investigated in randomised controlled trials.

Есть доказательства того, что интенсивная терапия инсулином снижает количество случаев НМНКС

Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van Den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy.. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2009 ;(1):CD006832

Профилактика

- Не помогают:
 - питание с повышенным содержанием аргинина или глутамина,
 - глутатион,
 - гормон роста
 - иммуноглобулин

Профилактика

- Ограничение использования
 - Миорелаксантов
 - Кортикостероидов
 - Аминогликозидов
- Но терапия метилпреднизолоном ОРДС синдрома по сравнению с плацебо не увеличила количество случаев ПМКС: ОШ 1.5 (ДИ 0.7–3.2)

Профилактика



- Ранняя активизация больного
- Ограничение избыточной седации
- Ограничение принудительных режимов ИВЛ

Борьба с “bed rest syndrome”



GRAND ROUNDS
AT THE JOHNS HOPKINS HOSPITAL

CLINICIAN'S CORNER

Mobilizing Patients in the Intensive Care Unit Improving Neuromuscular Weakness and Physical Function

Dale M. Needham, MD, PhD

CASE PRESENTATION
DR NEEDHAM: Mr E is a 56-year-old man with severe chronic obstructive pulmonary disease. He was recently admitted to the Johns Hopkins Hospital (Baltimore, Maryland) with acute renal failure. Three days later, he was transferred to the medical intensive care unit with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation. Mr E had a complicated 2-month medical intensive care unit stay that included aspiration, sepsis, and significant weight loss. He was discharged from the medical intensive care unit to an acute rehabilitation facility for ventilator weaning and physical rehabilitation. After approximately 6 weeks in rehabilitation, he was discharged home.

MR E: Thank you for coming today. Can you tell us about your quality of life before hospital admission?

MR E: Well, I enjoyed life thoroughly. I went out to dinner with friends, went grocery shopping, and had a wonderful time.

DR NEEDHAM: In the intensive care unit, patients frequently receive bed rest. What is that like?

MR E: It was unbearable—always being on my back and having the nurses

do everything for me. You lose your dignity. I wanted to get out of bed and do something; otherwise, I was laying there saying “Why me?”
DR NEEDHAM: What did you think when we discussed getting you out of bed while on a ventilator with a breathing tube in your mouth?
MR E: I thought it was wonderful. Anything to get me up and moving, and get me out of bed; anything to get me off my back and on my feet—that is what I really wanted.
DR NEEDHAM: How did it feel to be awake, with the breathing tube in your mouth, on a ventilator, and walking laps around the medical intensive care unit?
MR E: It was wonderful. It was nice to get up and walk around. It was not uncomfortable. I enjoyed it. I think it had a very positive effect on me.
DR NEEDHAM: What is your quality of life like since being discharged home?
MR E: Wonderful. I am able to walk around my apartment, make my own food, and bathe myself. I can get outdoors when I want to.

JAMA. 2008;300(14):1689-1690

www.jama.com

Author Affiliation: Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, and Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.
Corresponding Author: Dale M. Needham, MD, PhD, Johns Hopkins University, 930 E Monument St, 16th Floor, Baltimore, MD 21205 (dale.needham@jhmi.edu).
Grand Rounds at the Johns Hopkins Hospital Section Editors: Charles Warner, MD, Stephen D. Simon, MD, the Johns Hopkins Hospital, Roy C. Zengler, MD, the Johns Hopkins Bayview Medical Center and the Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland; David S. Cooper, MD, Contributing Editor, JAMA.

CME available online at
www.jamaarchivescme.com
and questions on p 1709.

©2008 American Medical Association. All rights reserved.

(Reprinted) JAMA, October 8, 2008—Vol 300, No 14 1685

Bed res syndrome = синдром постельного режима; иммобилизационный синдром

Лечение

- Физиолечение
 - Кинезиотерапия
 - Миостимуляция
- Медикаментозное лечения
 - Нет доказанного
 - Применяются традиционные препараты для лечения полиневропатии и миопатии
- Протокол отлучения от ИВЛ

Физиолечение

Intensive Care Med (2008) 34:1188–1199
DOI 10.1007/s00134-008-1026-7

ESICM STATEMENT

R. Gosselink
J. Bott
M. Johnson
E. Dean
S. Nava
M. Norrenberg
B. Schönhofer
K. Stiller
H. van de Leur
J. L. Vincent

Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients

clinical trials support the need to identify guidelines for physiotherapy assessments, in particular to identify patient characteristics that enable treatments to be prescribed and modified on an individual basis. There is a need to standardize pathways for clinical decision-making and education, to define the professional profile of physiotherapists, and increase the awareness of the benefits of prevention and treatment of immobility and deconditioning for critically ill adult patients.

Introduction

Critical illness can last from hours to months, depending on the underlying pathophysiology and response to treatment. It carries high morbidity and mortality rates, and the asso-

tion performed in ICUs is often inadequate [20] and, as a rule, is better organized in weaning centers [66, 73].

Physiotherapy in the management of patients with critical illness

Physiotherapists are involved in the management of patients with acute, subacute and chronic respiratory conditions and in the prevention and treatment of the sequelae of immobility and recumbency [47, 77]. Their role varies across units, hospitals, and countries [77], with respect to patient referral, roles, treatment goals and selection of interventions [47, 77]. Due to a lack of substantive evidence, an earlier review could not draw firm conclusions on the effectiveness of physiotherapy for critically ill

Кинезиотерапия

Традиционная



Роботизированная



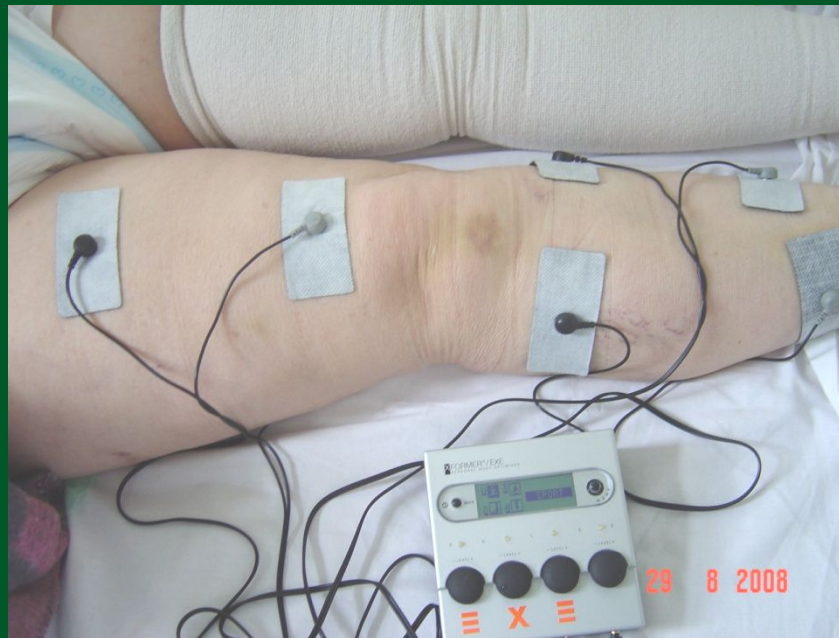
Миостимуляция

Use of Neuromuscular Electrostimulation (NMES) for Treatment or Prevention of ICU-Associated Weakness

This study is currently recruiting participants.

Verified by Johns Hopkins University, July 2008

Sponsored by:	Johns Hopkins University
Information provided by:	Johns Hopkins University
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00709124



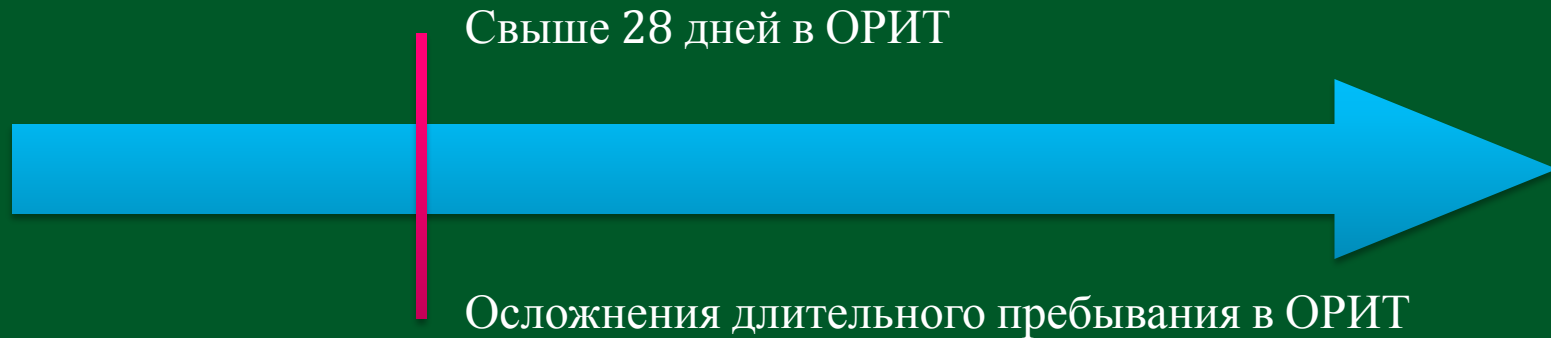
Затрудненное отлучение от условий ИВЛ

- Исключение пульмональных и кардиальных причин:
 - Рентгенография органов грудной клетки
 - Кардиограмма
- Рутинные лабораторные тесты
 - Общий анализ крови
 - Биохимия крови + КФК
 - Газовый состав крови

Мультидисциплинарный подход



Хронический критически больной



1. Нервно-мышечные нарушения
2. Эндокринологические нарушения
3. Иммунологические нарушения
4. Нарушения свертывания крови
5. Нарушения гемопоэза
6.

Нарушение электровозбудимости при критическом состоянии

ЦНС

Сердечная мышца

Нарушение
электровозбудимости

Периферические
нервы

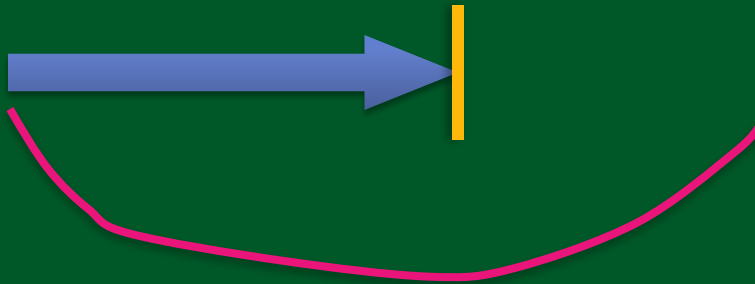
Мышцы

Нерешенные вопросы

- Нет единого термина
- Нет общепризнанных критериев диагноза
- Нет доказанного лечения
- Недостаточно изучена динамика ПМКС
- Недостаточно изучен функциональный исход

Новое практическое значение

- ПМКС как маркер тяжести состояния



- ПМКС как суррогатный исход новых методов лечения критического состояния

Ключевые моменты

- Встречается у 46% (95% ДИ 43%-49%) больных в ОАР
- Начинается в первые 72 часа от критического состояния
- Проявляется симметричным вялым тетрапарезом
- Профилактика: ранняя активизация
- Избегать: миорелаксантов, кортикостероидов, принудительной ИВЛ
- Доказанного лечения нет
- Причина инвалидизации у 28% больных после критического состояния

Спасибо за внимание !