

VILNIAUS UNIVERSITETAS

IEVA SEREIKĖ

ILGAI INTENSYVIOSIOS TERAPIJOS SKYRIUJE GYDYTŲ LIGONIŲ  
KRITINIŲ BŪKLIŲ NEURORAUMENINIS PAŽEIDIMAS

Daktaro disertacija  
Biomedicinos mokslai, medicina (06B)

Vilnius

2017

Disertacija rengta 2013–2017 m. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centre.

Mokslinis vadovas – prof. dr. Dalius Jatužis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Mokslinis konsultantas – prof. dr. Michel R. Magistris (Ženevos universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

## PADEKOS

Esu dėkinga savo moksliniam vadovui, Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos vadovui prof. dr. Daliui Jatužiui – už vertingus pasiūlymus, pastabas, už palaikymą ir paskatinimą, už pagalbą moksliniame ir kasdieniniame darbe.

Dėkoju Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Nervų ligų skyriaus vedėjai, savo Mokytojai, dr. Aušrai Klimašauskienei – už tai, kad išmokė ir toliau moko būti geresne gydytoja. Kartu dėkoju Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų I reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriaus gydytojui dr. Andriui Klimašauskui, be kurio šio tyrimo nebūtų, vertinu svarų indėlį tiriant pacientus ir interpretuojant rezultatus.

Esu dėkinga savo mokslinio darbo recenzentams.

Dėkoju Išsėtinės sklerozės kabineto gydytojoms doc. dr. Rasai Kizlaitienei, Justinai Liutkienei, dr. Natašai Giedraitienei ir Loretai Leščinskienei – už visuomet teigiamą motyvaciją.

Dėkoju Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Neurologijos centro Neurofiziologinių tyrimų kabineto kolektyvui – gydytojams Ingai Maculevičienei ir dr. Arūnui Vaitkevičiui, slaugytojoms Dianai Liseckajai ir Virginijai Milkevičienei – už sklandų komandinį darbą.

Dėkinga visam Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Neurologijos centro kolektyvui, ypač centro vadovui prof. dr. Gintarui Kaubriui, bei visų skyrių personalui, sudariusiam sąlygas tirti pacientus.

Ypatingai dėkoju savo vyrui Simonui – už palaikymą ir supratimą. Savo vaikams Juozui ir Kotrynai – už tai, kad yra. Dėkoju Mamai Danguolei Survilaitei, sesei Aušrai Mikulskienei ir jos dukrai Onei – už kantrybę. Dėkoju uošviams Vidai ir Vilimui Sereikoms – už laiką, praleistą su vaikais, kuomet galėjau skaityti ir rašyti. Dėkoju draugams ir artimiesiems.

Visada prisimenu šviesaus atminimo profesorių Valmantą Budrį ir Tėvą Edgarą Runkauską.

## TURINYS

SANTRUMPOS.....	5
1. ĮVADAS.....	6
2. GINAMIEJI TEIGINIAI, DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI .....	8
2.1. Gynamieji teiginiai .....	8
2.2. Darbo tikslas .....	8
2.3. Darbo uždaviniai.....	9
2.4. Mokslinis darbo naujumas.....	9
2.5. Darbo originalumas ir praktinė reikšmė .....	10
3. LITERATŪROS APŽVALGA.....	11
3.1. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo paplitimas ir rizikos veiksniai.....	12
3.2. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo patogenezė .....	20
3.3. Klinikiniai kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo požymiai .....	23
3.4. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo diagnostika.....	26
3.5. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo gydymas ir profilaktika. ....	35
3.6. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo išeitys .....	38
4. DARBO METODAI .....	44
4.1. Tiriamųjų atranka, įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijai.....	44
4.2. Tyrimo metodai .....	45
4.3. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo diagnozė ir tiriamųjų grupių sudarymas .....	53
4.4. Statistinė duomenų analizė .....	56
5. TYRIMŲ REZULTATAI .....	58
5.1. Bendra tiriamųjų charakteristika .....	58
5.2. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo diagnozė.....	59
5.3. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo simptomai ir požymiai ..	60
5.4. Elektrofiziologiniai kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo požymiai .....	67
5.5. Klinikinio ir elektrofiziologinio tyrimo vertė diagnozuojant kritinių būklių neuroraumeninį pažeidimą .....	78
5.6. Veiksniai, susiję su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu .....	79
5.7. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo išeitys .....	83
5.8. Pakartotinis ištyrimas .....	84
6. REZULTATŲ APTARIMAS .....	96
7. IŠVADOS.....	109
8. PRAKTINIAI PASIŪLYMAI .....	109
9. LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	111
10. DISERTACIJOS TEMA PASKELBTI DARBAI, KONFERENCIJŲ PRANEŠIMAI, STRAIPSNIAI KITOMIS TEMOMIS, TEZĖS.....	126

## SANTRUMPOS

AKS	Alkūnės kanalo sindromas
APACHE II	Antroji ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo sistema
ARDS	Ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas
ATB	Aštri teigiama banga
AUC	Plotas po kreive
DL	Distalinis latentinis periodas
DODS	Dauginis organų funkcijų sutrikimo sindromas
DPV	Dirbtinė plaučių ventiliacija
EMG	Elektromiografija
ENG	Elektroneurografija
ENMG	Elektroneuromiografija
IIT	Intensyvi insulino terapija
ITS	Intensyviosios terapijos skyrius
JNVP	Jutiminio nervo veikimo potencialas
KBM	Kritinių būklių miopatija
KBNRP	Kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas
KBP	Kritinių būklių polineuropatija
KK	Kreatinkinazė
KKS	Kortikosteroidai
MVVP	Motorinio vieneto veikimo potencialas
NLG	Nervinio impulso laidumo greitis
NRES	Neuroraumeninė elektrinė stimuliacija
NRJ	Neuroraumeninė jungtis
PI	Pasiklovimo intervalas
RKS	Riešo kanalo sindromas
SAPS 3	Trečioji supaprastinta ūminių fiziologinių sutrikimų skalė
SN	Standartinis nuokrypis
SOFA	Nuolatinio organų nepakankamumo vertinimo sistema
SRVP	Suminis raumens veikimo potencialas
SUAS	Sisteminio uždegiminio atsako sindromas
TRS	Tiesioginė raumens stimuliacija

## 1. ĮVADAS

Kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas (KBNRP) yra dažniausia raumenų silpnumo, pasireiškiančio intensyviosios terapijos skyriuje (ITS) priežastis [1-7]. Neuroraumeninės komplikacijos esant kritinėms būklėms gali pasireikšti kaip kritinių būklių polineuropatija (KBP) arba kritinių būklių miopatija (KBM) [2]. Terminu „kritinė būklė“ ITS apibūdinami pacientai, kuriems pasireiškė sepsis ir dauginis organų funkcijų sutrikimo sindromas (DODS), tačiau dabar šis žodžių junginys nebevertojamas, nes nepakankamai apibrėžtas [8].

Pirmą kartą kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas aprašytas 1984 m. Ch. Boltonas ir kolegos nuo 1977 iki 1981 m. stebėjo 5 pacientus, kuriems gydant ITS pasireiškė galūnių silpnumas, jiems buvo sudėtinga nutraukti dirbtinę plaučių ventiliaciją (DPV). Nors susirgimai, kuriems gydyti reikėjo intensyviosios terapijos, buvo skirtingi, visiems 5 pacientams netrukus pasireiškė kvėpavimo nepakankamumo sindromas, sepsis ir DODS. Kliniškai tiriant pacientus stebėtas galūnių proksimalinių ir distalinių raumenų silpnumas, jų tonuso sumažėjimas, sausgyslių refleksų išnykimas bei jutimų sutrikimas. Atliktus elektroneuromiografiją (ENMG), nustatytas motorinių ir jutiminių aksonų bei raumenų pažeidimas. Trims pacientams histologiniais tyrimais patvirtinta vidutinio sunkumo ar sunki pirminė aksoninė motorinių ir sensorinių skaidulų polineuropatija su ryškiausiais pokyčiais distalinėse srityse. Taip pat stebėta raumenų skaidulų degeneracija tiek dėl denervacijos, tiek dėl pirminio raumenų pažeidimo. Tikėtinos polineuropatijos priežastys (pvz., Guillain-Barre sindromas, cukrinis diabetas, vitaminų stoka, toksinai ir kt.) buvo atmestos, ir jau tuomet nervų pažeidimas susietas su sepsiu. Taigi, Ch. Boltonas pirmą kartą pavartojo terminą „kritinių būklių polineuropatija“ [9]. Vėliau buvo atliktas perspektyvinis tyrimas bei iškelta hipotezė, kad galima šios problemos priežastis yra su sepsiu susijęs periferinių nervų mikrocirkuliacijos sutrikimas [10].

Paskutiniame praeito amžiaus dešimtmetyje pasirodė daug publikacijų apie ITS pasireiškusią miopatiją, dažniausiai sietą su gydymu kortikosteroidais (KKS) ar vaistais, trikdančiais impulso perdavimą neuroraumenine jungtimi (NRJ) [8, 11-14]. Miopatija, pasireiškianti sunkios būklės pacientams, įvardijama kaip ūminė kvadripleginė miopatija, ūminė nekrotizuojanti miopatija, pasireiškianti intensyvios terapijos skyriuje, stambių filamentų miopatija, ūminė kortikosteroidų sukelta miopatija, ūminė hidrokortizono sukelta miopatija, ūminė miopatija, susijusi su sunkia astma, ūminė su kortikosteroidais ir pankuroniumu susijusi miopatija [15]. Visi šie pavadinimai atspindi vieną sindromą, kuris gali būti vadinamas kritinių būklių miopatija.

Daugėja duomenų, kad polineuropatija ir miopatija esant kritinėms būklėms pasireiškia kartu [2, 16, 17]. Klinikiniais ir histologiniais metodais nustatyta, kad nervai ir raumenys gali būti pažeidžiami vienu metu – tuo pačiu metu nustatomas ir sumažėjęs raumens jaudrumas, atspindintis miopatiją, ir aksoninė motorinė bei sensorinė neuropatija [18]. Atskirti polineuropatiją nuo miopatijos ITS sudėtinga dėl kelių priežasčių. Klinikinis neurologinis ištyrimas gali būti neinformatyvus: paciento apklausti neįmanoma, tiriant neurologiškai jutimų sutrikimai nevertinami, o raumenų jėgos įvertinimas netikslus. ENMG tyrimas nėra plačiai prieinamas ITS, jo rezultatai priklauso nuo atlikimo laiko (atliekant tyrimą per anksti, pakitimų gali dar nebūti), gretutinių ligų (jau anksčiau buvęs nervų ar raumenų pažeidimas dėl cukrinio diabeto, alkoholizmo ir pan.). Šis tyrimas užima daug laiko, subtiliems pakitimams gali prireikti specialių įgūdžių reikalaujančių metodų (pvz., KBM tiksliau nustatoma atliekant tiesioginę raumens stimuliaciją, o tai nėra įprastinis metodas, todėl kol kas taikomas tik moksliniuose tyrimuose). Raumens ar nervo biopsija, įtariant KBM ar KBP, atliekama retai, bent jau dėl to, kad tyrimas yra invazinis ir jo rezultatas iš esmės nepakeičia gydymo taktikos.

Taigi, nesant galimybių atskirti miopatijos ir polineuropatijos, tokie terminai kaip KBNRP (kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas), CRIMYNE (kritinių būklių miopatija ir (ar) neuropatija, angl. *CRITICAL Illness*

*Myopathy and/or Neuropathy*) ar KBNM (kritinių būklių neuromiopatija) yra visiškai tinkami [19].

Nuo pirmųjų aprašymų susidomėjimas ITS įgytu silpnumu reikšmingai išaugo [20]. Tam įtakos neabejotinai turėjo intensyviosios terapijos ir medicinos pasiekimai, leidžiantys išgyventi sunkiausios būklės pacientams. Per 30 metų atlikta nemažai tiek perspektyvinių, tiek retrospektyvinių tyrimų, leidusių geriau suprasti per kritines būkles pasireiškiantį nervų ir raumenų pažeidimą. Šiuo metu dar nėra nustatytas tikslus šios problemos dažnis, nežinomi rizikos ir patofiziologiniai veiksniai, nėra pakankamai duomenų apie ligos pasireiškimą, profilaktiką, gydymą ir išėtis.

## **2. GINAMIEJI TEIGINIAI, DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI**

### **2.1. Ginamieji teiginiai**

1. Kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas yra dažna sunkios būklės ir ilgo gydymo intensyviosios terapijos skyriuje komplikacija.
2. Kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas pasireiškia kaip sensomotorinė aksoninė polineuropatija su kartu esančia miopatija arba be jos.
3. Ilgas gydymas intensyviosios terapijos skyriuje yra kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo rizikos veiksnys.
4. Neurologinių ir elektrofiziologinių kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo požymių nustatoma praėjus 6 mėnesiams po išvykimo iš intensyviosios terapijos skyriaus.

### **2.2. Darbo tikslas**

Nustatyti kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo dažnį pacientams, ilgai gydytiems intensyviosios terapijos skyriuje, įvertinti šio pažeidimo klinikinius bei elektrofiziologinius požymius, nustatyti simptomų dinamiką bei veiksnius, susijusius su nepalankia išėtimi, praėjus 6 mėnesiams po išvykimo iš intensyviosios terapijos skyriaus.



### **2.3. Darbo uždaviniai**

1. Nustatyti kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo dažnį pacientams, ilgai gydytiems intensyviosios terapijos skyriuje.
2. Nustatyti klinikinius ir elektrofiziologinius kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo požymius.
3. Nustatyti rizikos veiksnius, susijusius su kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo išsivystymu po ilgo gydymo intensyviosios terapijos skyriuje.
4. Įvertinti kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo klinikinių ir elektrofiziologinių pokyčių dinamiką po 6 mėnesių išvykus iš intensyviosios terapijos skyriaus.
5. Įvertinti veiksnius, susijusius su nepalankia ilgalaikė kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo išėjimu.

### **2.4. Mokslinis darbo naujumas**

Mūsų darbe kompleksiskai ištirti pacientai, ilgai gydyti intensyviosios terapijos skyriuje – įvertinti skundai, neurologinė būklė bei atliktas išsamus neurofiziologinis ištyrimas. Remiantis šiuolaikiniais diagnostiniais kriterijais patvirtintas su kritine būkle susijęs neuroraumeninis pažeidimas bei stebėta jo dinamika – pacientai pakartotinai tirti praėjus 6 mėnesiams po išvykimo iš ITS. Tyrimo metodais identifikavome jautriausius ir tiksliausius klinikinio bei elektrofiziologinio tyrimo rodiklius, leidžiančius įtarti neuroraumeninį pažeidimą. Per tyrimą ištirta daugiau nei 100 pacientų.

Lietuvoje ir pasaulyje nėra atlikta perspektyvinių tyrimų, analizuojančių pacientų po ilgo gydymo intensyviosios terapijos skyriuje neuroraumeninius simptomus ir elektrofiziologinius pokyčius bei jų dinamiką. Taip pat nėra atlikta tyrimų apie ilgalaikio gydymo ITS reikšmę nervų ir raumenų pažeidimo atokioms išėjimams. Tikimės, kad mūsų tyrimo rezultatai papildys jau atliktų tyrimų duomenis, susijusius su KBNRP klinikiniais ir neurofiziologiniais simptomais, padės laiku ir tiksliai diagnozuoti šią būklę

pacientams, ilgai gydytiems ITS, bei ateityje leis skirti tinkamiausias gydymo bei profilaktikos priemones.

## **2.5. Darbo originalumas ir praktinė reikšmė**

Remdamiesi tyrimo rezultatais, nustatėme, kad kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas yra dažna ilgo gydymo intensyviosios terapijos skyriuje komplikacija. Nustačius neuroraumeninį silpnumą galima prognozuoti gydymo intensyviosios terapijos skyriuje trukmę, ilgalaikes išėtis bei rekomenduoti tinkamiausią gydymą, kad kuo geriau atsikurtų įvairios funkcijos.

Pacientus vertinome atsižvelgdami į perspektyvą ir išanalizavome veiksnius, susijusius su kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo pasireiškimu bei nepalankia jo išėtimi.

Įvertinome kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo dažnį po ilgo gydymo ITS, taip pat apibendrinome šio sutrikimo klinikinius bei elektrofiziologinius požymius. Identifikavome jautriausius ir specifiskiausius klinikinius bei elektrofiziologinius žymenis, leisiančius anksti įtarti neuroraumeninį pažeidimą. Įrodėme, kad ilgas gydymas yra susijęs su KBNRP bei kad sveikimas po šio susirgimo yra ilgalaikis procesas.

### 3. LITERATŪROS APŽVALGA

Neabejotinai, gydymas ITS tampa vis labiau prieinamas visų išsivysčiusių valstybių gyventojams. Svarbiausias gydymo ITS tikslas yra išgelbėti asmens gyvybę. Daug metų pagrindinis gydymo ITS veiksmingumo kriterijus buvo pacientų mirštamumas. Tačiau daugėja duomenų apie pacientų, gydytų ITS, psichikos ir fizinius sutrikimus išvykus iš ligoninės. Pacientams, išgyvenusiems kritinę ligą, nustatomi įvairūs psichologiniai sutrikimai: nerimas, depresija, potrauminio streso sindromas, nuotaikos ar kognityviniai sutrikimai [21]. Kartu su šiais simptomais aptinkama ir fizinių negalavimų – nuovargis, miego sutrikimai, plaukų slinkimas, odos bėrimai, pusiausvyros ir eisenos sutrikimai [22], o polineuropatija ir raumenų jėgos sumažėjimas gali būti vienas dažniausių sutrikimų po gydymo ITS [23].

Gerėjant medicinos paslaugų prieinamumui ir jų kokybei, didėja pacientų, ilgai gydomų ITS, dalis [24]. Laikas, kuriam praėjus, vertinama, kad pacientas gydomas ilgiau nei įprasta, priklauso nuo ligoninės tipo (universitetinė ar rajono), pacientų grupės (amžius, gretutiniai susirgimai ir kt.), įprastos gydymo taktikos ir apskaičiuojamas atsižvelgiant į vidutinę gydymo ITS trukmę. Todėl ilgalaikio gydymo ITS gydymo trukmė svyruoja nuo 72 val. [25] iki 14 ar net 28 parų [26, 27].

Nustatyta, kad ilga gydymo ITS trukmė siejama su didesniu pacientų mirštamumu ITS ir ligoninėje [28]. Taip pat ilgalaikis gydymas ITS turi neigiamos įtakos su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei [29]. Ligos padarinius gali sukelti pati liga, organų pažeidimas, išsivystęs iki gydymo ITS ar gydymo ITS metu, taip pat užsitęsęs organų funkcijas palaikantis gydymas. Neretai pacientui visam laikui lieka lengvesnių ar sunkesnių liekamųjų reiškinių.

Kadangi ilgas gydymas ITS gali būti vienas KBNRP rizikos veiksnių [30-33], nusprendėme nagrinėti periferinių nervų ir (ar) raumenų pažeidimą tų pacientų, kurie ilgai gydyti ITS.

### **3.1. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo paplitimas ir rizikos veiksniai**

Tikslus KBP ir (ar) KBM paplitimas nėra žinomas dėl skirtingų tirtų asmenų populiacijų, įvairių tiriamosios populiacijos rizikos veiksnių, taikytų diagnostikos kriterijų ir ištyrimo laiko bei metodikos [34, 35].

Vienuose tyrimuose vertintas neuroraumeninio pažeidimo paplitimas asmenims, turintiems tokio pažeidimo rizikos veiksnių. Kituose tyrimuose tirti visi ITS gydyti pacientai, tačiau vertintos skirtingos populiacijos (sergantys tam tikromis ligomis, gydyti ilgą laiką, asmenys, kuriems ilgą laiką taikyta dirbtinė plaučių ventiliacija, ir pan.). KBNRP paplitimui vertinti taip pat svarbus pasirinktas diagnostikos metodas. Neurologinis ištyrimas yra mažiau jautrus nei ENMG tyrimas [20, 34], taigi, vien tik vertinant klinikinę būklę ar skundus, daug polineuropatijos ar miopatijos atvejų lieka nediagnozuota. Kita vertus per ENMG tyrimą gali būti nustatomas kliniškai nereikšmingas pažeidimas. Svarbu ir tai, kada tiriama periferinė nervų sistema, kadangi, laikui bėgant, pažeidimo požymiai blanksta arba keičiasi [34].

Didėjantis ITS įgyto raumenų silpnumo dažnis gali būti siejamas tiek su didėjančiu gydytojų informuotumu apie šią patologiją, tiek su gerėjančiu pacientų su užsitęsusiu įvairių organų funkcijų nepakankamumu išgyvenamumu [36].

Pirmasis perspektyvinis KBP tyrimas atliktas 1991 m. Iš 43 pacientų su sepsiu ir DODS, gydytų ITS 5 paras ir ilgiau, remdamiesi ENMG kriterijais, N. Witt'as ir kt. KBP nustatė 70 % pacientų, tačiau tik 35 % (15 iš 43) aptiko klinikinių polineuropatijos požymių [33]. Šių pacientų blogesni nervų funkcijos rodikliai buvo reikšmingai susiję su ilgesne gydymo ITS trukme, didesniu invazinių procedūrų skaičiumi, hiperglikemija ir hipoalbuminemija.

Vėliau atlikta daug perspektyvinių bei retrospektyvinių klinikinių tyrimų, kuriuose nagrinėjamas KBP bei KBM dažnis įvairiose populiacijose. Nustatyta, kad KBNRP dažnis gali svyruoti nuo 11 % (pažeidimas nustatytas 51 iš 474 pacientų, gydytų ITS) [37] iki 100 % (visiems 9 pacientams su

sepsiniu šoku nustatyta elektrofiziologinių neuroraumeninio pažeidimo požymių) [38].

Analizuojant publikacijas, kuriose nagrinėjami pacientai, ilgai gydyti ITS, galima stebėti didesnę KBNRP dažnį. Pacientams, kurie gydyti ITS 10 parų ir ilgiau, neuroraumeninio pažeidimo požymiai nustatyti 44 asmenims iš 185 (24 %). Nepriklausomi KBNRP išsivystymo rizikos veiksniai buvo ligos sunkumas, antibiotikų aminoglikozidų skyrimas ir hiperglikemija [37]. B. de Jonghe ir kolegų tyrime pacientams, kurie atgavo sąmonę po bent 7 paras taikytos DPV, klinikiniai ITS įgyto silpnumo požymiai nustatyti 25 % atvejų (24 pacientams iš 95 tirtų), visiems jiems elektrofiziologiniais metodais patvirtintas jutiminių ir motorinių aksonų pažeidimas. 10 pacientų atlikta raumens biopsija, visais atvejais kartu su neurogenine raumenų atrofija nustatyti pirminei miopatijai būdingi požymiai. Su ITS įgytu silpnumu statistiškai reikšmingai buvo susiję moteriška lytis, DPV ir organų funkcijos sutrikimo trukmė bei KKS vartojimas (ryšio tarp KKS dozės ir KBNRP nenustatyta) [30]. Pacientams, kuriems bent 4 dienas taikyta DPV, KBNRP nustatyta 33 % atvejų (32 asmenims iš 98 ištirtų). Visais atvejais elektrofiziologiškai diagnozuota polineuropatija [31]. Daugiavariantinėje analizėje nustatyti šie KBNRP rizikos veiksniai: SUAS bei būklės sunkumas (vertinant pagal ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo APACHE sistemą). KBP ir KBM elektrofiziologinių požymių nustatyta 42 % (188 iš 443) asmenų, kurie ITS gydyti 7 dienas ir ilgiau [39]. Šiame tyrime taip pat įrodyta, kad intensyvi insulino terapija (IIT) reikšmingai sumažina KBNRP dažnį. Tai leidžia formuluoti prielaidą, kad hiperglikemija yra neuroraumeninio pažeidimo rizikos veiksnys. Ilgai ITS gydytų pacientų populiacijoje (gydymas ITS 7 dienas ir ilgiau), 43 % (19 iš 44) atvejų nustatyta KBP. Dėl sunkios pacientų būklės klinikiniai periferinio pažeidimo požymiai nevertinti. Šiame tyrime nenustatyta ryšio su ligos sunkumu, sepsiu ar vartotais vaistais [40]. 18 iš 38 pacientų (47 %), kuriems DPV taikyta 7 dienas ir ilgiau, nustatyta KBP [41]. Pacientams, kuriems nustatytas sepsis ar sepsinis šokas, bei buvo būtina DPV 7 dienas ir ilgiau, remiantis vien tik elektrofiziologiniais rodikliais, KBP

nustatyta 34 iš 64 (53,1 %) [42]. Pacientams su sepsiu ir DODS, kuriems DPV taikyta 10 dienų ir ilgiau, KBP diagnozuota 46 iš 73 (63 %). Daugiavariantinėje analizėje nustatyti šie KBP rizikos veiksniai: serumo hiperosmoliariškumas, parenterinis maitinimas, vaistai, trikdantys impulso plitimą NRJ, neurologinės būklės blogėjimas ir pakaitinė inkstų terapija [43]

Miopatijos paplitimo dažnis svyruoja nuo 0,09 % (39 atvejai iš 44 000 per 5 metus hospitalizuotų pacientų) [34] iki 70 %, tiriant ilgai ITS gydytus pacientus [40]. Pirmasis perspektyvinis KBM tyrimas atliktas 1992 m. – vertinti 25 ITS gydyti pacientai su astmine būkle. Klinikinių KBM požymių nustatyta 35 % pacientų (9 iš 25), padidėjęs kreatinkinazės (KK) kiekis aptiktas 76 % atvejų [44]. Visi pacientai buvo gydyti KKS, 23 kartu vartojo vaistus, trikdančius impulso plitimui NRJ. Per tyrimą buvo nustatyta reikšminga nedidelė koreliacija tarp vekuroniumo dozės ir miopatijos išsivystymo. Tyrime [45], kuriame vertinta 30 ITS gydytų pacientų, kuriems bent 7 dienas taikyta DPV bei pasireiškė vidutinis ar sunkus neuroraumeninis silpnumas, atlikus išsamius elektrofiziologinius tyrimus (įskaitant ir tiesioginę raumens stimuliaciją), 25 iš 30 (83 %) nustatyta miopatija, 16 (53 %) rasta polineuropatijos požymių.

Galiausiai sisteminėje 29 straipsnių apžvalgoje apskaičiuotas KBNRP dažnis siekė 46 % (655 pacientai iš 1421) (95 % pasiklivimo intervalas (PI) 43–46). Dažniausiai nurodyta bendra KBNRP diagnozė (78 %), KBP nustatyta 7,8 % atvejų, KBM 7,5 %, 6,7 % - KBP ir KBM kombinacija. Visuose nagrinėtuose tyrimuose įtraukimo kriterijus buvo pacientai su sepsiu, DODS ar ilgalaike DPV [46]. Patvirtintas ryšys tarp KBNRP ir hiperglikemijos, nors ryšys su kitais gerai žinomais rizikos veiksniais (KKS ar vaistais, trikdančiais impulso plitimą NRJ) neįrodytas.

Nagrinėjant atliktus tyrimus, akivaizdu, kad neuroraumeninis silpnumas ITS gydomiems pacientams yra dažnas. Kliniškai reikšmingas silpnumas nustatomas bent ketvirtadaliui pacientų, elektrofiziologiniai pokyčiai dar dažnesni. Jeigu neatliekamas ENMG tyrimas, KBNRP nustatomas bent trečdaliui tirtų pacientų. Įvertinus neurofiziologinio tyrimo rezultatus, ši

būklė gali būti nustatoma dažniau. Lyginant su polineuropatija, miopatią diagnozuoti sudėtingiau – tam reikia atlikti raumens biopsiją ir sudėtingus bei pažangius elektrofiziologinius tyrimus.

Šiuo metu nustatyta nemažai rizikos veiksnių, susijusių su KBP ir KBM (1 lentelė). Dažniausiai literatūroje minimi būklės sunkumas ir DODS [17, 30-32, 34, 37, 38, 41, 47-53,]. Dažniausia DODS priežastis yra sunkus sepsis ar sepsinis šokas, taip pat kitos kritinės būklės, pvz., ūminis pankreatitas, daugybiniai sužalojimai ar širdies sustojimas [36]. Glaudus DODS ir KBNRP ryšys leidžia galvoti, kad periferinės nervų ir raumenų sistemos pažeidimas yra vienas iš organų funkcijos nepakankamumo išraiškų. Tačiau J. H. Coakley’us ir kolegos nustatė neurofiziologinių ir histologinių nervo ir (ar) raumens pažeidimo požymių net ir nesant diagnostinių sepsio bei DODS kriterijų (20 % pacientų neuroraumeninis pažeidimas pasireiškė esant tik vieno organo funkcijos sutrikimui) [40].

**1 lentelė.** Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo rizikos veiksniai.

Dažniausi	Būklės sunkumas [17, 30-32, 37, 47-51]; Sepsis [31, 33, 54]; SUAS [33, 55]; DODS [34, 38, 41, 38, 52, 53], organų funkcijų sutrikimo trukmė [30]; Ūminis kvėpavimo nepakankamumo sindromas [47, 56, 57]; Ilgalaikis gydymas ITS [30-33]; Imobilizacija [17, 34, 36, 53]; Hiperglikemija [17, 30, 33, 37, 39, 46, 47, 58]; Įvairių antibiotikų skyrimas, įskaitant aminoglikozidus ir klindamiciną [8, 37, 42, 51, 58, 59]; Gydymas kortikosteroidais [16, 30, 60, 61].
Retesni	Užsitęsusi neuroraumeninės jungties blokada [43, 58]; Dažnos invazinės procedūros [33]; Inkstų funkcijos nepakankamumas [37, 43, 58]; Centrinės nervų sistemos veiklos sutrikimas [43]; Sunki astma [34, 53]; Mitybos nepakankamumas [34, 53], parenterinis maitinimas [43], mažas albumino kiekis serume [33]; Moteriška lytis [30, 34, 53]; Vazopresoriai ir katecholaminai [59]; Dislipidemija [58]; Jonų sutrikimai [34, 53, 54], hiperosmoliariškumas [43], metabolinė acidozė [58].

Paaiškinimai. DODS, dauginis organų funkcijų sutrikimo sindromas. ITS, intensyvosios terapijos skyrius. SUAS, sisteminio uždegiminio atsako sindromas.

Kitas galimas rizikos veiksnys raumenų silpnumui išsivystyti ITS yra užsitęsusi imobilizacija [17, 34, 36, 53]. Raumenų atrofija prasideda per

kelias valandas nuo lovos režimo ar gilaus slopinimo pradžios, o sveiki asmenys gali netekti didelės raumenų masės dalies ir jėgos per 10 lovos režimo dienų. Žinoma, kad gulimas režimas suaugusiajam žmogui raumenų jėgą sumažina 1 % per parą. Ir nors vien tik imobilizacija negali paaiškinti sunkios tetraparezės ar tetraplegijos, ankstyva fizinė terapija gali būti vienas iš KBNRP prevencijos metodų [36].

Tyrimuose įrodytas KBNRP ir hiperglikemijos ryšys [17, 30, 33, 37, 39, 47, 58]. Tai patvirtina ir sisteminė KBNRP bei jo rizikos veiksnių apžvalga [46]. Nustatyta, kad griežta gliukozės kontrolė sumažina mirštamumą ir KBNRP dažnį tarp kritinių būklių pacientų [59]. Lietuvoje ir pasaulyje jau daug metų taikoma intensyvi insulino terapija, dėl to tikėtina, kad reali hiperglikemijos įtaka KBNRP išsivystymui šiuo metu mažiau reikšminga [62].

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

Kortikosteroidų reikšmė lieka prieštaringa. Kai kuriuose tyrimuose nurodomas KBNRP ir KKS ryšys [16, 30, 60, 61]. B. de Jonghe'as nustatė, kad pacientams, kuriems skiriama kortikosteroidų, galimybė įgyti KBNRP padidėja 5 kartus (galimybių santykis 5,3; 95 % PI 1,9–14,6;  $p = 0,001$ ) [30]. Kituose tyrimuose KKS skyrimas nebuvo susijęs su KBNRP [37, 48]. G. Hermansas ir kt. įrodė, kad kortikosteroidai gali apsaugoti nuo ITS įgyto silpnumo, jei juos skiriant palaikoma tinkama gliukozės koncentracija kraujyje [39]. J. H. Coakley'aus ir kolegų tyrime 25 % (11 asmenų iš 44) tiriamųjų vartojo KKS, tačiau ryšio tarp vaistų ir neuroraumeninio pažeidimo nenustatyta [40]. Kol kas nežinoma, ar KKS poveikis nuo uždegimo naudingas kritinėmis ligomis sergančių asmenų raumenims ir nervams.

Vaistai, trikdančys impulso perdavimą NRJ, skiriami kartu su KKS, yra susiję su raumenų silpnumu [43, 58, 63]. Šie preparatai gali kauptis organizme ir sukelti ilgalaikę NRJ blokadą, jie taip pat gali tiesiogiai toksiškai veikti raumenis bei padidinti jų jautrumą neigiamam KKS poveikiui [36]. Tačiau tik J. Garnacho-Montero įrodė kad vaistai, trikdančys impulso



perdavimą NRJ, yra reikšmingai susiję su KBNRP (galimybių santykis 16,32; PI 1,34–199;  $p = 0,0008$ ) [43]. Dauguma vaistų, trikdančių impulso perdavimą NRJ, metabolizuojami kepenyse ir pašalinami pro inkstus, todėl užsitęsusi NRJ blokada gali pasireikšti esant inkstų funkcijos sutrikimui [32]. Taip pat dabar šių vaistų reikšmė mažiau tikėtina, nes gydymui skiriami naujesni vaistai, nesikaupiantys jungtyje. Tačiau J. H. Coakley'us ir kolegos įrodė, kad neurofiziologinių pokyčių gali atsirasti pacientams, kuriems niekada nebuvo skirta vaistų, trikdančių impulso perdavimą NRJ, ir net ypač didelės šių vaistų dozės nebūtinai lydi neurofiziologiniai pokyčiai [40]. Tyrėjai kelia hipotezę, kad šių vaistų skyrimas atspindi sunkią paciento būklę, o ne pats vaistas sukelia neurofiziologinių pokyčių. U. Zifko taip pat nenustatė ryšio tarp vaistų, trikdančių impulso perdavimą NRJ, kortikosteroidų ir KBP ar KBM [64].

Neretai, ypač ankstesniuose tyrimuose, minimas kai kurių antibiotikų, dažniausiai aminoglikozidų klasės, ir KBNRP ryšys [8, 37, 42, 51, 58, 59]. Gerai žinomas aminoglikozidų ir klausos bei pusiausvyros nervo pažeidimo ryšys, tačiau duomenų apie kitų nervų pažeidimą trūksta [37].

B. de Jonghe'as ir kolegos [30] nustatė, kad ITS įgytas silpnumas buvo 4 kartus dažnesnis moterims nei vyrams. Priežastys nėra žinomos, tačiau autoriai spėjo, kad įtakos gali turėti mažesnė moterų raumenų masė. A. Klimašauskas, tyręs 7 paras ir ilgiau ITS gydytus ligonius, ryšio tarp KBNRP ir lyties nenustatė [29].

Taigi, SUAS ir DODS yra svarbiausi KBBRP rizikos veiksniai. Galimi rizikos veiksniai: hiperglikemija, būklė sunkumas, ilgesnis gydymas ITS.

KBNRP dažnis ir rizikos veiksniai bei publikacijos pateikiami 2 lentelėje.

**2 lentelė.** Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo dažnis ir rizikos veiksniai, literatūros apžvalga.

Literatūros šaltinis	Pacientai ir metodai	KBNRP dažnis	Rizikos veiksniai	Komentaras
[16]	100 pacientų po kepenų transplantacijos	*7 % KBM	Būklės sunkumas, pakaitinė inkstų terapija	Visiems skirta KKS ir NRJ blokuojančių vaistų
[37]	474 pacientai Pogrupis: 185 pacientai, gydyti ITS $\geq$ 10 d.	*11 % KBP ir KBM *24 % KBP ir KBM	Ligos sunkumas, aminoglikozidai, hiperglikemija	
[30]	95 pacientai, DPV $\geq$ 7 d.	25 % KBP; 11 % KBM	Moteriška lytis, DPV, organų funkcijos sutrikimo trukmė. KKS	10 pacientų atlikta raumens biopsija, visiems nustatyta miopatija
[51]	61 pacientas su dvių ar daugiau organų nepakankamumu	28 % KBP ir KBM (klinikiniai kriterijai); 57 % KBP ir KBM (ENMG kriterijai); 18 % KBM	SUAS, jo trukmė, DODS sunkumas	11 pacientų atlikta raumens biopsija, visiems nustatyta miopatija
[52]	92 pacientai	30 % KBP ir KBM	DODS	
[31]	98 pacientai, DPV $\geq$ 4 d.	33 % KBP	SUAS bei būklės sunkumas	
[65]	39 pacientai, DPV > 48 val. ir pasireiškė SUAS	* 33 % ITS įgytas silpnumas	SAPS I balai per guldymo į ITS, KKS, sepsio trukmė, NRJ blokuojantys vaistai, norepinefrinas	
[44]	25 pacientai su astmine būkle	* 35 % KBM	NRJ blokuojantys vaistai	Visi pacientai vartojo kortikosteroidus
[66]	26 pacientai su lėtine obstrukcine plaučių liga ir DPV	* 35 % KBM	Ligos sunkumas, sepsis, bendra KKS dozė	
[39]	443 pacientai, gydymas ITS $\geq$ 7 d.	42 % KBP ir KBM	Hiperglikemija	IIT reikšmingai sumažino KBM ir KBP dažnį.
[40]	44 pacientai, gydymas ITS $\geq$ 7 d.	43 % KBP 41 % KBM		24 pacientams atlikta raumens biopsija, 8 nustatyta miopatija
[41]	38 pacientai, DPV $\geq$ 7 d.	47 % KBP	DODS	
[64]	132 pacientai	47 % KBP		Tirti tik pacientai su neuroraumeninio pažeidimo požymiais
[42]	64 pacientai su sepsiu ar sepsiniu šoku, DPV $\geq$ 7 d.	53 % KBP		

[47]	50 pacientų su ARDS	54 % KBP ir KBM (klinikiniai kriterijai); 50 % KBP ir KBM (ENMG kriterijai)	Amžius, hiperglikemija	Įtraukti asmenys su galimu senų periferinių nervų pažeidimu.
[18]	46 pacientai su dvių ar daugiau organų nepakankamumu	57 % KBP ir KBM		
[43]	73 pacientai su sepsiu ir DODS; DPV $\geq$ 10 d.	63 % KBP (ENMG kriterijai)	Parenterinis maitinimas, NRJ blokuojantys vaistai, hiperosmoliariškumas, blogėjanti CNS funkcija, pakaitinė inkstų terapija	
[49]	48 pacientai su sunkiu sepsiu	63 % KBP (ENMG kriterijai)		Pirmasis tyrimas – per 72 val. nuo patekimo į ITS
[48]	53 pacientai, taikyta DPV, būklė pagal SAPS $\geq$ 20 balų	70 % KBNRP		3 % KBP, 43 % KBM, 54 % KBM ir KBP kartu
[33]	43 pacientai su sepsiu ir DODS	70 % KBP	Gydymo ITS trukmė, invazinių procedūrų skaičius, hiperglikemija, hipoalbuminemija	
[38]	9 pacientai su sepsiniu šoku	100 % KBNRP (ENMG kriterijai)		
[46]	1421 pacientas (bendra 29 straipsnių analizė)	46 % KBNRP	Hiperglikemija	Visuose tyrimuose dalyvavo pacientai su sepsiu, DODS ar ilgainiui DPV

Paaiškinimai: ARDS – ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas. CNS – centrinė nervų sistema. D – dienos. DODS – dauginis organų funkcijų sutrikimo sindromas. DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija. ENMG – elektroneuromiografija. IIT – intensyvi insulino terapija. ITS – intensyviosios terapijos skyrius. KKS – kortikosteroidai. KBM – kritinių būklių miopatija. KBNRP – kritinių būklių neuromauninis pažeidimas. KBP – kritinių būklių polineuropatija. NRJ – neuromauninė jungtis. SAPS – ūminių fiziologinių sutrikimų įvertinimo sistema. SUAS – sisteminio uždegiminio atsako sindromas. \* – elektroneuromiografijos tyrimas neatliktas.

### 3.2. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo patogenezė

Tikėtina, kad KBNRP atsiranda dėl daugelio priežasčių [63]. Viena vertus, kadangi KBM ir KBP dažnai pasireiškia kartu, galimi bendri patofiziologiniai mechanizmai, tačiau KBP ir KBM gali būti du atskiri sutrikimai, turintys vieną ar kelis bendrus mediatorius [67, 68].

KBNRP priežastys yra sudėtingos, apimančios tiek funkcinius, tiek struktūrinius nervo ir raumens pokyčius. Išskirtinis KBNRP požymis yra klinikinių bei elektrofiziologinių pokyčių ankstyvas pasireiškimas ir grįžtamumas. J. Khanas ir kt. daugiau nei pusei pacientų per ENMG tyrimą nustatė nervų pažeidimo požymių per 72 valandas nuo kritinės ligos (sunkaus sepsio) pradžios [49]. Nervo ar raumens biopsijoje pokyčių gali nebūti ar randama tik nedidelė raumens skaidulų nekrozė [2]. K. Novakas ir kolegės eksperimentiniame tyrime nustatė natrio kanalų aktyvumo sumažėjimą sepsiu užkrėstų žiurkių užpakalinių šaknelių sensoriniuose aksonuose [69], paaiškinantį grįžtamą aksonų pažeidimą ankstyvoje KBP stadijoje. Šie duomenys rodo, kad nervų ir raumenų pažeidimas bent jau pradžioje yra funkcinis, be negrįžtamų struktūrinių pokyčių, toks pats kaip ir kituose nepakankamai funkcionuojančiuose organuose. Taigi, KBP ir KBM nėra izoliuoti pažeidimai, o tik sudėtinė dauginio organų funkcijų sutrikimo sindromo dalis [2]. Tačiau nežinomas ryšys tarp sumažėjusio aksono jaudrumo ir aksono degeneracijos, ar prislopintas aksono gebėjimas perduoti nervinį impulsą pereina į jo nykimą. Gali būti, kad organizme vyksta du nesusiję procesai: vienas sumažina aksono jaudrumą, kitas sukelia jo degeneraciją. Priešingai, sumažėjęs jaudrumas ir aksono degeneracija gali būti vieno proceso dalis, ir juos skiria tik proceso sunkumas.

Organų funkcijos sutrinka dėl sisteminio kraujagyslių endotelio ir parenchiminių organų ląstelių pažeidimo [70, 71]. Ch. Boltonas ir kolegės išklėlė hipotezę, kad atskirų nervų skaidulų supančio dangalo (endoneuriumo) mikrovaskuliniai pokyčiai yra svarbiausi vystantis periferinių nervų pažeidimui esant kritinei būklei [8]. Sutrikus energijos gamybai neurone, sutrinka struktūrinių baltymų transportas aksonu, skatinama aksono degeneracija,

prasidedanti distalinėse skaidulos dalyse. Energijos apykaitos sutrikimais galima paaiškinti ankstyvus elektrofiziologinius pokyčius. F. Fenzi ir kt. vertino 22 pacientų su KBNRP nervų biopsijos ir imunohistocheminius tyrimus. Tyrėjai nustatė, kad endoneuriumo ir epineuriumo kraujagyslių ląstelėse reikšmingai padidėja E-selektino kiekis. E-selektinas – tai viena iš aktyvių medžiagų, padedančių leukocitams prisitvirtinti prie endotelio ir patekti iš kraujo į tarpląstelinį tarpą ar endoneuriumą, taip sutrikdoma barjerinė endotelio funkcija ir sukiamas audinių pažeidimas. Normaliomis sąlygomis E-selektino kiekis smulkių kraujagyslių endotelyje nėra ekspresuojamas, ekspresija rodo reikšmingą endotelio ląstelių aktyvaciją. E-selektino ekspresiją endotelio ląstelėse skatina prouždegiminiai citokinai, pavyzdžiui, tumoro nekrozės faktorius TNF- $\alpha$  ir interleukinas 1. Vietiškai gaminami citokinai padidina kraujagyslių pralaidumą, ir žalojančios medžiagos patenka į endoneuriumą [72].

Hiperglikemija ir hypoalbuminemija susijusios su blogesne periferinių nervų funkcija. Gliukozės kiekio padidėjimas ir albumino kiekio sumažėjimas dažnai nustatomi esant sepsiui. Hiperglikemija susijusi su rezistentišku insulinui. Eksperimentuose įrodyta, kad hiperglikemija padidina kraujagyslės rezistentiškumą, pablogina periferinio nervo kraujotaką. Tai sukelia endoneuriumo hipoksiją. Hipoksija pažeidžia mitochondrijas ir sutrikdo struktūrinių baltymų transportą aksonu. Taikant intensyvią insulino terapiją stebimas neuropatijos požymių regresavimas [2, 8].

W. Z'Graggenas ir kolegos atliko nervo jaudrumo tyrimus 10 pacientų su KBP. Per eksperimentą nustatyta, kad pacientų su KBP periferiniai nervai yra nuolatinės depoliarizacijos būklės. Autoriai aiškina, kad galimos ilgalaikės depoliarizacijos ir jos sąlygoto sumažėjusio nervų jaudrumo priežastys asmenims su inkstų funkcijos nepakankamumu gali būti padidėjęs kalio kiekis endoneuriume. Asmenims, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, nervo jaudrumo sutrikimą gali sukelti audinių hipoksija dėl mikrocirkuliacijos sutrikimo ir metabolinės acidozės. Taip pat reikšmės gali turėti abiejų šių reiškinių kombinacija [73, 74].

Raumenų atrofija yra vienas sepsio ar kritinės ligos požymių [75]. Esant kritinėms būklėms greitai mažėja baltymų kiekis raumenyse dėl padidėjusio proteolitinių fermentų aktyvumo [76]. Suskilusių baltymų amino rūgštys transportuojamos į kepenis, čia jos teikia energijos, sintetinamas gliutationas ir ūmios fazės baltymai. Greičiausiai skyla miofibrilių baltymai (aktinas, miozinas), sudarantys 60–70 % raumens baltymų, dėl to nyksta miozino filamentai, pasikeičia sarkomerų išsidėstymas ir pasireiškia raumens atrofija [2].

Raumenų silpnumą gali sukelti raumens skaidulos funkcijos sutrikimas, nepriklausantis nuo raumens masės. Tiek azoto oksidas, tiek reaktyvusis deguonis slopina miofibrilių baltymų kontraktiliškumą, taip sumažindami raumens susitraukimo jėgą. Oksidacinį stresą raumenyse gali sukelti įvairūs uždegimą skatinantys citokinai, pavyzdžiui, TNF- $\alpha$ . Gyvūnų modeliuose padidėjęs simpatinės nervų sistemos aktyvumas (reiškinys, būdingas kritiškai sunkios būklės ligoniams) sutrikdo kalcio apykaitą ląstelėje, taip sukeldamas neefektyvius raumens susitraukimus [67, 77].

Griaučių raumenų funkciją užtikrina jaudri raumens skaidulos membrana, tai reguliuoja jonų kanalai [67]. M. Richas ir M. Pinteris teigia, kad kritinių būklių miopatijos išsivystymui reikšmingas natrio kanalų aktyvumo slopinimas. Gyvūnų kritinių būklių miopatijos modelyje šie autoriai nustatė greitųjų natrio kanalų pokyčius, dėl kurių raumens skaidulos tampa nejaudrios [78]. S. Kraneris ir kolegos taip pat tyrė raumens membranos jaudrumą esant KBM ir nustatė, kad natrio kanalų kompleksai KBM pažeistų raumens skaidulų membranose skiriasi lyginant su kontrolinės grupės sveikais raumenimis bei teigia, kad azoto oksidas yra svarbus išsivystant raumens skaidulos nejaudrumui [79]. Šie stebėjimai patvirtina įgytos „kanalopatijos“ (angl. *channelopathy*) hipotezę – natrio kanalų pokyčiai sukelia raumens skaidulos depoliarizaciją esant ramybės būsenai, ir raumens skaidula tampa nejaudri.

Gyvūnų kritinių ligų ir sepsio modeliuose nustatomas mitochondrijų funkcijų sutrikimas, pasireiškiantis mitochondrijų tankio sumažėjimu,

sumažėjusiu deguonies suvartojimu, oksidaciniu fosforiliniu ir padidėjusia laisvųjų radikalų gamyba. Sutrikus mitochondrijų funkcijai, ląstelė netenka energijos, o tai pagreitina raumens nuovargį ir sukelia silpnumą [67].

Taigi, akivaizdu kad KBP ir KBM patogenezėje svarbūs įvairūs veiksniai, lemiantys nervų ir raumenų funkcijos sutrikimą.

### **3.3. Klinikiniai kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo požymiai**

KBNRP pasireiškia periferinės nervų sistemos ar raumenų pažeidimo požymiais [2, 80, 81].

KBP – tai distalinė aksoninė sensomotorinė polineuropatija, pasireiškianti galūnių ir kvėpavimo raumenų silpnumu [2, 17, 82]. Pagrindiniai KBP požymiai yra generalizuotas arba distalinių galūnių dalių silpnumas, dažnai apimantis ir kvėpavimo raumenis (dėl diafragmos nervo, *n. phrenicus*, pažeidimo). Taip pat gali išsivystyti raumenų atrofija. Jutimų sutrikimai būdingi, tačiau ne visuomet gali būti nustatomi sunkios būklės pacientams. Sausgyslių refleksai dažniausiai sumažėja arba išnyksta. Akių judinamieji raumenys pažeidžiami retai, galimas lengvas mimikos raumenų silpnumas [50]. Lyginant su KBP, KBM yra mažiau iširta perspektyviniuose tyrimuose, tačiau žinoma, kad KBM pasireiškia generalizuotu vangiu silpnumu, vyraujančiu proksimalinėse galūnių dalyse, galimas veido, akių raumenų bei diafragmos silpnumas [83]. Kvėpavimo raumenų silpnumas būdingas daugumai pacientų, ypač jei taikoma dirbtinė plaučių ventiliacija [84, 85]. Sausgyslių refleksai dažnai žemesni, raumenų skausmai nebūdingi [8]. Akivaizdu, kad klinikiniais ištyrimo metodais sunku atskirti KBM nuo KBP. Abi būklės pasireiškia galūnių ir kvėpavimo raumenų silpnumu bei nereikšmingai sutrikusiais (ar neįvertinamais) jutimais [63, 65, 86].

Perspektyviniai tyrimai rodo, kad sepsiui būdinga encefalopatija ir KBP kartu nustatoma iki 70 % atvejų [8]. Encefalopatijos požymiai greitai praeina, tuomet išryškėja galūnių silpnumas ir kvėpavimo nepakankamumas [2]. Sepsinė encefalopatija pasireiškia įvairaus laipsnio sąmonės sutrikimu, bendriniais pakitimais elektroencefalografijoje bei normaliais galvos smegenų vizualiniais ir smegenų skysčio tyrimais [8]. U. Zifko nustatė, kad

encefalopatija pasireiškia daugiau nei dviem trečdaliams pacientų (45 pacientams iš 62), kuriems nustatyta KBP [64]. N. Witto tyrime visiems 43 pacientams, gydytiems ITS ilgiau nei 5 paras, kuriems nustatytas sepsis ir DODS, pasireiškė encefalopatija [33].

Duomenų apie jutimų sutrikimus esant KBNRP literatūroje nedaug, nes ITS gydomų pacientų jutimų vertinimas sudėtingas (dėl sunkios būklės, sąmonės slopinimo ar encefalopatijos). Pvz., U. Zifko tyrime patikimai jutimus pavyko įvertinti tik 17 pacientų iš 62 (27 %), iš jų 10 (59 %) nurodė simetrišką hipesteziją distalinėse galūnių dalyse [64]. Jutimų sutrikimai gali būti ankstesnio, iki gydymo ITS pasireiškusio, susirgimo požymis, taip pat gali būti operacijos ar invazinės procedūros, taikomos gydant ITS, komplikacija, periferinio nervo suspaudimo gydant ITS išraiška ar KBP simptomas [53]. Nors jutimų sutrikimų vertinimas ITS dažnai nepatikimas, galima stebėti skausmo, temperatūros ir vibracinio jutimo sutrikimą distalinėse galūnių dalyse [8]. Ch. Boltonas pažymi, kad jutimų sutrikimai, jei juos įmanoma iširti, yra lengvesni nei motoriniai simptomai, būdingas visų tipų jutimų sutrikimas, išsidėstęs pagal polineuropatijai būdingą „pirštinių ir kojinių“ tipą [10]. Jutimų sutrikimų nustatyta 7 iš 13 pacientų (54 %) su ITS įgytu silpnumu [65], taip pat 7 iš 26 pacientų be ITS įgyto silpnumo požymių (27 %,  $p = 0,306$ ). Iš 15 pacientų su sepsiu ir DODS [59] po 14–28 parų gydymo ITS 9 asmenims nustatyta klinikinių polineuropatijos požymių: 6 pacientams buvo sutrikęs skausmo ir temperatūros jutimas, 4 – vibracinis, 1 padėties jutimas.

Duomenų apie raumenų jėgą publikacijose aptikta dažniau. Sąmoningiems pacientams, kuriems įtariama KBM ar KBP, raumenų jėga vertinama naudojantis MRC skale (angl. *Medical Research Council Scale for Muscle Strength*) [17, 87]. B. de Jonghe'as [30] pasiūlė vertinti raumenų jėgą kiekvienoje galūnėje trijose raumenų grupėse. Kiekvienos raumenų grupės įvertinimas gali svyruoti nuo 0 balų (nėra raumens susitraukimo) iki 5 balų (normali jėga). Bendras raumenų jėgos įvertinimas gali svyruoti nuo 0 iki 60 balų. ITS įgytas raumenų silpnumas gali būtų nustatomas, jei paciento raumenų jėga įvertinama mažiau nei 48 balais. B. de Jonghe'as tyrime vidutinis bendras



raumenų jėgos įvertinimas 24 asmenims su ITS įgytu silpnumu buvo 33,2 (svyravo nuo 8 iki 45). Proksimalinių raumenų jėga buvo reikšmingai mažesnė palyginti su distalinių raumenų jėga tiek rankose, tiek kojose ( $p < 0,001$ ). A. G. Brunello [65] nustatė, kad išvykstant iš ITS (po vidutiniškai  $12 \pm 7$  parų), 11 pacientų su ITS įgytu silpnumu raumenų jėgos balų suma buvo 26 (0–34) iš 60 galimų balų. Tačiau tyrimuose nepatvirtintas bendras raumenų jėgos įvertinimo ir ITS įgyto raumenų silpnumo bei klinikinių išeičių ryšys, todėl rekomenduojama ieškoti objektyvesnių raumenų jėgos vertinimo metodų [88].

Diskutuojama, kuriose galūnių dalyse raumenų silpnumas labiau išreikštas. J. P. Lefaucheuris [45] pažymi, kad beveik visiems 30 stebėtų pacientų su ITS įgytu raumenų silpnumu silpnumas vyravo proksimalinėse galūnių dalyse. N. Ali ir kt. [89] vertino raumenų jėgą 136 prabudusiems pacientams, kuriems bent 5 paras taikyta DPV. Tyrime nustatytas raumenų jėgos sumažėjimas tiek proksimaliniuose, tiek distaliniuose raumenyse. U. Zifko tyrime [64] raumenų atrofija stebėta 37 % pacientų, tačiau raumenų silpnumas nustatytas 95 % pacientų. Sunkus raumenų silpnumas distaliniuose ir proksimaliniuose raumenyse nustatytas 40 % pacientų. N. Wittas tyrime [33] iš 30 pacientų su elektrofiziologiškai patvirtintu KBNRP, 15 pacientų (50 %) nustatyta klinikinių polineuropatijos požymių – jiems pasireiškė bendras raumenų silpnumas (3 pacientams nustatyta tetraplegija), kvėpavimo nepakankamumas, atrofija distalinėse galūnių dalyse. F. Kerbaulas [90] ir kolegijos nustatė, kad iš 15 pacientų, kuriems pasireiškė raumenų silpnumas po ilgalaikės DPV, 50 % pasireiškė asimetrinė tetraparezė, vyraujanti kojose, likusiems 50 % – bendra tetraparezė.

Sausgyslių refleksų sumažėjimas ar išnykimas taip pat dažnas KBNRP požymis. Pvz., U. Zifko tyrime [64] sausgyslių refleksų pokyčių nustatyta 95 % pacientų.

Apibendrinus galima teigti, kad KBNRP pasireiškia įvairaus išreikštumo raumenų jėgos sumažėjimu su kartu esančių jutimų sutrikimais arba be jų. Raumenų silpnumas apima proksimalinius, distalinius bei kvėpavimo raumenis. Duomenų apie jutimų sutrikimų pasireiškimą trūksta, nes

šių sutrikimų vertinimas ITS yra sudėtingas. Dažnai pacientams nustatoma sausgyslių refleksų pokyčių bei distalinėse galūnių dalyse vyraujanti raumenų atrofija.

### **3.4. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo diagnostika**

KBNRP diagnozė turi būti grindžiama ne tik klinikiniu įvertinimu, bet ir paraklinikiniais duomenimis. Diagnozę patikslinti padeda KK kiekio serume nustatymas, ENMG tyrimas bei raumens biopsijos rezultatai [17].

#### **3.4.1. Laboratorinė diagnostika**

Padidėjęs KK kiekis serume siejamas su raumens skaidulų nekroze, tačiau dėl nedidelio jautrumo šis tyrimas negali būti taikomas KBNRP diagnostikai [91].

Viename pirmųjų tyrimų iš 23 pacientų su ITS įgytu silpnumu tik 8 nustatytas nedidelis serumo KK kiekio padidėjimas, nors gydymo ITS priežastys buvo daugybinės traumos bei didelės apimties chirurginės intervencijos [92]. D. Intiso tyrime visiems 42 pacientams su KBNRP serumo KK kiekis buvo normalus [93]. J. Bednarikas ir kolegės nustatė KK kiekio padidėjimą 17 pacientų su KBNRP (65 %) ir 10 pacientų be KBNRP (50 %) [18]. J. Khano ir kolegų tyrime po 7 parų nuo įtraukimo į tyrimą reikšmingo skirtumo tarp pacientų su KBNRP ir be pagal serumo KK kiekį nenustatyta (365 IU/L ir 262 IU/L,  $p = 0,54$ ) [49].

KK kiekio padidėjimas gali būti nustatomas 50 % pacientų su KBM [15]. Padidėjimas nėra labai žymus, nebent pasireiškia nekrotizuojanti miopatija, kuomet KK kiekis padidėja reikšmingai [63]. 32 pacientų su KBM serumo KK kiekis svyravo nuo 23 iki 620 IU/L, vidurkis 233 IU/L (normali reikšmė <150 IU/L) [94]. Iš 8 tirtų pacientų, kuriems elektroninės mikroskopijos metodu patvirtinta KBM, kliniškai pasireiškė kvadriparezė ir arefleksija, padidėjęs serumo KK kiekis nustatytas tik 4 pacientams, jiems nebuvo nustatyta ryšio tarp KK kiekio ir ligos sunkumo [95].

Remiantis turimais duomenimis, galima teigti, kad KK kiekio padidėjimas yra nespecifinis ir nebūtinai KBNRP diagnozei patvirtinti.

#### **3.4.2. Elektroneuromiografija**

Siekiant patvirtinti neuroraumeninį pažeidimą, būtina atlikti elektrofiziologinius nervų ir raumenų tyrimus [17, 96]. Šie tyrimai gali būti atliekami bet kuriuo metu gydant ITS, net ir nesąmoningam pacientui, tačiau šiuo atveju tyrimo rezultatai gali būti klaidingai interpretuojami [63]. Dažniausios ENMG tyrimo indikacijos intensyviosios terapijos skyriuje yra raumenų silpnumas ir kvėpavimo sutrikimas [83]. Elektrofiziologinis ištyrimas ITS sudėtingas: dėl elektrinių prietaisų gali išryškėti artefaktų, trukdančių teisingai interpretuoti tyrimo rezultatus; paciento odos temperatūra gali būti žemesnė; dėl gretutinių ligų ir paciento nejudrumo dažnesnis galūnių patinimas; periferinių venų kateteriai, įtvarai gali trukdyti stimuliuoti nervus [83]. Elektrofiziologiniais tyrimais galima įvertinti kelis neuroraumeninio pažeidimo komponentus, t. y. nustatyti jutiminių nervų ar ūminį motorinį pažeidimą, tačiau ne visiems pacientams įmanoma atskirti ūminę aksoninę polineuropatiją ir miopatiją [18]. Tiek neuropatijai, tiek miopatijai būdingos sumažėjusios suminio raumens veikimo potencialo (SRVP) amplitudės bei spontaninis aktyvumas raumenyse. Jutiminiai nervai gali būti neįvertinami dėl edemos ar kitų techninių priežasčių [17, 40, 45, 97]. Valingas raumens įtempimas dažnai neįmanomas, tuomet motorinio vieneto veikimo potencialai (MVVP) neįvertinami [2], o tai neleidžia patikimai atskirti neuropatijos nuo miopatijos.

Pacientams su ITS įgytu silpnumu rekomenduojama įvertinti rankų ir kojų motorinius ir sensorinius nervus abipus bei atlikti adatinę EMG. Jei iškyla sunkumų pacientą atjungiant nuo DPV, tikslinga vertinti diafragmos nervo ir raumens būklę [8, 98].

Nustatyta, kad ENMG pakitimai esant kritinėms būklėms gali pasireikšti anksti [99]. J. Khanas tyrė pacientus, kurie pateko į ITS per 72 valandas nuo sunkaus sepsio pradžios. 63 % pacientų ENMG tyrime, atliktame per 72 valandas po įtraukimo, nustatyta pakitimų, būdingų polineuropatijai (10 % rasta tik sensorinių sutrikimų, 19 % – motorinių, likusiems 71 % – mišrus jutimų ir motorikos sutrikimas). Kartojant ENMG tyrimą kas savaitę, KBM ir

(ar) KBP patvirtinta 50 % pacientų [49]. Tikėtina, kad KBNRP pasireiškia per 1–3 savaites nuo gydymo ITS pradžios [31, 41, 43, 51].

Esant KBP per ENG tyrimą nustatomi aksoninei polineuropatijai būdingi pokyčiai – sumažėjusios SRVP ir jutiminio nervo veikimo potencialo (JNVP) amplitudės, normalūs ar nežymiai sulėtėję nervinio impulso laidumo greičiai (NLG) bei normalūs ar nežymiai pailgėję distaliniai latentiniai periodai (DL). Dažniausiai sumažėja daugiau nei vieno nervo SRVP amplitudė, siekianti 50 % apatinės normaliosios vertės [11, 83]. Jutiminių nervų pažeidimas esant KBNRP patvirtinamas rečiau, JNVP amplitudžių sumažėjimas mažiau išreikštas nei SRVP amplitudžių kritimas [40, 92]. Pvz., U. Zifko ir kolegos 62 pacientams diagnozavo KBP. Per ENMG tyrimą SRVP amplitudės pokyčių nustatyta 100 % tiriamųjų – 95 % pakitusi šėvinio nervo amplitudė, 83 % – alkūninio nervo amplitudė. JNVP amplitudė buvo pakitusi 71,3 % pacientų – dažniausiai vidurinio (53 %), alkūninio (48 %) ir blauzdos odos nervų (47 %). 25 pacientams (40 %) nustatytos sumažėjusios SRVP amplitudės, bet normalios ar nežymiai sumažėjusios JNVP amplitudės. Spontaninio aktyvumo (fibriliacijų ir aštrių teigiamų bangų, ATB) nustatyta 100 % pacientų (tačiau tokių pokyčių galima buvo tikėtis, nes tirta tik populiacija su kliniškai reikšmingu silpnumu). Dažniausias pokytis, nustatytas per ENMG tyrimą, buvo sumažėjusios SRVP amplitudės ir spontaninis aktyvumas raumenyse [64]. Bent daliai pacientų SRVP trukmė pailgėja – taip atsitinka dėl sulėtėjusio laidumo raumens skaidulų ir sumažėjus sarkolemos membranos jaudrumui [83]. Esant EMG nustatomos fibriliacijos ir ATB distaliniuose ir proksimaliniuose raumenyse [20, 83]. MVVP morfologija yra įvairi – ūminiu periodu MVVP dažniausiai nepakinta, vėliau atsiranda nedidelės amplitudės, polifazinių, neurogeninio pažeidimo tipo potencialų.

KBM būdingi pokyčiai dažniausiai pasireiškia per 1–2 savaites nuo kritinės ligos pradžios. Pagrindinis požymis yra SRVP amplitudžių sumažėjimas esant nepakitusioms JNVP amplitudėms [83]. Per EMG gali būti registruojamos ATB ir (ar) fibriliacijos bent viename raumenyje. Tikėtina, kad spontaninis aktyvumas sergant KBM atsiranda anksčiau, nei esant KBP [83].

MVVP yra trumpi ir nedidelės amplitudės, polifaziški [20]. Kartais proksimaliniuose raumenyse pokyčiai labiau išreikšti nei distaliniuose [83].

Kojų nervų atsakų pakitimai yra dažnesni nei rankų. Pavyzdžiui, K. El-Salemas ir kolegos [100] ištyrė 9 pacientus, kuriems taikyta DPV. Jiems ENMG tyrimas atliktas per 3 paras nuo atvykimo į ITS ir pakartotas po 7–8 parų. 5 pacientams (55,6 %) per ENG tyrimą rasta pokyčių: visų pacientų šėivinio ir blauzdos odos nervų atsakai buvo pakitę (dažniausiai registruotas SRVP amplitudės sumažėjimas). S. Koch ir kt. tyrė 53 sunkios būklės pacientus, kurie gydyti ITS 7 paras ir ilgiau. Šiems pacientams kas tris paras buvo kartojamas ENMG tyrimas. 20 pacientų nustatyta kombinuota KBM ir KBP, 16 – KBM, 1 – KBP. Lyginant vidurinio, šėivinio ir blauzdinio nervų SRVP amplitudes, reikšmingo skirtumo tarp pacientų su KBM ir pacientų su kombinuota KBM ir KBP nenustatyta. Reikšmingai skyrėsi abiejų pacientų grupių blauzdos odos nervo JNVP amplitudės (KBM  $12,8 \pm 21,8 \mu\text{V}$ , KBM ir KBP  $1,5 \pm 2 \mu\text{V}$ ;  $p < 0,001$ ), tačiau alkūninio nervo JNVP amplitudės reikšmingai nesiskyrė. Visiems tiriamiesiems pakitimai kojų nervuose buvo labiau išreikšti nei rankų. Visų tiriamųjų motorinių ir sensorinių skaidulų NLG, DL bei F bangų latencijos buvo normalios. Per EMG spontaninio aktyvumo registruota tiek KBM, tiek kombinuotoje KBM ir KBP grupėse [48].

N. Latronico ir kolegos, įvertinę CRIMYNE tyrimo rezultatus, pasiūlė supaprastinti KBP diagnostiką – tyrėjai rekomenduoja įvertinti šėivinio nervo SRVP amplitudę vienoje kūno pusėje. Šėivinio nervo SRVP amplitudės sumažėjimas  $> 2$  SN nuo normaliosios vertės pasižymi geriausiu jautrumo ir specifiškumo santykiu identifikuojant pacientus su KBNRP [52]. Šio sutrumpinto elektrofiziologinio testo pranašumas yra tyrimo trukmė (apie 5–10 minučių palyginti su 45–90 min., jei atliktas išsamus ENMG tyrimas). Tačiau vieno nervo vertinimas gali būti klaidinantis, nes šėivinio nervo pažeidimas ties šėivikaulio galva yra viena dažniausių kojų mononeuropatijų, nebūtinai susijusių su KBNRP [101]. Siekdami patvirtinti šėivinio nervo tyrimo vertę diagnozuojant KBNRP, šie tyrėjai atliko CRIMYNE-2 tyrimą, kuriame nustatė, kad sumažėjusi *n. peroneus* SRVP amplitudė pasižymi 100 %

jautrumu ir 85,2 % specifiškumu diagnozuojant KBNRP [102]. Ieškodami atrankinių elektrofiziologinių rodiklių, M. Mossas ir kolegės taip pat vertino atskirų nervų atsakų vertę KBNRP diagnostikoje. Tyrėjai nustatė, kad geriausiu diagnostiniu tikslumu pasižymėjo motorinis šėivinio ir jutiminis blauzdos odos nervų atsakai. Bendras šių nervų rodiklių jautrumas siekė 100 %, specifiškumas – 81 % [103].

J. Schwarzas tyrė 9 pacientus [104] su SUAS. Per pirmąjį tyrimą (per 12 dienų nuo patekimo į ITS) spontaninio aktyvumo raumenyse registruota nebuvo, toliau esant ligai pakartojus tyrimą po 2 savaičių spontaninio aktyvumo registruota 5 pacientams iš 9, jo nustatyta tiek proksimaliniuose, tiek distaliniuose raumenyse. Reikšmingo skirtumo tarp nervų rodiklių per pirmąjį ir pakartotinį tyrimus nenustatyta, tik ligos laikotarpiu statistiškai reikšmingai sumažėjo šėivinio nervo SRVP amplitudė. Visiems pacientams per pirmąjį ištyrimą buvo nustatytas SRVP amplitudžių sumažėjimas, o JNVP amplitudės liko normalios. Tyrėjai kelia hipotezę, kad sutrikimo priežastis gali būti motorinio aksono terminalinėje dalyje (nes pacientams nustatyta pakitimų atliekant vienos skaidulos EMG, o neuroraumeninės jungties patologija buvo neabejotinai atmesta).

Vien tik imobilizacija negali paaiškinti mažų motorinių atsakų amplitudžių. Kaip nustatė M. Eikermannas ir kolegės [105], ištyrė 13 pacientų su sepsiu ir DODS, bei palyginę rezultatus su pacientų, kuriems buvo taikoma 14 dienų imobilizacija, tačiau nenustatyta sepsio ar DODS. Tiriamosios grupės raumenų jėga buvo reikšmingai mažesnė palyginti su kontroline grupe. Tiriamosios grupės alkūninio nervo SRVP amplitudė buvo reikšmingai mažesnė, NLG rodikliai reikšmingai nesiskyrė. Nustatyta, kad raumenų jėga sumažėjo dėl sepsio / DODS sukeltos miopatijos ir (ar) polineuropatijos, o ne vien tik imobilizacijos.

Bent daliai pacientų su KBP nustatomas SRVP trukmės pailgėjimas [83, 106]. SRVP trukmė gali būti 2–3 kartus ilgesnė nei sveikų kontrolinių asmenų [106]. SRVP trukmės pailgėjimas nustatomas dėl raumens skaidulos laidumo greičio sulėtėjimo ir sumažėjusio sarkolemos jaudrumo [50]. D.

Allenas ir kolegos ištyrė 32 pacientus su KBM. Atliekant adatinę EMG spontaninio aktyvumo registruota 15 (47 %) pacientų. 24 (75 %) pacientų nustatyti trumpi, mažos amplitudės MVVP. Daugumos iš 32 pacientų su KBM, SRVP trukmė buvo pailgėjusi, vidutinė vidurinio nervo SRVP, registruoto nuo *m. abductor pollicis brevis*, trukmė 25 pacientams buvo 9,0 ms (nuo 5,3 iki 30,3 ms, SN 4,9 ms), palyginti su kontroline grupe 5,0 ms (nuo 3,9 iki 6,3 ms,  $p < 0,0005$ ). 72 % pacientų šio raumens SRVP trukmė buvo ilgesnė nei kontrolinių asmenų SRVP trukmės vidurkis +2 SN. Nebuvo stebėta reikšmingo trukmės skirtumo tarp proksimalinės ir distalinės stimuliacijos vietos atsakų [94].

Kuomet įprastiniai ENMG metodai nepadeda atskirti KBP nuo KBM, gali būti atliekama tiesioginė raumens stimuliacija (TRS, angl. *direct muscle stimulation*) [20]. Kritinių būklių miopatijai būdingas reikšmingai sulėtėjęs raumens skaidulos laidumo greitis, koreliuojantis su pailgėjusia SRVP trukme ir pakitusiu raumens skaidulos jaudrumu [107]. TRS – tai metodas, leidžiantis įvertinti raumens skaidulos jaudrumą. TRS atliekama monopoliniu adatiniu elektrodu, tiriamas priekinis blauzdos raumuo. Po raumens stimuliacijos proksimalinėje dalyje registruojamas raumens atsakas, vadinamas trSRVP (tiesioginis raumens suminis raumens veikimo potencialas). Taip pat stimuliuojamas šį raumenį inervuojantis nervas, registruojamas atsakas, vadinamas neSRVP (nervo suminis raumens veikimo potencialas). Apskaičiuojamas trSRVP / neSRVP santykis. Jei šis santykis yra didesnis nei 0,5 ir jei trSRVP amplitudė žema, tai rodo raumens membranos jaudrumo sutrikimą, būdingą KBM. Santykis, mažesnis nei 0,5, būdingas KBP [20]. Nors atrodo, kad tyrimas yra paprastas, TRS yra techniškai sudėtingas metodas, reikalaujantis patirties [34, 98]. Tiesioginės raumens stimuliacijos metodas leido įtarti kitą kritinių būklių raumenų silpnumo mechanizmą – sarkolemos nejaudrumą [108]. Tačiau tyrimas yra neinformatyvus, jei pacientas negali aktyviai dalyvauti tyrime, taip pat esant centrinio tipo pažeidimui [18]. Taip pat kol kas nežinoma, ar sumažėjusio membranos jaudrumo požymiai koreliuoja su histopatologiniais pokyčiais [18].

Taigi, nors neabejojama, kad ENMG tyrimas yra svarbus ir būtinas siekiant patvirtinti KBNRP, tačiau kol kas nėra pasiūlytų neabejotinų diagnostikos metodų ir kriterijų. Taip pat daugėja naujų elektrofiziologinių metodų, kuriems reikia laiko iki pritaikymo klinikinėje praktikoje.

### **3.4.3. Nervo ir raumens biopsija**

Raumens biopsija gali būti laikoma auksiniu standartu patvirtinant raumens pažeidimą [11, 49]. J. H. Coakley'aus ir kolegų tyrime iš 44 pacientų, kuriems DPV buvo taikyta 7 paras ir ilgiau, 24 asmenims atlikta raumens biopsija. Pakitimų biopsijoje nustatyta 92 % tirtų atvejų. Dažniausiai nustatytas pakitimas buvo 1 ir 2 tipo raumenų skaidulų atrofija. 8 pacientams nustatyta miopatija su raumenų skaidulų atrofija ir nekrozės zonomis. 3 pacientams nustatyta neurogeninio tipo raumenų atrofija, 1 pacientui – izoliuota 2 tipo raumenų skaidulų atrofija. Akivaizdaus ryšio tarp neurofiziologinių pokyčių ir biopsijos rezultatų nenustatyta [40]. J. Bednariko ir kolegų tyrime raumens biopsija atlikta 11 pacientų su KBNRP (42,3 %). Visais 11 atvejų nustatyti miopatijai būdingi pokyčiai, 7 pacientams kartu nustatyti neuropatijai būdingi pokyčiai [18]. W. Trojaborgas ir kolegos [97] ištyrė 22 pacientus, kuriems intensyviosios terapijos skyriuje pasireiškė ūminis raumenų silpnumas. 9 iš šių pacientų atlikta raumens biopsija. 7 pacientams nustatyti histopatologiniai miopatijos požymiai (miofibrilių degeneracija, vyraujanti 2 tipo raumenų skaidulų atrofija). F. Kerbaulas [90] ir kolegos 15 pacientų, kuriems pasireiškė raumenų silpnumas po ilgalaikės DPV (>15 parų) raumens biopsijoje dažniausiai nustatyta I ir II tipo raumenų skaidulų išplitusi atrofija. 9 pacientams nervo biopsija parodė aksono degeneraciją, 4 – kartu demielinizaciją, 6 pacientų nervo biopsija buvo normali. H. W. Sanderis ir kolegos [95] ištyrė 8 pacientus, gydomus ITS, konsultuotus dėl kvadriparezės ir hiporefleksijos, jiems atlikta nervo ir raumens biopsija. 7 pacientams atliktas ENMG tyrimas: 4 pacientams SRVP buvo arba labai maži, arba negauti; tik vieno paciento JNVP buvo pakitę (vertinta, kad tai gali būti susiję su alkoholio vartojimu). Spontaninis aktyvumas registruotas 5 pacientams. Visų pacientų atlikus blauzdos odos nervo biopsiją nustatytas normalus mielinizuotų skaidulų



skaičius. Visiems pacientams raumens biopsija patvirtino kritinių būklių miopatiją. Nors pradinis elektrofiziologinis išyrimas leido įtarti neuropatiją, biopsijos rezultatai tai paneigė. Miopatijai būdingi potencialai buvo nustatyti 3 iš 7 pacientų.

Raumens biopsija yra invazyvus tyrimo metodas, jo rezultatai gaunami ne iš karto, o pakitimai gali būti labai įvairūs. Adatinė raumens biopsija reikšmingai sumažina tyrimo invazyvumą [34]. Raumens biopsijoje nustatoma tiek 1, tiek 2 tipo raumenų skaidulų atrofija [2], taip pat įvairaus laipsnio skaidulų nekrozė ir regeneracija bei selektyvus miozino filamentų netekimas [18, 99, 109]. Selektivi 2 tipo raumenų skaidulų atrofija nustatoma tiek dėl pirminio, tiek dėl antrinio, periferinių nervų sąlygoto, pažeidimo, tiek dėl imobilizacijos [18, 110]. Miocite stebimas reikšmingai sumažėjęs miozino fermento ATPazės aktyvumas, intramiofibrilinio tinklo pokyčiai, taip pat selektyvus storjo filamentų (miozino) netekimas [15]. Būdingiausias požymis – miozino (storjo filamentų) netekimas [20]. Pacientams su KBNRP pilvo ir šlaunies raumens biopsijoje aptiktos pakitusios raumenų skaidulos, aptiktas baltymo sintezės slopinimas dėl sumažėjusios genų ekspresijos, taip pat nustatyta ryškesnė miozino palyginti su aktinu proteolizės aktyvacija sumažėjęs miozino / aktino santykis lyginant su kontroline grupe [61]. Naujesni tyrimai rodo, kad raumenyse gali būti nustatoma uždegiminių pokyčių – t. y. pacientų su KBM raumenų ląstelėse reikšmingai padidėja serumo amiloido A1 ekspresija, būdinga sisteminiam uždegiminiam procesui [111]. Reikia pažymėti, kad histologiniai raumenų pokyčiai yra vertingi nustatant miopatijai būdingus pokyčius, bet daug mažiau specifiški ieškant ūmios denervacijos [18].

Nors nervo biopsija dėl invazyvumo ir ribotos reikšmės KBNRP gydymo parinkimui šiuo metu retai atliekamas tyrimas, per KBP nustatoma pirminė motorinio ir sensorinio aksono degeneracija [2, 83, 99], taip pat nugaros smegenų periferinių motorinių neuronų žuvimas bei nežymus užpakalinių šaknelių mazgų sunykimas [8]. Aksoninė tarpšonkaulinių ir diafragmos nervo degeneracija ir kvėpavimo raumenų inervacijos sutrikimas

paaškina kvėpavimo nepakankamumą per KBNRP [8]. Pacientams su KBNRP nustatomas smulkių intraepiderminių nervinių skaidulų tankio sumažėjimas [112, 113]. Smulkių skaidulų pažeidimas gali pasireikšti esant kritinėms būklėms bei paaškinti lėtinius jutimų ir skausmo sutrikimus pacientams, išgyvenusiems kritinę ligą [114].

Odos ir poodžio biopsijos, paimtos pacientams su sunkiu sepsiu ar sepsiniu šoku, patvirtina reikšmingai sumažėjusį intraepiderminių nervinių skaidulų tankį, taigi dabar neabejojama, kad per KBNRP vystosi ir smulkių nemielinizuotų skaidulų pažeidimas [115].

#### **3.4.4. Kiti tyrimo metodai**

Raumenų ultragarsinis tyrimas yra naujas, potencialiai naudingas tyrimas neuroraumeninių ligų diagnostikai. A. Grimmas ir kolegos tyrė 26 pacientus su nustatyta KBNRP, vertino proksimalinius ir distalinius galūnių raumenis echoskopiskai – tyrė raumens echogeniškumą ir fascikuliacijas. Statistiškai reikšmingai daugiau pacientų su KBNRP palyginti su kontroline grupe nustatyta pakitusi raumenų struktūra bei šiems pacientams dažniau aptikta fascikuliacijų. Taigi, raumenų ultragarsinis ištyrimas gali būti nebrangus, neinvazyvus papildomas diagnostinis metodas, kuriuo galima vertinti morfologinius raumenų pokyčius esant kritinei ligai. Tikėtina, kad raumenų ultragarsinis ištyrimas galėtų būti atrankinis tyrimas, leidžiantis nukreipti pacientą atlikti detalesnį elektrofiziologinį tyrimą [116]. Reikalingi didesnės apimties perspektyviniai tyrimai siekiant išaiškinti ultragarsinius pakitimus, leisiančius patikimai diagnozuoti ITS įgytą raumenų silpnumą [117].

#### **3.4.5. Diagnostiniai kriterijai**

Siekiant nustatyti KBP ir (ar) KBM būtina vertinti tiek klinikinius, tiek paraklinikinių tyrimų rezultatus [2, 8, 17, 118, 119]. 2005 m. Ch. Boltonas pirmasis pasiūlė diagnostinius KBP ir KBM kriterijus [8]. Šiuo metu rekomenduojama kiek patobulinta pirmųjų kriterijų versija (3 ir 4 lentelės).

**3 lentelė.** Kritinių būklių polineuropatijos diagnostiniai kriterijai [2].

1. Pacientas serga kritiškai sunkia liga (dauginis organų funkcijų sutrikimas ir organų nepakankamumas).
--

2. Galūnių silpnumas arba sunkumas atjungiant nuo dirbtinės plaučių ventilacijos (atmetus ne neurologines priežastis – širdies ar plaučių ligas). 3. Elektrofiziologiniai aksoninės motorinės ir sensorinės polineuropatijos požymiai. 4. Nėra dekremento per ritminę kartotinę nervo stimuliaciją.
Tikra KBP: visi 4 kriterijai. Tikėtina KBP: 1, 3 ir 4 kriterijai. ITS įgytas silpnumas: 1 ir 2 kriterijai.

Paaiškinimai. KBP – kritinių būklių polineuropatija. ITS – intensyvosios terapijos skyrius.

**4 lentelė.** Kritinių būklių miopatijos diagnostiniai kriterijai [2].

1. Pacientas serga kritiškai sunkia liga (dauginis organų funkcijų sutrikimas ir organų nepakankamumas). 2. Galūnių silpnumas arba sunkumas atjungiant nuo dirbtinės plaučių ventilacijos (atmetus ne neurologines priežastis – širdies ar plaučių ligas). 3. SRVP amplitudė < 80 % apatinės normos ribos 2 ir daugiau nervų (nesant laidumo blokų); 4. Jutiminių nervų atsakų amplitudės > 80% apatinės normos ribos; 5. Adatinė elektromiografija: trumpi, žemos amplitudės potencialai su spontaniniu aktyvumu ar be; 6. Nėra dekremento per ritminę kartotinę nervo stimuliaciją; 7. Pirminė miopatija raumens biopsijoje.
Tikra KBM: visi 7 kriterijai. Tikėtina KBM: 1 ir 3–6 kriterijai. ITS įgytas silpnumas: 1 ir 2 kriterijai.

Paaiškinimai. KBM – kritinių būklių miopatija. SRVP – suminis raumens veikimo potencialas. ITS – intensyvosios terapijos skyrius.

Remiantis pasiūlytais diagnostikos kriterijais, klinikinių ir elektrofiziologinių kriterijų pakanka suformuluoti tikros KBP diagnozę. Elektrofiziologiškai patvirtinti KBP ir (ar) KBM įmanoma tik tuomet, kai pacientas yra sąmoningas ir gali dalyvauti tyrime [17]. Taip pat, kadangi miopatija ir polineuropatija dažnai pasireiškia kartu, elektrofiziologiniai pakitimai turi būti interpretuojami tik kartu su klinikiniais radiniais. Tikra KBM gali būti patvirtinta tik atlikus raumens biopsiją [17].

**3.5. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo gydymas ir profilaktika**

Iki šiol nėra įrodyta, kad KBP ar KBM gydymas yra veiksmingas [17]. Pirmasis ir pagrindinis gydymo tikslas yra agresyviai ir laiku gydyti sunkią būklę sukėlusią ligą [17, 20, 120].

Tyrimai rodo, kad intensyvi insulino terapija, palaikant gliukozės koncentraciją kraujyje nuo 4,4 iki 6,1 mmol/l, statistiškai reikšmingai sumažina KBNRP riziką (galimybių santykis = 0,61, 95 % PI 0,43 – 0,92, p = 0,02) [39]. Cochrane'o apžvalgos duomenimis intensyvi insulino terapija reikšmingai sumažino KBM/KBP riziką (n = 2748, reliatyvi rizika 0,70, 95 % PI 0,60 – 0,82) [121]. Insulinas turi teigiamo poveikio (nuo uždegimo, apsaugančio

endotelį, padeda koreguoti dislipidemiją, turi neuroprotekcinio poveikio, taip pat anabolinių savybių) [17]. Tačiau dėl didesnės nepageidaujamų reiškinių ir mirštamumo rizikos IIT negali būti rekomenduojama tik KBP profilaktikai [122]. IIT padidina hipoglikemijos riziką. Jei gydytojų ir slaugytojų komanda gali atidžiai kontroliuoti gliukozės kiekį kraujyje, pacientams su reikšmingu raumenų silpnumu ar su sunkiu sepsiu, DODS ar ilgalaike DPV tikslinga palaikyti gliukozės koncentraciją nuo 6,0 iki 8,3 mmol/l [19].

Nors duomenys dėl KKS reikšmės KBNRP išsivystymui prieštaringi, J. Kressas ir J. Halas rekomenduoja juos skirti mažiausiomis dozėmis ir tik esant būtinybei dėl gausaus pašalinio poveikio [17, 63]. KBP ar KBM gydyti KKS negali būti rekomenduojami [121].

Perspektyviniame nekontroliuojamame tyrime, kuriame 33 pacientams su DODS (16 pacientų nustatyta gram-neigiamų bakterijų sukelta septicemija) skirta 0,9 mg/kg intraveninio imunoglobulino 3 dienas, toks gydymas padėjo išvengti KBP [123], tačiau, siekiant suformuluoti rekomendacijas, tikslinga atlikti didesnės apimties perspektyvinius placebo kontroliuojamus tyrimus.

Elektrolitų sutrikimai (hipokalemija, hiperkalemija, hipofosfatemija) gali sutrikdyti raumenų veiklą, ir turi būti atidžiai koreguojami [62].

Nemaža pažanga pasiekta pradėjus taikyti ankstyvą reabilitacinį gydymą dar intensyviosios terapijos skyriuje. Ankstyva reabilitacija gali būti sėkmingai taikoma ITS, jei pacientai nėra slopinami ar jiems neskiriama vaistų, trikdančių impulso plitimą NRJ, ir jei ITS personalas bei pacientų artimieji pasiruošę dirbti su asmenimis, kuriems taikoma DPV [63, 120, 124]. Pasyvi reabilitacija pagerina judrumą. Tai gali sumažinti raumenų atrofiją ir pagerinti jėgą bei funkcionavimą. Įrodyta, kad mobilizacija ir fiziniai pratimai sumažina oksidacinį stresą, uždegimą, apsaugo nuo rezistentiškumo insulinui ir smulkiųjų kraujagyslių disfunkcijos [125, 126]. W. Schweickertas randomizuotame klininiame tyrime įrodė, kad ankstyva fizinė terapija sumažino KBP ir KBM riziką 82 pacientams iš 104 (reliatyvi rizika 0,62; 95 %

PI 0,39 – 0,96) [127]. Taip pat šiame tyrime įrodyta, kad ankstyvas reabilitacinis gydymas beveik dvigubai pagerino funkcinį paciento nepriklausomumą išvykstant iš ligoninės, nors gydymo ligoninėje trukmė tarp grupių nesiskyrė. Nors ilgalaikė ankstyvos reabilitacijos nauda kol kas nėra nustatyta, rekomenduojama sukurti ir pradėti taikyti ankstyvos ITS reabilitacijos protokolą [120]. Reabilitaciją siūloma tęsti iki pat pasveikimo namuose, nes ligos našta turi įtakos ne tik pacientui, bet ir jo šeimos nariams [63]. D. Intiso ir bendradarbiai nustatė, kad taikant ilgalaikį reabilitacinį gydymą išvykus iš ITS, galima pasiekti gerų funkcinės būklės rezultatų iš 42 pacientų su sunkia negalia (Bartelio indeksas  $16,7 \pm 8,6$ ) po 5 metų 31 visiškai ar iš dalies pasveiko (Bartelio indeksas  $93,9 \pm 6,1$ ), ir tik 6 pacientai liko su sunkia negalia [93].

J. Kressas siūlo ankstyvą reabilitaciją derinti su sumažinta ar netaikoma sedacija (kasdienis sedacijos nutraukimas nemiegančiam pacientui) – taktika, kuri pasiteisino klinikiniuose tyrimuose [128]. Sedacijos nutraukimas yra pirmas svarbus žingsnis gerinant paciento aktyvumą ir budrumą [63].

Naujesnės reabilitacijos metodikos, pavyzdžiui, neuroraumeninė elektrinė stimuliacija (NRES) ir dviračio ergometrija, gali būti naudingas papildomas gydymas ankstyvos ITS reabilitacijos programoje. Per NRES nedidelio stiprumo elektriniai impulsai per paviršinius elektrodus sukelia pasyvius raumens susitraukimus. Šis metodas nereikalauja paciento dalyvavimo, ir gali būti taikomas nejudriam pacientui. Sisteminiame 8 tyrimų apžvalgoje prieita prie išvados, kad siekiant apsaugoti nuo ITS įgyto raumenų silpnumo įprasta medicininė priežiūra kartu su NRES yra efektyviau nei vien tik įprasta medicininė priežiūra ar netikra NRES [129]. C. Routsis ir kolegų vykdytame randomizuotame klinikiniame tyrime KBP ir KBM dažnis buvo mažesnis taikant NRES (reliatyvi rizika 0,32; 95 % PI 0,10–1,01), tačiau šis poveikis buvo statistiškai nereikšmingas [130]. Dviračio mynimo pratimai gali sustiprinti raumenis ir padidinti judesių amplitudę tiek budriems pacientams (aktyvus dviračio mynimas), tiek slopinamiems (pasyvus dviračio mynimas).

Norint rekomenduoti šias reabilitacijos metodikas pacientams su KBNRP, reikia atlikti išsamius perspektyvinius klinikinius tyrimus [125].

Norint išvengti kvėpavimo raumenų funkcijos sutrikimo ITS, tikslinga ankstyva ir optimali kvėpavimo raumenų mobilizacija, apgalvotas kvėpavimą slopinančių anestetikų ir NRJ blokuojančių vaistų skyrimas bei tinkamo ventiliacijos metodo, leidžiančio spontanių kvėpavimą, parinkimas.

Neabejotina ir ankstyvo papildomo maitinimo reikšmė. Esant kritinėms būklėms padidėja kortizolio, katecholaminų, gliukagono ir augimo hormono gamyba, nustatoma hiperglikemija, hiperinsulinemija, hiperlaktatemija, intensyvesnė gliukoneogenezė bei sumažėjusi glikogeno gamyba. Papildomo maitinimo tikslas yra pirmiausiai išgelbėti gyvybę ir pagreitinti sveikimą, apsaugant nuo neuropatijos ir raumenų masės nykimo bei funkcijos sutrikimo [131]. Ankstyvas enterinis maitinimas sumažina ITS pacientų mirštamumą ir sergamumą [120, 132].

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

Gydymas monokloniniais ir polikloniniais antikūnais prieš bakterijų endotoksinus, monokloniniais antikūnais prieš tumoro nekrozės faktorių  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), interleukino-1 receptorių antagonistais, trombocitų aktyvinančio faktoriaus receptorių antagonistu, anti-oksidantais, N-acetilcistenu, hemofiltracijos ir plazmaferezės metodais buvo neveiksmingas [8]. Naujoviškas gydymas turėtų veikti uždegimą skatinančius citokinus, laisvuosius radikalus, raumenų genų ekspresiją, jonų kanalų funkciją ir proteolitinius raumenų mechanizmus [133].

### **3.6. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo išeitys**

Per pastaruosius 20 metų ITS gydytų pacientų išgyvenamumas reikšmingai pailgėjo [63]. Tačiau ilgas gydymas intensyviosios terapijos skyriuje turi neigiamos įtakos su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei [29, 134]. KBP ir KBM gali sukelti ilgalaikę sunkią negalią pacientams po kritinės

ligos [2], taip pat sąlygoti didesnę ligotumą dėl užsitęsusio gydymo ITS ir ligoninėje [42, 43] bei dėl ilgalaikės DPV [1]. Didžiausią įtaką ITS gydytų pacientų fiziniam aktyvumui (po 6 mėnesių išvykus iš ITS) turi ilgesnė nei 120 val. dirbtinė plaučių ventiliacija, KBNRP ir terapinių intervencijų skaičius gydymo ITS laikotarpiu [29]. Nustatyta, kad didžiausios problemos, išgyvenus kritinę ligą, susijusios su neuroraumeniniais ir neuropsichologiniais sutrikimais [135].

Pasireiškus KBNRP, sveikimo periodu pirmiausiai pagerėja raumenų jėga rankose, vėliau stiprėja proksimalinių kojų dalių, kvėpavimo ir galiausiai distalinių kojų dalių raumenys [118].

M. Herridge ir kolegės stebėjo pacientus su ūminiu kvėpavimo sutrikimo sindromu 5 metus po išvykimo iš stacionaro. Raumenų silpnumas ir funkcijos sutrikimas buvo dažnas pacientams po 1 metų stebėjimo, fizinės būklės pagerėjimas buvo nevisiškas ir po 5 stebėjimo metų [60, 135]. S. Fletcheris ir kolegės pakartotinai vertino 22 pacientus, gydytus ITS ilgiau nei 28 dienas, po 12–57 mėnesių (mediana – 42,5 mėn.). Autoriai nustatė, kad nuolatinis silpnumas ir likęs motorinis bei sensorinis neurologiniai deficitai labai dažni išgyvenusiems ilgalaikį gydymą ITS (jutimų sutrikimų nustatyta 27,0 % pacientų, motorikos – 18,0 %, jutimų ir motorikos – 14,0 %) [53]. F. Kerbaulas ir kolegės tyrė 15 pacientų, kuriems pasireiškė raumenų silpnumas po ilgalaikės dirbtinės plaučių ventiliacijos (> 15 parų). Po 12 mėnesių pakartotinio stebėjimo nustatyta, kad iš 8 atvykusių pacientų 2 (25,0 %) vis dar nevaikščiojo [90].

Daugėja duomenų, kad KBP ir KBM išeitys yra skirtingos.

Jei pacientui nustatoma KBP, dauguma pasveiksta iš dalies (sunki KBP) arba visiškai (lengva ar vidutinio sunkumo KBP) [63]. Iš 29 pacientų su KBP, po 1 metų nuolatinis motorinis sutrikimas nustatytas 5 (22,0 % išgyvenusių) [32]. Kitame tyrime iš 4 pacientų su nustatyta KBP, po 1 metų vienas pasveiko, vienam išliko tetraplegija, dviem – kliniškai reikšmingas raumenų silpnumas [136]. U. Zifko tyrime iš 26 pacientų su KBP, 13 pakartotinai tirti po 13–24 mėn., iš jų tik 2 pacientų (15,0 %) neurologinis

ištyrimas buvo normalus, 6 nustatyta klinikinių polineuropatijos požymių (46,0 %), visiems 13 pacientų rasta ENMG pakitimų bent viename nerve [137]. M. De Seze'o tyrime [138] 11 iš 19 pacientų su KBP visiškai pasveiko, 6 išliko nuolatinis silpnumas po 2 metų po išvykimo iš ITS. Tetraparezė, tetraplegija ar paraplegija gali likti iki 32,0 % sunkiausios būklės pacientų [138].

S. Koch ir kt. nustatė, kad pacientai su KBP ir KBM po 1 metų po išvykimo iš ITS labiau būdingas sunkus funkcinis sutrikimas ir jutimų sutrikimai, įskaitant skausmingą polineuropatiją, nei pacientams su KBM [139]. Autoriai nustatė užsitęsusio neuroraumeninio pažeidimo rizikos veiksnius: didesnės insulino dozės per pirmas dvi gydymo ITS savaites, sepsis, pasireiškęs taikant ITS gydymą, ligos sunkumas, vyresnis amžius, mažesnė raumenų jėga išvykimo iš ITS laikotarpiu bei KBP kartu su KBM pasireiškimas per pirmas dvi gydymo ITS savaites. Pacientai su KBM ir KBP buvo gydomi stacionare reikšmingai ilgiau nei pacientai su izoliuota KBM (atitinkamai 35 ir 19 dienų,  $p = 0,004$ ) [48]. Italų daugiacentriame CRIMYNE tyrime [136] iš 92 ITS gydytų pacientų, 28 nustatytas KBNRP, o išvykstant iš ITS laikotarpiu KBNRP požymiai išliko 18 pacientų. Po 6 mėnesių, vertinant klinikinę būklę ir atlikus neurofiziologinius tyrimus, 7 iš 15 pacientų buvo pasveikę (47,0 %) – 6 pacientai su KBM ir 1 pacientas su KBP. Pacientams su KBP nustatytos blogesnės išeitys: po 1 metų 4 pacientams nustatytas reikšmingas raumenų silpnumas.

A. Semmleris ir kolegos, priešingai nei kiti autoriai, stebėjo labai palankias polineuropatijos išeitis: tyrime 51 pacientas, kuris skundėsi raumenų silpnumu išvykstant iš ITS, pakartotinai apžiūrėtas praėjus 6–24 mėnesiams (mediana 11 mėn.) po ilgo gydymo ITS. 21 pacientui (41,0 %) su KBP raumenų jėgos, vertintos 5 balų sistema, bendra vidutinė balų suma buvo 56 (47–60), o pacientų be KBP vidutinė raumenų jėgos balų suma buvo 60 (58–60) ( $p < 0,001$ ) [140]. KBP diagnozė po 11 mėnesių išvykus iš ITS buvo susijusi su ilgesne gydymo ITS ir DPV trukme.

Nors KBM susijusi su užsitęsusiu gydymu ITS ir didesnėmis gydymo sąnaudomis: pacientai su KBM po kepenų transplantacijos gydyti ITS



49 ± 36 dienas, palyginti su 14 ± 14 d. pacientais be KBM [16], tačiau šie pacientai, išgyvenę kritinę ligą, dažniausiai visiškai pasveiksta per savaites ar mėnesius 20, 136]. Pacientų, kuriems nustatyta KBM, raumenų jėga geresnė, jie išvyksta iš ligoninės anksčiau nei pacientai su KBM ir KBP [48]. Po 12 mėnesių išvykus iš ITS, visi 7 ITS kontrolės grupės pacientai (100,0 %) ir 4 iš 8 (50,0 %) pacientų su KBM funkciškai pasveiko, tačiau šis skaičius reikšmingai mažesnis pacientams su kombinuota KBM ir KBP (pasveiko 3 iš 11 (27,0 %)). Ilgalaikio neuroraumeninio silpnumo rizikos veiksniai buvo užsitęsusi imobilizacija, didesnės insulino dozės per pirmas 2 gydymo ITS savaites, sepsio diagnozė gydymo ITS laikotarpiu, ligos sunkumas, vyresnis amžius, mažesnis bendras raumenų jėgos balas išvykimo iš ITS laikotarpiu ir KBM ir KBP diagnozavimas per pirmas dvi gydymo ITS savaites [139].

D. Intiso ir kolegų [93] ištyrė 42 pacientus, kuriems po gydymo ITS nustatytas neuroraumeninis pažeidimas bei taikytas reabilitacinis gydymas. Gydant jiems nustatyta KBP (71,0 %), KBM (14,5 %) ar abi šios patologijos (14,5 %). Po išvykimo iš neuroreabilitacijos skyriaus (vidutiniškai po 76 ± 28 dienų), 27 pacientams (64,2 %) ENMG tyrimas buvo normalus, 13 (31,0 %) asmenų liko KBNRP požymių (10 KBP; 3 KBP ir KBM), nors visiems stebėtas pagerėjimas. Visiems pacientams, kuriems nustatyta izoliuota KBM, klinikiniai ir elektrofiziologiniai pokyčiai atsikūrė. Po 5 metų per pakartotinį vertinimą iš 37 atvykusių pacientų 31 (84,0 %) ENMG tyrimas buvo normalus, 6 (16,0 %) nustatyta pakitimų (4 KBP; 2 KBP ir KBM). Raumenų jėgos, vertintos 5 balų sistema, pagerėjimas dokumentuotas visiems pacientams tiek išvykstant iš neuroreabilitacijos skyriaus, tiek po 5 metų. Šiame tyrime 57,0 % pacientų stebėtos palankios išeitys.

Mažiau palankios KBM išeitys nurodytos H. Sanderio ir kolegų publikacijoje: iš 8 pacientų su ūmine arefleksine kvadriplegija ir raumenų biopsijoje elektroninės mikroskopinės analizės būdu patvirtinta KBM, 6 pacientai mirė, vienas pasveiko per 1 mėnesį, vienam liko reikšminga kvadriparezė net ir po 1 metų [65]. Tokia miopatijos forma yra reta. Vis dar

diskutuojama, ar tai yra KBM spektro sutrikimas, ar atskiras nozologinis vienas [20].

Apibendrinus 36 tyrimų rezultatus, N. Latronico ir kolegų sisteminėje apžvalgoje nurodoma, kad beveik trečdalis pacientų, sirgusių KBP, KBM arba abiem šiomis ligomis, praėjus vidutiniškai 3–6 mėnesiams (stebėjimas truko iki 8 m.) po išvykimo iš ITS vis dar buvo neįgalūs (jiems nustatyta tetraplegija, tetraparezė ar paraplegija); nuolatiniai lengvi sutrikimai (sumažėję ar išnykę sausgyslių refleksai, pirštinių arba kojinių tipo jutimų sutrikimai, raumenų atrofija, skausmingos hiperestezijos) nustatyti net ir pacientams be funkcijų sutrikimų. Publikacijoje prieita prie išvados, kad pasveiko (t. y. savarankiškai kvėpuoja ir vaikšto) 68,4 % paciento, su sunkia negalia liko 28,1 % paciento [62].

Taigi, daugiau nei pusė pacientų, kuriems nustatytas KBNRP, visiškai pasveiksta [32, 33, 45, 53, 62, 93, 118, 138]. Didžioji dalis pasveiksta per 1–3 mėnesius [1]. Lengvais ar vidutinio sunkumo atvejais tikėtinas greitas ir visiškas pasveikimas be motorikos sutrikimų ar raumenų silpnumo [32, 33, 53, 137, 138]. Sunkūs atvejai siejami su nevisišku [10, 33] arba užsitęsusi sveikimu, o klinikinių ir neurofiziologinių KBNRP požymių gali išlikti iki 5 metų po išvykimo iš ITS [53, 60].

KBP ir (ar) KBM gali būti siejamos su blogesne gydymo ITS išėjimu ir didesniu mirštamumu tiek ligoninėje, tiek išvykus [32, 42, 43, 62]. Net raumenų jėgos sumažėjimas statistiškai reikšmingai susijęs su didesniu mirštamumu [141]. Tikėtina, kad didesnę mirštamumą lemia sunki pirminė liga, dėl kurios pacientas gydomas ITS, o ne nervų ar raumenų pažeidimas [1, 31]. Apibendrinus 36 tyrimų rezultatus, N. Latronico ir kolegų sisteminėje apžvalgoje nurodoma, kad, bendras pacientų su KBNRP mirštamumas (hospitalinis ir po ligoninės) yra 23,8 % [62].

KBNRP ir didesnio mirštamumo ryšį patvirtina daug mokslinių tyrimų. J. Garnacho-Montero ir kolegės nustatė, kad pacientų su KBP mirštamumas yra reikšmingai didesnis palyginti su pacientais be KBP (84 % palyginti su 56,5 %,  $p = 0,01$ ) [43]. F. Leijtenas taip nustatė reikšmingą

mirštamumo skirtumą tarp pacientų KBNRP ir be (atitinkamai 48 % ir 19 %,  $p = 0,03$ ) [32]. Statistiškai reikšmingai mažiau pacientų su ITS įgytu silpnumu išgyveno 180 dienų palyginti su pacientais be raumenų silpnumo (38 % palyginti su 77 %,  $p = 0,033$ ) [65]. J. Khano tyrime KBP diagnozė buvo susijusi su didesniu pacientų mirštamumu (55 % palyginti su 0 %,  $p < 0,001$ ) [49]. S. Nanasas nustatė, kad pacientų su KBNRP mirštamumas ITS buvo reikšmingai didesnis nei pacientų be KBNRP (32 % lyginant su 20 %,  $p < 0,05$ ) [37].

Apibendrinus literatūrą, galima teigti, kad KBNRP yra dažna gydymo ITS komplikacija, pasireiškianti kaip polineuropatija, miopatija arba abi šios būklės kartu. Nors surinkta daug informacijos apie klinikinius požymius, dažnį ir rizikos veiksnius, kol kas nėra žinoma veiksmingų gydymo metodų, diskutuojama apie išėtis ir profilaktiką.

## 4. DARBO METODAI

Tyrimas atliktas Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centre, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurofiziologinių tyrimų kabinete. Klinikinio tyrimo protokolą patvirtino Lietuvos bioetikos komitetas, išduotas leidimas atlikti biomedicininį tyrimą Nr. 8/035 (išduotas 2009-04-09) (1 priedas). Kiekvienas tiriamasis prieš įtraukiant į tyrimą susipažino su Asmens informavimo forma ir raštu sutiko dalyvauti tyrime, pasirašydamas Informuoto asmens sutikimo formą (2 priedas).

### 4.1. Tiriamųjų atranka, įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijai

Tiriamieji atrinkti iš Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų I reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriaus pacientų. Tyrime dalyvavo 105 asmenys, ilgai gydyti ITS, ir 96 kontrolinės grupės tiriamieji, atrinkti pagal amžių ir lytį, nesirgę periferinės nervų sistemos ar raumenų ligomis. Kontrolinės grupės asmenų elektrofiziologinių tyrimų duomenys naudoti apskaičiuojant nervinio impulso laidumo rodiklių (jutiminių ir motorinių nervų atsakų amplitudžių, distalinių latentinių periodų ir nervinio impulso laidumo greičių) normalias vertes (angl. *reference value*) absoliučiais skaičiais.

Ilgo gydymo ITS trukmė nustatyta apskaičiavus vidutinę gydymo I reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje kalendoriniais metais (vidurkis su vienu standartiniu nuokrypiu, 5 + 2 paros – t. y. 7 paros ir ilgiau). Įtraukimas į tyrimą truko dvejus kalendorinius metus. Tiriamieji atitiko įtraukimo kriterijus ir nebuvo neįtraukimo kriterijų.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Abiejų lyčių asmenys, ilgai (7 paros ir ilgiau) gydyti ITS.
2. Tiriamųjų asmenų amžius 18 metų ir vyresni.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Asmuo neatitinka įtraukimo kriterijų.
2. Asmuo serga pirmine psichikos liga.

3. Asmuo nesutinka dalyvauti tyrime ir nepasirašo Informuoto asmens sutikimo formos.

## **4.2. Tyrimo metodai**

Tiriamuosius asmenis ištyrėme neurologiškai bei neurofiziologiškai du kartus: išvykimo iš ITS dieną bei pakartotinai praėjus ne mažiau nei 6 mėnesiams nuo pirmojo tyrimo. Atvirksti pakartotinio tyrimo kvietėme atvykti visus pacientus, ištirtus jiems išvykstant iš ITS. Tiek per pirmąjį, tiek per pakartotinį tyrimą taikėme tą patį ištyrimo protokolą. Neurologinį ir neurofiziologinį pacientų ištyrimą atliko šio darbo autorė.

### **4.2.1. Bendras būklės įvertinimas**

Vertinant bendrą tiriamojo būklę surinkti pirmos atvykimo į ITS valandos ir paros duomenys. Pacientai suskirstyti į terapinius ir chirurginius. Chirurginiai ligoniai padalyti į skubios (operacija atlikta greičiau nei per 24 val. po jos suplanavimo) ir planinės chirurgijos ligonių grupes.

Atliekant tyrimą vertinti šie rodikliai:

- Amžius, lytis.
- Gydytojų ITS trukmė.
- DPV trukmė.

DPV trukmei nustatyti skaičiuota invazinės arba neinvazinės DPV trukmė valandomis. Jei dirbtinė plaučių ventiliacija to paties gulėjimo ITS laikotarpiu taikyta kelis kartus, vertinta visų DPV epizodų laikų suma.

- Sedacijos trukmė.

Sedacijos ir analgezijos trukmė (toliau – sedacijos trukmė) – tai laikas, kai ligoniui sujaudinti ir skausmui sumažinti vartota nuolatinė vaisto (midazolamo, diazepam, morfino, fentanilio, propofolio, tiopentalio, haloperidolio) infuzija. Sedacijos nutraukimo ir atnaujinimo atvejais buvo skaičiuojama bendra visų sedacijos epizodų trukmė.

- Organų sistemų pažeidimas ir būklės sunkumas guldymo į ITS laikotarpiu ir išvykimo iš ITS laikotarpiu.

Organų sistemų pažeidimas nustatytas pagal SOFA (angl. *Sequential Organ Failure Assessment*; Nuolatinio organų nepakankamumo

vertinimo sistema, 3 priedas) sistemą ligonio hospitalizavimo į ITS laikotarpiu. SOFA sistema skirta ligonio būklės pasikeitimams gydant ITS ir organų sistemų nepakankamumui įvertinti. Naudoti blogiausi pirmos arba paskutinės gydymo paros klinikinių parametrų ir laboratorinių tyrimų duomenys. Didesnis už 0 SOFA balų skaičius laikytas organų sistemos pažeidimu. Maksimalus SOFA balų skaičius – 24. DODS nustatytas ligoniams, kurių SOFA sistemos balų skaičius hospitalizavimo į ITS laikotarpiu buvo didesnis arba lygus šešiams.

Būklės sunkumas guldymo į ITS laikotarpiu nustatytas pagal SAPS 3 (angl. *Simplified Acute Physiology Score 3*, Trečioji supaprastinta ūminių fiziologinių sutrikimų skalė; nuorodą į skalę galima rasti [www.saps3.org](http://www.saps3.org)) ir APACHE II (angl. *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*; Antroji ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo sistema, 4 priedas) sistemas. Būklės sunkumui nustatyti pagal SAPS 3 sistemą naudoti blogiausi fiziologiniai pirmos gulėjimo ITS valandos duomenys. Būklės sunkumui nustatyti pagal APACHE II skalę naudoti blogiausi fiziologiniai pirmos paros ITS duomenys. Maksimalus APACHE II sistemos balų skaičius, kai prognozuojamas mirštamumas 100 %, yra 71. Maksimalus SAPS 3 balų skaičius, kai prognozuojamas mirštamumas 100 %, yra 217.

Organų sistemų pažeidimą ir būklės sunkumą vertino tas pats gydytojas reanimatologas, mokantis atlikti šiuos vertinimus.

#### **4.2.2. Klinikinis neurologinis ištyrimas**

Visus asmenis tyrėme neurologiškai naudodami įprastinį protokolą, kuriuo vertinome neuropatijos ir miopatijos simptomus ir klinikinius požymius. Apklausos ir klinikinio neurologinio ištyrimo protokolas pateiktas 5 priede.

Siekiant išsiaiškinti jutiminius ir motorinius KBNRP simptomus, tiriamiesiems tiek per pirmąjį, tiek per pakartotinį ištyrimą pateikėme tuos pačius klausimus – šešis apie jutiminius simptomus (skausmą, tirpimą ar nejautrą rankose ir kojose), du apie motorinius (silpnumą rankose ir kojose). Jei atsakymai į du pateiktus klausimus apie jutiminius simptomus buvo

teigiami, vertinome, kad pacientui yra jutiminės neuropatijos simptomų. Ar yra motorinės neuropatijos simptomų, vertinome tuomet, kai atsakymas į vieną iš dviejų pateiktų klausimų apie motorinius simptomus buvo teigiamas. Bendras kūno silpnumas ir skausmai atliekant judesį, plintantys iš juosmens į kojas, nesieti su KBNRP.

Objektyvūs neuropatijos požymiai vertinti atlikus klinikinį neurologinį jutimų, motorikos ir refleksų ištyrimą. Vertinome skausmo, švelnaus prisilietimo, vibracijos ir padėties jutimus visose keturiose galūnėse. Skausmo jutimą tyrėme adatele. Skausmo jutimas vertintas kaip normalus, sumažėjęs (hipalgezija) ar išnykęs (analgezija). Lietimo jutimas atliktas braukiant vatos kamuoliuku. Lietimas vertintas kaip normalus, sumažėjęs (hipoestezija) ar išnykęs (anestezija). Vibracijos pojūtis tirtas 128 Hz kamertonu, kuris buvo priglaudžiamas prie kojos nykščio ir plaštakos II piršto nago. Vibracinis jutimas vertintas balais (nuo 0 iki 8). Vibracinis jutimas buvo nesutrikęs, jei rankose vertintas 7 balais ir daugiau, kojose – 6 balais ir daugiau. Padėties jutimas vertintas judinant kojos nykščio ir plaštakos II piršto distalinę falangą. Padėties jutimo sutrikimu laikyta, jei pacientas nenurodė sąnario judesio krypties.

Tyrėme šiuos visų galūnių sausgyslių refleksus: dvigalvio raumens (*m. biceps brachii*), žastinio-stipininio raumens (*m. brachioradialis*), kelio girnelės ir Achilo sausgyslės. Refleksai vertinti kaip normalūs, susilpnėję ar negauti.

Vertinome 3 raumenų grupių jėgą kiekvienoje galūnėje (dilbio tiesimas ir lenkimas, riešo tiesimas, klubo lenkimas ir tiesimas, pėdos lenkimas). Raumenų jėga vertinta nuo 0 iki 5 balų pagal MRC (angl. *Medical Research Council Scale for Muscle Strength*) skalę: 0 – nėra raumens susitraukimo; 1 – minimalūs judesiai plokštumoje; 2 – neįveikia traukos jėgos, galimi judesiai plokštumoje; 3 – įveikia traukos jėgą, bet negali pasipriešinti trukdymui; 4 – jėga sumažėjusi, bet gali pasipriešinti trukdymui ir traukos jėgai; 5 – normali jėga. Bendra raumenų jėga vertinta pagal B. de Jonghe metodą [30, 139]. Vertinant pagal šį metodą, kiekvienos raumenų grupės jėgos

įvertinimas sumuojamas, bendra balų suma gali svyruoti nuo 0 iki 60. Jei bendra raumenų jėga < 24 balai, būklė vertinta kaip tetraplegija, jei ≤ 48 balai – tetraparezė, 49–59 balai – lengva tetraparezė, 60 balų – normali raumenų jėga.

Įvertinome raumenų atrofijų buvimą rankų ir kojų proksimalinėse (žastuose ir šlaunyse) bei distalinėse (plaštakose ir pėdose) dalyse.

Visi klinikiniai požymiai vertinti kaip polineuropatijos požymiai tik tuomet, jei pasireiškė abiejose kūno pusėse.

#### **4.2.3. Neurofiziologinis ištyrimas**

Visiems tiriamiesiems neurofiziologinis tyrimas atliktas standartiniu Nihono Kohdeno aparatu „Neuropack“ 2. Tyrimus atlikome pagal rekomenduojamas metodikas, patvirtintas Tarptautinės klinikinės neurofiziologijos federacijos (angl. *International Federation of Clinical Neurophysiology, ICFN*) [101, 142, 143].

**Nervų laidumo tyrimas (elektroneurografija, ENG).** ENG tyrimą atlikome stimuliuodami šiuos nervus: rankoje vienoje pusėje vidurinio (*n. medianus*) ir alkūninio (*n. ulnaris*) nervų motorines ir jutimines skaidulas, kojose – abipus šėivinį (*n. peroneus*), blauzdinį (*n. tibialis*) ir blauzdos odos (*n. suralis*) nervus. Pakartotinai tirta tos pačios pusės viršutinė galūnė, kaip ir per pirmąjį tyrimą.

*N. medianus* motorinės skaidulos tirtos naudojant plokštelines registruojančius elektrodus. Registruojantis elektrodas tvirtintas virš trumpojo atitraukiamojo rankos nykščio raumens (*m. abductor pollicis brevis*), referentinis – ant nykščio distalinės falangos. Stimuliuota dviejuose taškuose: distaliniame taške dilbyje 7 cm proksimaliau registruojančio elektrodo ir proksimaliniame taške alkūnės duobėje medialiau dvigalvio žasto raumens sausgyslės. Jutiminės skaidulos vertintos naudojant žiedinius elektrodus, registruojant antidrominį veikimo potencialą. Aktyvus elektrodas uždėtas ant II piršto proksimalinės falangos, referentinis – ant distalinės. Nervas stimuliuotas dilbyje 13 cm proksimaliau registruojančio elektrodo.

*N. ulnaris* motorinės skaidulos tirtos naudojant plokštelines registruojančius elektrodus. Registruojantis elektrodas tvirtintas virš



atitraukiamojo mažyljo raumens (*m. abductor digiti minimi*), o referentinis – ant mažojo piršto distalinės falangos. Stimuluota dviejuose taškuose: distaliniame taške dilbyje 7 cm proksimaliau registruojančio elektrodo ir proksimaliniame taške alkūnėje ties išoriniu antkrumpliū. Jutiminės skaidulos vertintos naudojant žiedinius elektrodus, registruojant antidrominį veikimo potencialą. Aktyvus elektrodas uždėtas ant V piršto proksimalinės falangos, referentinis – ant distalinės. Nervas stimuliuotas dilbyje 11 cm proksimaliau registruojančio elektrodo.

*N. peroneus* motorinės skaidulos tirtos naudojant plokštelines registruojančius elektrodus. Registruojantis elektrodas tvirtintas virš trumpojo pirštus tiesiančiojo raumens (*m. extensor digitorum brevis*), o referentinis – ant kojos nykščio. Stimuluota dviejuose taškuose: distaliniame taške čiurnoje 7 cm proksimaliau registruojančio elektrodo ir proksimaliniame taške pakinklyje ties šeivikaulio galva.

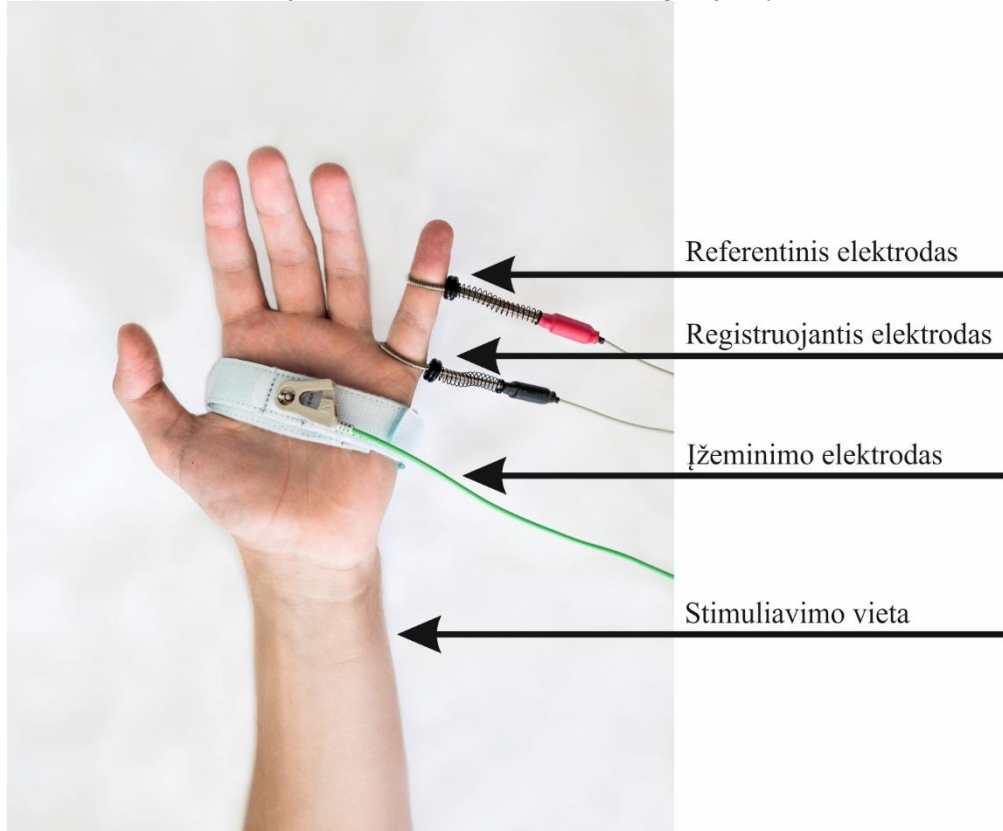
*N. tibialis* tirtas naudojant plokštelines registruojančius elektrodus, registruojantis elektrodas tvirtintas ant odos ties kojos nykščio atitraukiamuoju raumeniu (*m. abductor hallucis*), o referentinis – ant didžiojo piršto. Stimuluota distaliniame taške už vidinės kulkšnies (*malleolus medialis*) 7 cm proksimaliau registruojančio elektrodo ir proksimaliniame taške pakinklio duobėje.

*N. suralis* tirtas antidrominiu būdu, atsakas registruotas plokšteliniais elektrodais, registruojantis elektrodas tvirtintas tarp šoninės kulkšnies (*malleolus lateralis*) ir Achilo sausgyslės, referentinis – 3 cm distaliau. Stimuluota 14 cm proksimaliau registruojančio elektrodo 2 cm lateraliau vidurinės blauzdos linijos. Naudojome vidurkinimą; jei po 10 impulsų nestebėta stabilaus atsakymo, vertinta, kad atsako nėra, o amplitudė prilyginta 0  $\mu$ V.

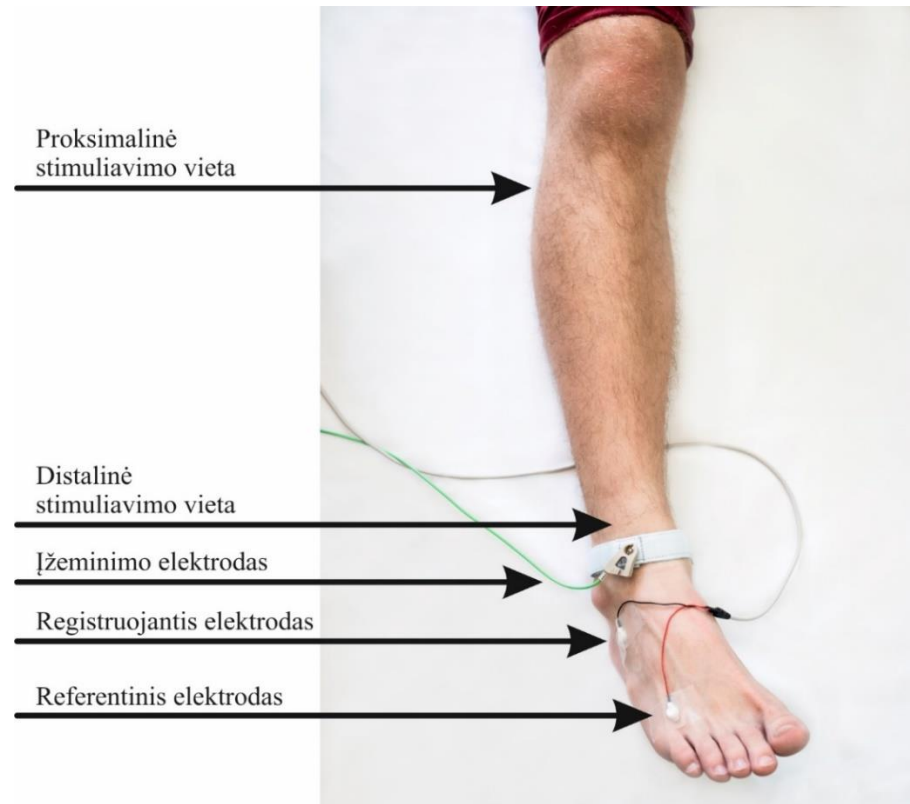
Nervai stimuliuoti pavieniais supramaksimalaus stiprumo srovės impulsais (t. y. 20 % stipresne už reikalingą sukelti visišką raumens susitraukimą). Naudoti 20 Hz ir 3 kHz filtrai, stimuliacijos dažnis 1 Hz, impulso trukmė 0,2 ms.

Jutiminio (alkūninio) ir motorinio (šėivinio) nervų ENG tyrimo schema pateikta 1 ir 2 paveiksluose.

**1 pav.** Alkūninio nervo jutiminių skaidulų elektroneurografijos tyrimo schema.



**2 pav.** Šėivinio nervo motorinių skaidulų elektroneurografijos tyrimo schema.



Užregistravę suminį raumens veikimo potencialą, SRVP, (angl. *compound muscle action potential*), vertinome:

- Amplitudę – SRVP aukštį (mV) nuo izolinijos iki negatyvaus piko.
- Distalinį latentinį periodą (DL) – laiką, nuo stimulo artefakto iki potencialo nuokrypio nuo izolinijos (ms).
- Nervinio impulso laidumo motoriniu nervu greitį (NLG) – apskaičiavome pagal formulę padaliję atstumą tarp stimuliacijos taškų iš latentinių periodų distaliniame ir proksimaliniame stimuliacijos taškuose skirtumo (m/s).

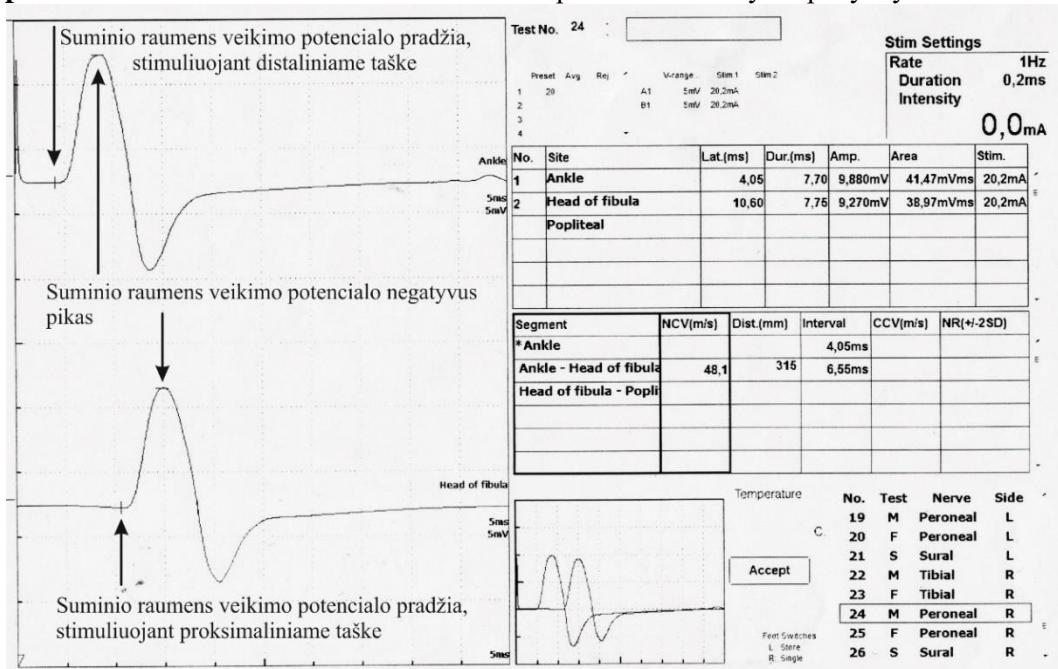
Užregistravę jutiminio nervo veikimo potencialą (JNVP) (angl. *sensory nerve action potential*, SNAP), vertinome:

- Amplitudę – JNVP aukštį nuo pradinio pozityvaus piko iki negatyvaus piko, arba nuo izolinijos iki negatyvaus piko, jei pradinio pozityvaus piko neregistruota ( $\mu\text{V}$ ).
- Distalinį latentinį periodą (DL) – laiką nuo stimulo artefakto iki potencialo nuokrypio nuo izolinijos (ms).
- Nervinio impulso laidumo sensoriniu nervu greitį (NLG) – apskaičiavome pagal formulę padaliję atstumą tarp stimuliacijos ir registracijos taškų iš latentinio periodo (m/s).

SRVP (šeivinio nervo) ir JNVP (alkūninio nervo) Jutiminio (alkūninio) nervo ir motorinio (šeivinio) nervų ENG užrašas pateiktas 3 ir 4 paveiksluose.

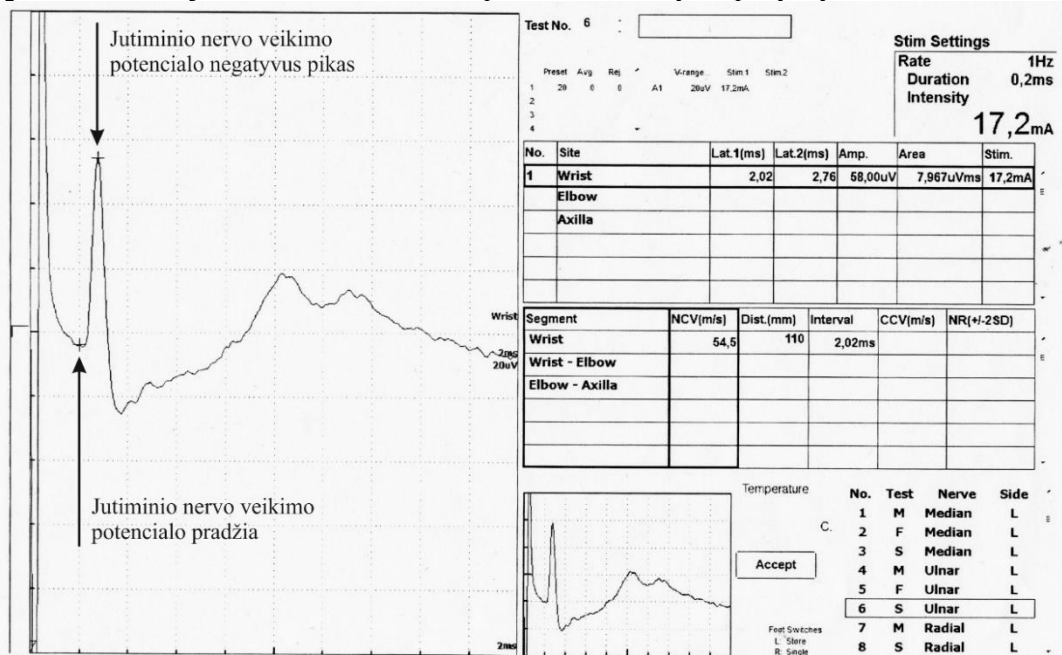
ENG rodikliai lyginti su kontrolinės grupės atitinkamo amžiaus ir lyties normaliomis vertėmis, nustatytomis mūsų laboratorijoje.

3 pav. Šeivinio nervo suminio raumens veikimo potencialo užrašymo pavyzdys.



Paaiškinimai. Užrašė nurodytas automatiškai apskaičiuotas latentinis periodas (Lat [ms]), amplitudė (Amp.), nervinio impulso plitimo greitis (NCV [m/s]).

4 pav. Alkūninio jutiminio nervo veikimo potencialo užrašymo pavyzdys.



Paaiškinimai. Užrašė nurodytas automatiškai apskaičiuotas latentinis periodas (Lat.1 [ms]), amplitudė (Amp.), nervinio impulso plitimo greitis (NCV [m/s]).

**Elektromiografija (EMG).** Elektromiografiškai tyrėme šiuos raumenis: deltinį rankos raumenį (*m. deltoideus*), trumpąjį atitraukiamąjį rankos nykščio raumenį (*m. abductor pollicis brevis*), tiesųjį kojos šlaunies raumenį (*m. rectus femoris*) ir priekinį blauzdos raumenį (*m. tibialis anterior*). Tyrimas atliktas

koncentrinu adatiniu elektrodu. Kiekvienas iš šių raumenų adatiniu elektrodu tirtas bent 4 taškuose. Registruotas aktyvumas, kai raumuo ramybės būsenos (vertintas spontaninis aktyvumas) ir esant nedideliam įtempimui (vertinti motorinio vieneto veikimo potencialai, MVVP).

- Spontaninis aktyvumas raumenyje fiksuotas tuomet, jei bent viename taške buvo registruota fibriliacijų ir (arba) aštrių teigiamų bangų. Spontaninis aktyvumas vertintas kaip gautas arba negautas.
- Esant nedideliam įtempimui raumenyje užregistruota 20 MVVP, vertintas MVVP pobūdis – vertinimas suformuluotas kaip normalūs MVVP, neurogeninio tipo MVVP (didesnės trukmės ir amplitudės MVVP) ir miopatinio tipo MVVP (trumpesni, polifaziški, nedidelės amplitudės MVVP).

Naudoti 10 Hz ir 5 kHz filtrai.

#### 4.3. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo diagnozė ir tiriamųjų grupių sudarymas

*Polineuropatijos diagnozė.* Polineuropatijos diagnozė suformuluota remiantis diagnostiniais distalinės simetrinės polineuropatijos kriterijais, pasiūlytais JAV neurologijos akademijos (angl. *American Academy of Neurology*) [144]. Šie kriterijai apima tiek klinikinius, tiek elektrofiziologinius polineuropatijos požymius. Distalinės simetrinės polineuropatijos tikimybė įvertinama nuo didžiausios (4 balai) iki mažiausios (1 balas) (5 lentelė).

**5 lentelė.** Distalinės simetrinės polineuropatijos tikimybė remiantis JAV neurologijos akademijos 2005 m. kriterijais [144].

Neuropatijos simptomai*	Žemi ar neišgaunami Achilo refleksai	Hipestezija distalinėse galūnių srityse	Silpnumas ar atrofija distaliniuose galūnių raumenyse	ENMG tyrimas	Polineuropatijos tikimybė
Taip	Taip	Taip	Taip	Pakitęs	4 balai
Ne	Taip	Taip	Taip	Pakitęs	4 balai
Taip	Taip	Taip	Ne	Pakitęs	4 balai
Taip	Taip	Ne	Ne	Pakitęs	4 balai
Taip	Ne	Taip	Ne	Pakitęs	4 balai
Ne	Taip	Ne	Taip	Pakitęs	3 balai
Taip	Ne	Ne	Ne	Pakitęs	3 balai
Ne	Ne	Ne	Ne	Pakitęs	2 balai
Ne	Taip	Ne	Ne	Pakitęs	2 balai

Taip	Taip	Taip	Ne	Norma	2 balai
Taip	Ne	Taip	Ne	Norma	1 balas
Ne	Ne	Ne	Ne	Norma	-

\* Neuropatijos simptomai: tirpimas, nejautra ar skausmas pėdose abipus.  
Radinių kombinacijos, kurios nėra kliniškai būdingos, lentelėje nepateikiamos.

Polineuropatijos diagnozę formulavome, jei polineuropatijos požymiai įvertinti 3 ir 4 balais. Jei polineuropatijos požymiai įvertinti nuo 0 iki 2 balų, vertinta, kad pacientas neturi polineuropatijos.

Minimalūs elektrofiziologiniai polineuropatijos kriterijai nustatyti tuomet, jei aptikti pakitę bent dviejų skirtingų nervų atsakai (bent vienas iš nervų – blauzdos odos nervas). Atskirų nervų elektrofiziologinių rodiklių pakitimai lyginti su mūsų kontrolinės grupės pacientų duomenimis. Pažeidimo požymiu laikytas vidurkis ir dviejų standartinių nuokrypių skirtumas. Amplitudės pažeidimo požymiu laikyta amplitudė, mažesnė nei vidurkis – 2SN; DL pažeidimo požymiu laikytas periodas, ilgesnis nei vidurkis + 2SN, NLG pažeidimo požymiu laikytas greitis, mažesnis nei vidurkis – 2SN. Atskirų nervų rodikliai, laikyti kaip pakitę, pateikti 6 lentelėje.

**6 lentelė.** Nervų rodiklių vertės, laikytos pažeidimu

		<b>Amplitudė</b>	<b>DL (ms)</b>	<b>NLG (m/s)</b>
<b>Motoriniai nervai</b>	Vidurinis	< 4,0 mV	> 4,0	< 48,3
	Alkūninis	< 4,9 mV	> 3,8	< 50,0
	Šeivinis	< 2,7 mV	> 4,6	< 40,4
	Blauzdinis	< 3,8 mV	> 4,3	< 40,0
<b>Jutiminiai nervai</b>	Vidurinis	< 15,2 μV	> 3,7	< 48,1
	Alkūninis	< 12,4 μV	> 3,5	< 47,7
	Blauzdos odos	< 5,4 μV	-	< 39,7

Paaiškinimai. Normaliosios vertės nustatytos pagal kontrolinės grupės tyrimų rezultatus, vertinant vidurkį ir 2 standartinius nuokrypius. Amplitudės ir NLG pažeidimu laikyta, jei rodiklio vertė mažesnė nei vidurkis – 2SN; DL pažeidimu laikyta, jei rodiklio vertė didesnė nei vidurkis + 2SN. mV – milivoltai. μV – mikrovoltai. DL – distalinis latentinis periodas. ms – milisekundės. NLG – nervinio impulso laidumo greitis. m/s – metrai per sekundę.

*Kritinių būklių polineuropatijos diagnozė.* KBP diagnozuota tuomet, jei buvo šie kriterijai [2]: 1. Pacientas serga kritiškai sunkia liga. 2. Galūnių silpnumas ar sunkumas atjungiant nuo dirbtinės plaučių ventiliacijos, atmetus su neuroraumeniniu pažeidimu nesusijusias priežastis. 3. Elektrofiziologiniai aksoninės motorinės ir sensorinės polineuropatijos požymiai. KBP nustatyta, jei atliekant ENMG tyrimą nenustatyta seno neurogeninio pažeidimo požymių,

arba jei nerasta paūmėjimo požymių, bei atmesta kita galima polineuropatijos priežastis (cukrinis diabetas, lėtinis inkstų pažeidimas, lėtinis alkoholizmas ir kt.).

*Miopatijos diagnozė.* Miopatija diagnozuota remiantis klinikinio (proksimalinių ir (ar) distalinių galūnių silpnumas, su raumenų atrofijos pokyčiais ar be jų nesant jutimų sutrikimo) ir ENMG tyrimo rezultatais. Elektrofiziologinis ištyrimas siekiant nustatyti miopatiją atliktas remiantis Amerikos Neuroraumeninių ligų ir elektrodiagnostinės medicinos rekomendacijomis [143]. Miopatijai būdingi pokyčiai: MVVP trumpi, žemos amplitudės ir polifaziški su spontaninio aktyvumo požymiais arba be jų proksimaliniuose ir (ar) distaliniuose raumenyse.

*Kritinių būklių miopatijos diagnozė.* KBM diagnozuota, jei buvo šie kriterijai [2]: 1. Pacientas serga kritiškai sunkia liga. 2. Galūnių silpnumas ar sunkumas atjungiant nuo dirbtinės plaučių ventiliacijos, atmetus su neuroraumeniniu pažeidimu nesusijusias priežastis. 3. Atliekant adatinę EMG nustatyti trumpi, žemos amplitudės miopatiniai MVVP, su spontaniniu aktyvumu ar be jo.

*Su kritine būkle nesusijęs neuroraumeninis pažeidimas* nustatytas tuomet, jei nervų pažeidimas nesietas su kritine liga, rasta kitų ligų požymių, atliekant ENMG tyrimą nustatyti tik seno neurogeninio pažeidimo požymiai be ūminės ligos ar proceso paūmėjimui būdingų pakitimų bei nustatyta kita galima polineuropatijos priežastis (cukrinis diabetas, lėtinis inkstų pažeidimas, lėtinis alkoholizmas ir kt.).

*Mononeuropatijos* (vidurinio, alkūninio ar šėvinio nervo pažeidimo) diagnozė patvirtinta ENMG tyrime aptikus būdingus pakitimus [101].

**Tiriamųjų grupės.** KBNRP diagnozė suformuluota tuomet, jei buvo nustatoma KBP ir (ar) KBM. Tiriamuosius suskirstėme į dvi grupes: 1. Pacientai, kuriems nustatytas KBNRP (priskirti pacientų su KBNRP grupei) – tiriamajam nustatyta KBP ir (ar) KBM. 2. Pacientai, kuriems nenustatytas KBNRP (priskirti pacientų be KBNRP grupei). Šios grupės tiriamiesiems galėjo būti nustatomi kai kurie periferinių nervų ar raumenų pažeidimo

požymiai, tačiau jie nepriskirti KBNRP grupei, nes neatitiko diagnostinių klinikinių ir elektrofiziologinių polineuropatijos kriterijų.

#### 4.4. Statistinė duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant kompiuterinės statistinės analizės SPSS (versija 20.0) ir R programinį paketą.

Kiekybinių kintamųjų skirstinių normalumui tikrinti naudotas Kolmogorovo ir Smirnovu suderinamumo arba Šapiro-Vilko kriterijai. Kiekybinių kintamųjų charakteristikos pateikiamos kaip aritmetinis vidurkis su standartiniu nuokrypiu (SN) bei mažiausia ir didžiausia verte arba mediana ir 25 bei 75 procentiliais. Dviem nepriklausomoms imtims palyginti naudotas Stjudento T testas arba neparametrinis Manio-Vitnio-Vilkoksono testas. Lyginant daugiau nei dvi grupes kiekybinio kintamojo atžvilgiu (pacientų su KBNRP, be KBNRP ir kontrolinės grupės elektrofiziologinių rodiklių palyginimas), taikytas neparametrinis Kruskal-Wallis testas bei atlikta *post hoc* analizė lyginant grupes poromis atskirai (*pairwise comparison*). Dviem priklausomoms imtims palyginti naudotas T testas priklausomoms imtims arba neparametrinis Vilkoksono ženklų kriterijus. Poriniai matavimai lyginti taikant neparametrinį McNemaro testą.

Kategoriniai kintamieji pateikiami absoliutaus kiekio ir procentine išraiška. Priklausomumui tarp požymių nustatyti taikytas chi kvadrato arba Fišerio tikslusis testas.

Tiesinei priklausomybei tarp kiekybinių kintamųjų įvertinti naudojome Pirsono arba Spirmeno koreliacijos koeficientą. Koreliacija vertinta kaip silpna, jei koreliacijos koeficientas  $r \leq 0,39$ ; vidutinio stiprumo  $r = 0,40 - 0,69$ ; stipri koreliacija  $r \geq 0,70$ .

Klinikinio ir elektroneuromiografijos ištyrimo jautrumas ir specifiškumas buvo skaičiuojamas analizuojant ROC (angl. *receiver operator characteristic*) kreives ir skaičiuojant plotą po jomis (AUC, angl. *area under curve*). Įvertinimas svyruoja nuo 0,5 iki 1,0, didesnė vertė nurodo geresnę prognozavimo vertę. Nervų atsakų amplitudžių kritinės vertės (angl. *cut-off*) buvo skaičiuojamos maksimizuojant optimalų jautrumą ir specifiškumą



Dvinarės daugiaveiksnės logistinės regresijos žingsniniu (*forward stepwise*) metodu nustatyti veiksniai, kurie prognozuoja KBNRP. Į logistinės regresijos modelį buvo įtraukti tie veiksniai, kurie reikšmingai paveikė KBNRP išsivystymą per dvinarę vienaveiksę analizę. Kiekvienam rizikos veiksniai apskaičiuotas galimybių santykis (GS) ir jo 95 % pasiklovimo intervalas (PI).

Pasirinktas reikšmingumo lygmuo 0,05, todėl rezultatai vertinti kaip statistiškai reikšmingi, kai  $p$  (*p-value*) < 0,05. Visos pateiktos  $p$  reikšmės skirtos tikrinti dvipusėms hipotezėms.

## 5. TYRIMŲ REZULTATAI

### 5.1. Bendra tiriamųjų charakteristika

Tiriamąją imtį sudarė 105 pacientai, gydyti ITS 7 paras ir ilgiau. 9 (8,6 %) tiriamiesiems nustatytas su kritine būkle nesusijęs lėtinis neuroraumeninis pažeidimas: 4 asmenims ši pažeidimą sukėlė cukrinis diabetas, 3 – piktnaudžiavimas alkoholiu, 2 – kraujo liga. Šių asmenų duomenys tolimesnėje analizėje nenaudoti. Darbe analizuoti 96 asmenų duomenys. 7 lentelėje pateikiami ištirtų asmenų duomenys.

**7 lentelė.** Bendra ištirtų asmenų charakteristika.

Rodiklis	Tiriamieji (n = 96)
Lytis, vyrai (procentai)	54 (56,3 %)
Amžius, metai <sup>o</sup>	51,86 ± 16,79 (19–85)
Gydymo ITS trukmė, dienos <sup>o</sup>	19,44 ± 13,59 (7–79)
DPV trukmė, valandos	208 (86–421)
Sedacijos trukmė, valandos	115 (48–215)
Pirmos dienos APACHE II, balai	16,50 (12–21)
Pirmos valandos SAPS 3, balai	56 (50–65)
Pirmos ITS dienos SOFA, balai	7 (4–9)
DODS pirmą gydymo ITS parą	58 (60,4 %)
Sepsis gydant ITS	34 (35,4 %)
Paskutinės ITS dienos SOFA, balai	2 (2–3)
DODS paskutinę gydymo ITS parą	5 (5,2 %)

Paiškinimai. Kiekybiniai kintamieji pateikiami mediana ir 25 bei 75 procentiliais; kategoriniai kintamieji pateikiami absoliutaus kiekio ir procentine išraiška. <sup>o</sup> – amžius ir gydymo ITS trukmė pateikiama vidurkiu su standartiniu nuokrypiu bei mažiausia ir didžiausia verte. APACHE II – angl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*. DODS – dauginis organų funkcijų sutrikimo sindromas. DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija. ITS – intensyviosios terapijos skyrius. n – tiriamųjų skaičius. SAPS 3 – angl. *Simplified Acute Physiology Score*. SOFA – angl. *Sequential Organ Failure Assessment*.

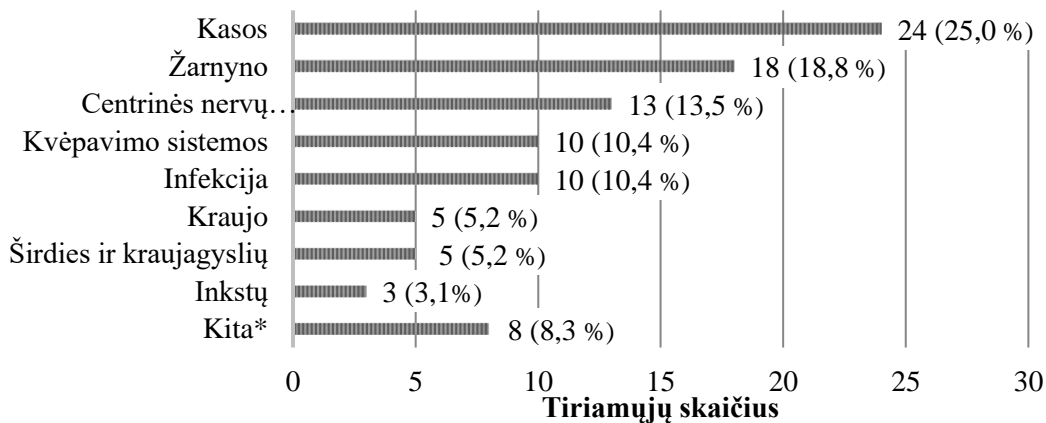
Dirbtinė plaučių ventiliacija netaikyta 13 pacientų (13,5 %), sedacija netaikyta 25 pacientams (26,0 %).

Daugiausiai pacientų ITS gydyti dėl terapinio profilio patologijos – 65 (67,7 %); 16 (16,7 %) – dėl planinės chirurginės patologijos, 15 (15,6 %) pacientų – dėl skubios chirurginės patologijos.

Didžiąją tiriamųjų dalį sudarė pacientai, hospitalizuoti į ITS dėl kasos ar žarnyno pažeidimo (42 pacientai, 43,8 %).

Priežastys, dėl kurių pacientai gydyti ITS, pateiktos 5 paveiksle.

**5 pav.** Tiriamųjų pasiskirstymas pagal ligų, dėl kurių buvo gydomi intensyviosios terapijos skyriuje, rūšis.



Paaiškinimai. \* Šią grupę sudarė pacienti, sirgę ginekologinėmis (n = 1), metabolinėmis (n = 2), kepenų (n = 2) ligomis bei turėję mišrią patologiją (n = 3).

Kontrolinę grupę elektrofiziologiniams rodikliams palyginti sudarė 96 sveiki asmenys nuo 18 iki 84 m. amžiaus, iš jų 52 vyrai ir 44 moterys. Kontrolinės grupės tiriamieji statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo ilgai ITS gydytų pacientų pagal amžių ir lytį (8 lentelė).

**8 lentelė.** Pacientų, ilgai gydytų intensyviosios terapijos skyriuje, ir kontrolinio pogrupio asmenų demografiniai duomenys.

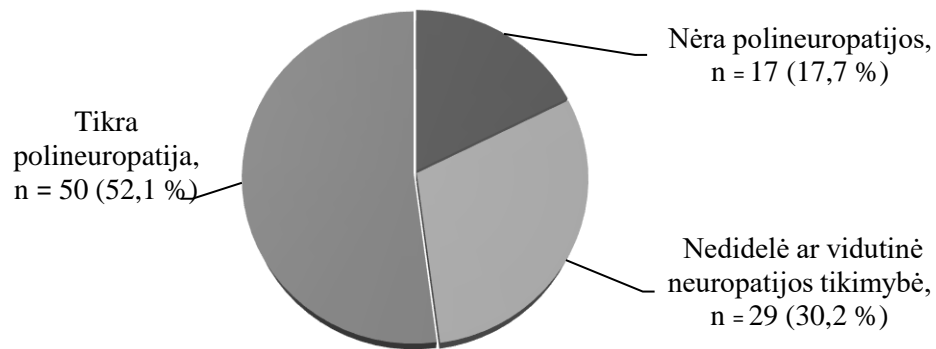
	Tiriamieji (n = 96)	Kontrolinė grupė (n = 96)	p vertė*
Lytis, vyrai (procentai)	54 (56,3 %)	52 (54,2 %)	0,91
Amžius, metai	51,86 ± 16,79 (19–85)	50,82 ± 12,41 (18–84)	0,54

Paaiškinimai. Amžius pateikiamas vidurkiu su standartiniu nuokrypiu ir didžiausia bei mažiausia verte; lytis pateikiama absoliutaus kiekio ir procentine išraiška. n – tiriamųjų skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp tiriamųjų ir kontrolinės grupės.

## 5.2. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo diagnozė

Remiantis distalinės simetrinės polineuropatijos diagnozavimo kriterijais [144], 50 asmenų (52,1 %) nustatyta polineuropatija (polineuropatijos požymiai įvertinti 3 ir 4 balais). 17 pacientų neturėjo polineuropatijos simptomų ir požymių (polineuropatijos požymiai įvertinti 0 balų). Tiriamųjų pasiskirstymas pagal polineuropatijos tikimybę pateiktas 6 paveiksle.

6 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal polineuropatijos tikimybę.



Paaiškinimai. n – tiriamųjų skaičius.

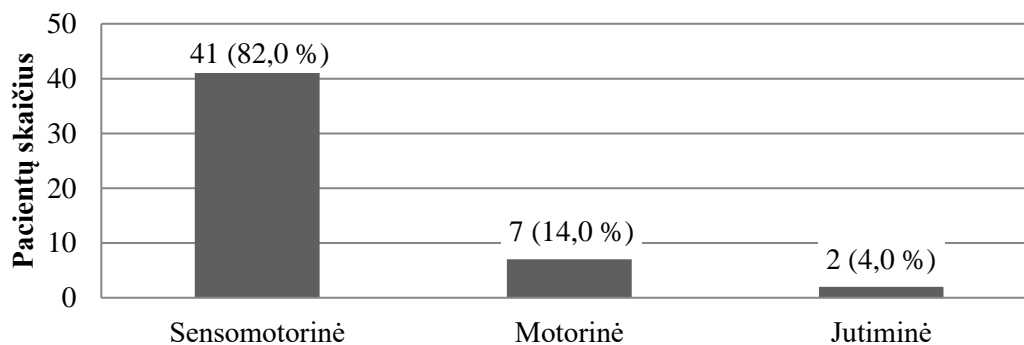
Simptomų ir elektrofiziologinių požymių, būdingiausių KBNRP, analizei tiriamuosius suskirstėme į dvi grupes. 50 pacientų (52,4 %), kuriems polineuropatijos požymiai įvertinti 3 ar 4 balais, nustatytas KBNRP, jie priskirti pacientų su KBNRP grupei. 46 asmenims (47,6 %), kuriems nenustatyta polineuropatijos požymių arba jie įvertinti 1 ar 2 balais, nenustatytas KBNRP, jie priskirti pacientų be KBNRP grupei.

### 5.3. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo simptomai ir požymiai

Siekdami nustatyti simptomus ir požymius, kuriais pasireiškia KBNRP, analizavome pacientų su KBNRP (n = 50) klinikinio ir elektrofiziologinio tyrimo rezultatus bei lyginome pacientų su KBNRP ir be KBNRP duomenis.

Visais atvejais KBNRP pasireiškė kaip aksoninio tipo polineuropatija. Demielinizuojančios polineuropatijos nenustatyta nė vienam tiriamajam. Pasiskirstymas pagal nervinių skaidulų pažeidimo pobūdį pateiktas 7 paveiksle.

7 pav. Pasiskirstymas pagal polineuropatijos pobūdį.



Paaškinimai. Procentinė išraiška nuo visų pacientų, kuriems nustatyta polineuropatija (n = 50).

Dažniausiai nustatyta sensomotorinė polineuropatija – 41 (82,0 %) pacientui. 7 pacientams (14,0 %) nustatyta motorinė polineuropatija. Jutiminė neuropatija diagnozuota 2 pacientams (4,0 %) – šiems pacientams nustatyti normalūs motorinių nervų atsakai, blauzdos odos (*n. suralis*) nervo atsakų negauta abipus (vienas pacientas 25 metų amžiaus, kitas – 53 metų). Visiems pacientams polineuropatija pasireiškė kojose, 35 (70,0 %) kartu ir rankose.

Miopatija nustatyta 12 pacientų (24,0 %), tačiau tik kartu su periferinių nervų pažeidimu.

### 5.3.1. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo simptomai

Siekdami nustatyti dažniausius subjektyvius požymius, kurie leistų įtarti KBNRP, įvertinome tirtų asmenų skundus.

34 (68,0 %) tiriamieji su KBNRP pažymėjo skundų, susijusių su neuroraumeniniu pažeidimu. Pacientų be KBNRP grupėje skundų išsakė 10 pacientų (21,7 %) ( $p < 0,001$ ). Siekdami įvertinti dažniausius skundus, kuriuos pažymi pacientai su KBNRP, analizavome jų pasiskirstymą tarp pacientų su ir be KBNRP grupių. Rezultatai pateikti 9 lentelėje.

**9 lentelė.** Skundai, kuriuos išsakė pacientai su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu ir be kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo.

		Pacientai su KBNRP (n = 50)	Pacientai be KBNRP (n = 46)	p vertė*
<b>Skausmas</b>	Rankose	1 (2,0 %)	1 (2,2 %)	1
	Kojose	2 (4,0 %)	0	0,43
<b>Tirpimas</b>	Rankose	8 (16,0 %)	1 (2,2 %)	0,06
	Kojose	9 (18,0 %)	1 (2,2 %)	0,001
<b>Nejautra</b>	Rankose	1 (2,0 %)	0	1
	Kojose	1 (2,0 %)	0	1
<b>Silpnumas</b>	Rankose	25 (50,0 %)	10 (21,7 %)	0,004
	Kojose	31 (62,0 %)	10 (21,7 %)	< 0,001

Paaškinimai. Kategoriniai kintamieji pateikiami absoliutaus kiekio ir procentine išraiška. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. n – tiriamųjų skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pacientų su KBNRP ir pacientų be KBNRP grupių.

Jutimų sutrikimais skundėsi 10 (20,0 %) pacientų su KBNRP ir 1 (2,2 %) pacientas be KBNRP ( $p = 0,006$ ). Silpnumą pažymėjo 33 (66,0 %) pacientai su KBNRP ir 10 (21,7 %) pacientų be KBNRP ( $p < 0,001$ ). Visi pacientai nurodė jutimų sutrikimų tik kartu su galūnių silpnumu. Pacientų su

KBNRP grupėje 22 (44,0 %) asmenys pažymėjo rankų ir kojų silpnumą, 3 (6,0 %) – tik rankų, 9 (18,0 %) – tik kojų. Du pacientai (4,0 %) nurodė tik kojų tirpimą, 1 (2,0 %) – tik rankų, 7 (14,0 %) – rankų ir kojų. Kojų skausmas ir nejautra pasireiškė tik kartu su tirpimu. Vienai pacientei be KBNRP rankos skausmas galėjo būti susijęs su riešo kanalo sindromu, tačiau ji taip pat skundėsi rankų ir kojų tirpimu. Kitų pacientų nurodyti sensoriniai skundai su tuneliniais sindromais nebuvo susiję.

Dažniausiai pacientai su KBNRP skundėsi kojų tirpimu bei rankų ir kojų silpnumu.

### 5.3.2. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo požymiai

Siekdami nustatyti objektyvius požymius, kurie leistų įtarti KBNRP, įvertinome tirtų asmenų neurologinio ištyrimo rezultatus bei palyginome objektyvaus neurologinio ištyrimo rezultatus tarp pacientų su KBNRP ir be KBNRP.

**Jutimų sutrikimai.** 45 pacientams (90,0 %) KBNRP grupėje nustatyta objektyvių jutimų sutrikimų. Pacientų be KBNRP grupėje 24 pacientams (52,2 %) nustatyta jutimų sutrikimų ( $p < 0,001$ ). Siekdami įvertinti, kurie jutimų sutrikimai būdingi pacientams su KBNRP, palyginome jutimų sutrikimų pasiskirstymą tarp pacientų su KBNRP ir be KBNRP. Rezultatai pateikiami 10 lentelėje.

**10 lentelė.** Jutimų sutrikimai, nustatyti pacientams su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu ir be kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo.

Jutimų sutrikimai		Pacientai su KBNRP (n = 50)	Pacientai be KBNRP (n = 46)	p vertė*
Skausmo	Rankose	4 (8,0 %)	0	0,12
	Kojose	4 (8,0 %)	1 (2,2 %)	0,36
Lietimo	Rankose	4 (8,0 %)	0	0,12
	Kojose	9 (18,0 %)	2 (4,3 %)	0,06
Vibracinis	Rankose	34 (68,0 %)	9 (19,6 %)	< 0,001
	Kojose	42 (84,0 %)	20 (43,5 %)	< 0,001
Padėties	Rankose	7 (14,0 %)	1 (2,2 %)	0,6
	Kojose	14 (28,0 %)	1 (2,2 %)	< 0,001

Paaiškinimai. Kategoriniai kintamieji pateikiami absoliutaus kiekio ir procentine išraiška. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. n – tiriamųjų skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pacientų su KBNRP ir pacientų be KBNRP grupių.

Dažniausiai pacientams su KBNRP nustatyti jutimų sutrikimai – sutrikęs vibracinis rankų ir kojų jutimas bei padėties jutimas kojose.

**Sausgyslių refleksų pokyčiai.** 39 (78,0 %) asmenims su KBNRP nustatyta sausgyslių refleksų pokyčių ir 10 asmenų (21,7 %) be KBNRP ( $p < 0,001$ ). Siekdami nustatyti, kurių sausgyslių refleksų pakitimai būdingi KBNRP, palyginome šių pacientų bei pacientų be KBNRP ištyrimo duomenis. Rezultatai pateikti 11 lentelėje.

**11 lentelė.** Sumažėję ar neišgaunami sausgyslių refleksai, nustatyti pacientams su kritinių būklių neurotraumeniniu pažeidimu ir be kritinių būklių neurotraumeninio pažeidimo.

Susilpnėję ar neišgaunami sausgyslių refleksai	Pacientai su KBNRP (n = 50)	Pacientai be KBNRP (n = 46)	p vertė*
Dvigalvio raumens	3 (6,0 %)	0	0,24
Žastinio-stipininio raumens	7 (14,0 %)	0	0,01
Kelio girnelės	20 (40,0 %)	1 (2,2 %)	< 0,001
Achilo sausgyslės	39 (78,0 %)	9 (19,6 %)	< 0,001

Paaikškinimai. Kategoriniai kintamieji pateikiami absoliutaus kiekio ir procentine išraiška. KBNRP – kritinių būklių neurotraumeninis pažeidimas. n – tiriamųjų skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pacientų su KBNRP ir pacientų be KBNRP grupių.

32 (64,0 %) pacientams su KBNRP nustatyta sausgyslių refleksų pokyčių tik kojose, likusiems 7 – ir rankose. 39 (78,0 %) asmenims Achilo refleksai abipus buvo pakitę, iš jų 20 (40,0 %) pacientų Achilo refleksų neišgauta.

1 pacientei, kuriai KBNRP nenustatytas, Achilo refleksai abipus buvo normalūs, tačiau nustatyti žemesni kelio refleksai abipus. Šiai pacientei nustatytas vibracinio kojų jutimo sutrikimas, tačiau ENMG tyrimas nebuvo pakitęs. Pacientė neturėjo skundų, susijusių su neurotraumeniniu pažeidimu. Šiuo atveju kelio girnelės sausgyslių refleksų pokytis nevertintas kaip polineuropatijos požymis.

Pacientams su KBNRP statistiškai reikšmingai dažniau nei pacientams be KBNRP nustatyti pakitę (sumažėję ar išnykę) žastinio-stipininio raumens, kelio girnelės bei Achilo sausgyslių refleksai.

**Raumenų jėga.** Vidutinė bendra raumenų jėga pacientams su KBNRP įvertinta  $52,12 \pm 6,30$  balo (35–60), pacientams be KBNRP –  $57,3 \pm 6,7$  (30–60) (skirtumas statistiškai reikšmingas,  $p < 0,001$ ). 2 pacientams be KBNRP nustatyta centrinio tipo hemiparezė. Šių pacientų duomenys į raumenų jėgos analizę neįtraukti.

Siekdami nustatyti raumenų jėgos pokyčius, palyginome pacientų su KBNRP ir pacientų be KBNRP grupių asmenų jėgos įvertinimą. Analizės rezultatai pateikti 12 lentelėje.

**12 lentelė.** Raumenų jėgos įvertinimas pacientams su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu ir be kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo.

<b>Raumenų jėgos įvertinimas</b>	<b>Pacientai su KBNRP (n = 50)</b>	<b>Pacientai be KBNRP (n = 44)</b>	<b>p vertė*</b>
Vidutinė bendrą raumenų jėga	52,12 ± 6,30	58,61 ± 3,20	< 0,001
< 24 balai (tetraplegija)	0	0	1
24–48 balai (tetraparezė)	17 (34,0 %)	2 (4,5 %)	0,003
49–59 balai (lengva parėzė)	24 (48,0 %)	9 (20,5 %)	0,003
60 (normali jėga)	9 (18,0 %)	33 (75,0 %)	< 0,001

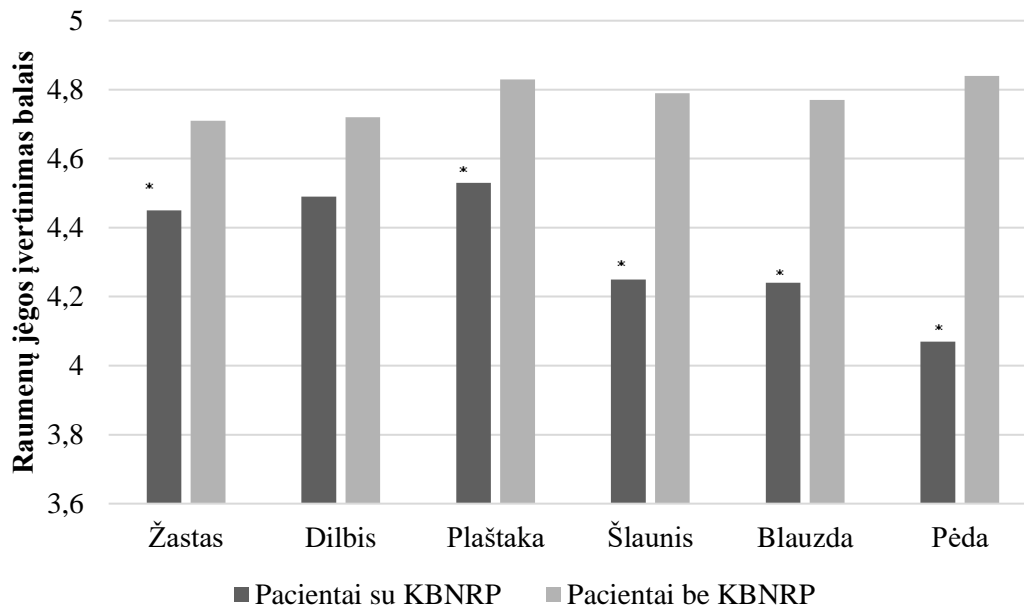
Paaiškinimai. Vidutinė bendra raumenų jėga pateikiama vidurkiu su standartiniu nuokrypiu. Kategoriniai kintamieji pateikiami absoliutaus kiekio ir procentine išraiška. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. n – tiriamųjų skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pacientų su KBNRP ir pacientų be KBNRP grupių.

KBNRP grupėje bendra vidutinė raumenų jėga buvo statistiškai reikšmingai mažesnė palyginti su pacientų be KBNRP grupe ( $p < 0,001$ ). Tetraplegija nenustatyta nė vienam pacientui. 17 pacientų su KBNRP raumenų jėga buvo reikšmingai sumažėjusi (tetraparezė). 9 pacientų raumenų jėga buvo normali.

Norėdami nustatyti, kurių raumenų grupių jėga sumažėja labiausiai, analizavome atskirų raumenų grupių jėgos įvertinimą balais bei lyginome pacientų su KBNRP ir pacientų be KBNRP grupes. Palyginimo rezultatai pateikti 8 paveiksle.



**8 pav.** Raumenų grupių jėgos įvertinimas pacientams su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu ir be kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo.



Paaiškinimai. KBNRP, kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. \* – statistiškai reikšmingas skirtumas tarp pacientų su KBNRP ir pacientų be KBNRP grupių.

Vidutinis raumenų grupės jėgos įvertinimas balais statistiškai reikšmingai skyrėsi visose raumenų grupėse, išskyrus dilbio raumenis (vidutinė dilbio raumenų jėga pacientų su KBNRP grupėje 4,49 balo, pacientų be KBNRP grupėje 4,72 balo,  $p = 0,06$ ).

Siekdami nustatyti, kuriose galūnių dalyse raumenų jėgos sumažėjimas dažniausias, vertinome silpnumo pasiskirstymą proksimalinėse ir distalinėse galūnių dalyse bei lyginome pacientų su KBNRP ir pacientų be KBNRP grupių duomenis. Rezultatai pateikti 13 lentelėje.

**13 lentelė.** Raumenų silpnumas proksimalinėse ir distalinėse galūnių dalyse pacientams su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu ir be kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo.

Raumenų silpnumas		Pacientai su KBNRP (n = 50)	Pacientai be KBNRP (n = 44)	p vertė*
Rankų	Proksimaliai	30 (60,0 %)	9 (20,5 %)	< 0,001
	Distaliai	24 (48,0 %)	5 (11,4 %)	< 0,001
Kojų	Proksimaliai	36 (72,0 %)	6 (13,6 %)	< 0,001
	Distaliai	32 (64,0 %)	3 (6,8 %)	< 0,001

Paaiškinimai. Kategoriniai kintamieji pateikiami absoliutaus kiekio ir procentine išraiška. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. n – tiriamųjų skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pacientų su KBNRP ir pacientų be KBNRP grupių.

Tiek proksimalinėse, tiek distalinėse galūnių dalyse raumenų jėgos sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis pacientams su KBNRP nei pacientams be KBNRP.

Pacientams su KBNRP raumenų jėgos sumažėjimas proksimalinėse galūnių dalyse nustatytas dažniau nei distalinėse, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo pagal rankų raumenų jėgos sumažėjimą (proksimalinės dalis lyginant su distalinėmis,  $p = 0,18$ ) ir kojų (proksimalinės dalis lyginant su distalinėmis,  $p = 0,39$ ) nenustatyta.

Pacientams su KBNRP, palyginti su pacientais be KBNRP, statistiškai reikšmingai dažniau nustatyta sumažėjusi raumenų jėga tiek proksimalinėse, tiek distalinėse galūnių dalyse.

**Raumenų atrofijos.** 21 (42,0 %) pacientui su KBNRP nustatytos raumenų atrofijos, 4 (8,7 %) pacientams be KBNRP taip pat stebėtos atrofijos ( $p < 0,001$ ). Norėdami įvertinti raumenų atrofijų dažnį, analizavome pasiskirstymą proksimalinėse bei distalinėse galūnių dalyse bei lyginome rezultatus tarp pacientų su KBNRP ir pacientų be KBNRP grupių. Analizės rezultatai pateikti 14 lentelėje.

**14 lentelė.** Raumenų atrofijos pacientams su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu ir be kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo.

Raumenų atrofijos		Pacientai su KBNRP (n = 50)	Pacientai be KBNRP (n = 46)	p vertė*
Rankų	Proksimaliai	8 (16,0 %)	2 (4,3 %)	0,09
	Distaliai	13 (26,0 %)	2 (4,3 %)	0,004
Kojų	Proksimaliai	10 (20,0 %)	3 (6,5 %)	0,06
	Distaliai	18 (36,0 %)	2 (4,3 %)	< 0,001

Paiškinimai. Kategoriniai kintamieji pateikiami absoliutaus kiekio ir procentine išraiška. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. n – tiriamųjų skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pacientų su KBNRP ir pacientų be KBNRP grupių.

KBNRP grupėje, palyginti su pacientų be KBNRP grupe, raumenų atrofijos statistiškai reikšmingai dažniau stebėtos distalinėse rankų ir kojų dalyse.

Pacientams su KBNRP statistiškai reikšmingo skirtumo pagal rankų raumenų atrofijų dažnį (proksimalinėse dalyse palyginti su distalinėmis) nenustatyta ( $p = 0,13$ ), tačiau atrofijos statistiškai reikšmingai dažniau stebėtos distalinėse kojų dalyse nei proksimalinėse ( $p = 0,02$ ).

Įvertinę klinikinio neurologinio ištyrimo duomenis nustatėme, kad kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas dažniausiai pasireiškia jutimų sutrikimais (sutrikęs vibracinis rankų ir kojų jutimas bei padėties jutimo sutrikimas kojose), sausgyslių refleksų pokyčiais (sumažėjęs ar išnykęs rankų žastinio-stipininio raumens sausgyslės ir kojų kelio girnelės bei Achilo sausgyslės refleksai), motorikos sutrikimais (galūnių raumenų jėgos sumažėjimu proksimaliai ir distaliai bei distalinių galūnių dalių raumenų atrofijomis).

#### **5.4. Elektrofiziologiniai kritinių būklių neurauraumeninio pažeidimo požymiai**

Siekėme išsiaiškinti galimus elektrofiziologinio tyrimo pokyčius esant KBNRP, nustatyti būdingiausius pakitimus bei surasti elektrofiziologinius ligos kriterijus. Ieškojome jautriausių ir specifiskiausių elektrofiziologinių rodiklių. Palyginome pacientų su KBNRP bei pacientų be KBNRP elektroneuromiografijos tyrimo rezultatus, palyginimui naudojome kontrolinės grupės sveikų asmenų rodiklius.

Elektrofiziologinių polineuropatijos kriterijų nustatyta 50 (100,0 %) asmenų pacientų su KBNRP grupėje bei 6 (13,0 %) asmenims pacientų be KBNRP grupėje. Šie 6 asmenys, turėję elektrofiziologinių neuroraumeninio pažeidimo požymių, nepriskirti KBNRP grupei, nes jiems nebuvo nustatyta kitų (klinikinių) polineuropatijos požymių.

Iš ištirtų 96 asmenų, 6 (6,3 %) pacientams nustatyti elektrofiziologiniai vidurinio nervo pažeidimo riešo segmente požymiai (riešo kanalo sindromas, RKS): 2 pacientams su KBNRP ir 4 pacientams be KBNRP. 7 (7,3 %) pacientams nustatyti elektrofiziologiniai alkūninio nervo pažeidimo alkūnės segmente požymiai (alkūnės kanalo sindromas, AKS): 3 pacientams su KBNRP ir 4 pacientams be KBNRP. Miopatijai būdingi pokyčiai nustatyti 12 pacientų (12,5 %), visi šie asmenys priskirti pacientų su KBNRP grupei, nes kartu nustatyti periferinių nervų pažeidimo požymiai.

##### **5.4.1. Elektroneurografijos rezultatai**

ENG tyrimas atliktas visiems 96 tiriamiesiems. KBNRP grupėje 2 pacientų vidurinio nervo (*n. medianus*) atsakai neįtraukti į analizę dėl nustatyto RKS ir 3 pacientų alkūninio nervo (*n. ulnaris*) atsakai dėl nustatyto AKS. Pacientų be KBNRP grupėje 4 pacientų vidurinio ir alkūninio nervų atsakai neįtraukti į analizę dėl RKS ir AKS. Mononeuropatijų (riešo ir alkūnės kanalo sindromų) dažnis tarp pacientų su KBNRP ir pacientų be KBNRP grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (RKS,  $p = 0,42$ ; AKS,  $p = 0,47$ ).

Pacientų su KBNRP ENG tyrimo rezultatai pateikiami 15 lentelėje.

**15 lentelė.** Pacientų su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu elektroneurografijos tyrimo rezultatai.

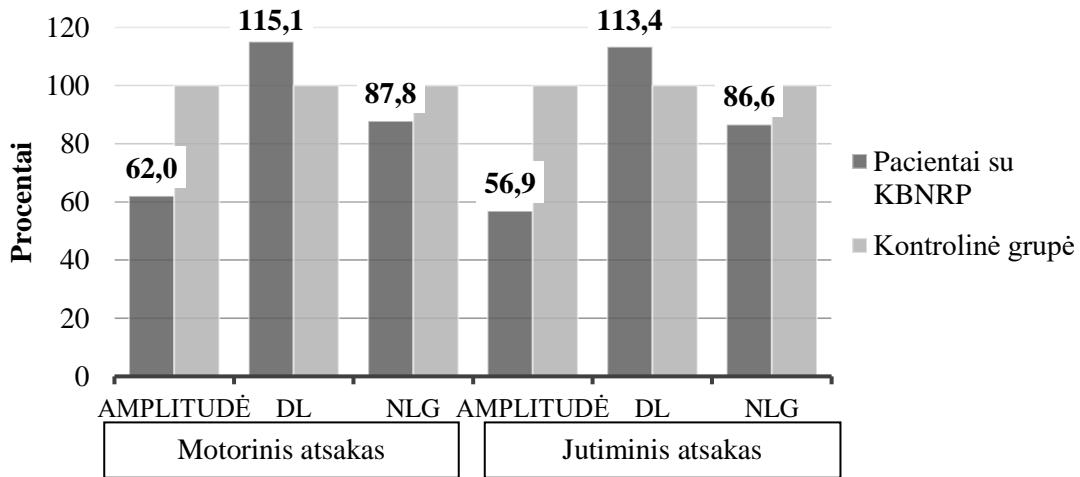
		Ištirtų nervų skaičius	Normalus atsakas	Pakitęs atsakas	Negauta atsako
<b>Motoriniai nervai</b>	Vidurinis	48	29 (60,4 %)	19 (39,6 %)	0
	Alkūninis	47	36 (76,6 %)	11 (23,4 %)	0
	Šeivinis	100	18 (18,0 %)	53 (53,0 %)	29 (29,0 %)
	Blauzdinis	100	46 (46,0 %)	36 (36,0 %)	18 (18,0 %)
<b>Jutiminiai nervai</b>	Vidurinis	48	27 (56,3 %)	20 (41,7 %)	1 (2,1 %)
	Alkūninis	47	27 (57,4 %)	19 (40,4 %)	0
	Blauzdos odos	100	28 (28,0 %)	2 (2,0 %)	70 (70,0 %)

Nustatėme, kad KBNRP grupėje dažniausiai pakinta kojų nervų atsakai: šeivinio ir blauzdinio nervų motoriniai bei blauzdos odos jutiminiai.

Siekdami nustatyti dažniausius elektrofiziologinio tyrimo pokyčius vertinome atskirų nervų rodiklius bei lyginome juos su pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų elektrofiziologiniais rodikliais.

**Vidurinio nervo (*n. medianus*) rodiklių analizė.** Norėdami nustatyti, kuris vidurinio nervo rodiklis pakinta labiausiai, palyginome pacientų su KBNRP ir sveikų kontrolinės grupės asmenų rodiklius. Palyginimo rezultatai pateikti 9 paveiksle.

**9 pav.** Pacientų su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu ir kontrolinės grupės asmenų vidurinio nervo (*n. medianus*) atsakų rodiklių vidutinių procentinių verčių palyginimas.



Paaškinimai. KBNRP, kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. DL, distalinis latentinis periodas. NLG, nervinio impulso laidumo greitis.

Labiausiai skyrėsi pacientų su KBNRP *n. medianus* SRVP ir JNVP amplitudės: motorinio atsako amplitudė vidutiniškai sudarė 62,0 % kontrolinės grupės asmenų vidutinės atsako amplitudės, jutiminio atsako – 56,9 %.

Siekdami nustatyti reikšmingiausius nervo atsako pakitimus, lyginome pacientų su KBNRP, pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų *n. medianus* motorinio ir jutiminio atsako rodiklius. Palyginimo rezultatai pateikti 16 lentelėje.

**16 lentelė.** Vidurinio nervo (*n. medianus*) motorinių ir jutiminių atsakų rodiklių, gautų iš pacientų su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu, pacientų be kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo bei kontrolinės grupės asmenų palyginimas.

	Pacientai su KBNRP (n = 48)	Pacientai be KBNRP (n = 42)	Kontrolinė grupė (n = 96)	p vertė*	post hoc
Grupės numeris	I	II	III		
<b>Motorinis atsakas</b>					
Amplitudė (mV)	4,84 ± 2,12	6,08 ± 2,52	7,81 ± 2,68	$\chi^2 = 38,42 < 0,001$	I < II < III
DL (ms)	3,97 ± 0,45	3,65 ± 0,51	3,45 ± 0,29	$\chi^2 = 38,09 < 0,001$	I > II, III II = III
NLG (m/s)	49,13 ± 4,30	52,78 ± 4,20	55,95 ± 3,91	$\chi^2 = 64,81 < 0,001$	I < II < III
<b>Jutiminis atsakas</b>					
Amplitudė (µV)	19,30 ± 10,24	32,45 ± 12,32	33,95 ± 12,53	$\chi^2 = 44,23 < 0,001$	I < II, III II = III
DL (ms)	3,63 ± 0,40	3,30 ± 0,34	3,20 ± 0,26	$\chi^2 = 35,67 < 0,001$	I > II, III II = III
NLG (m/s)	46,90 ± 5,91	51,12 ± 5,18	54,16 ± 3,79	$\chi^2 = 44,34$	I < II <

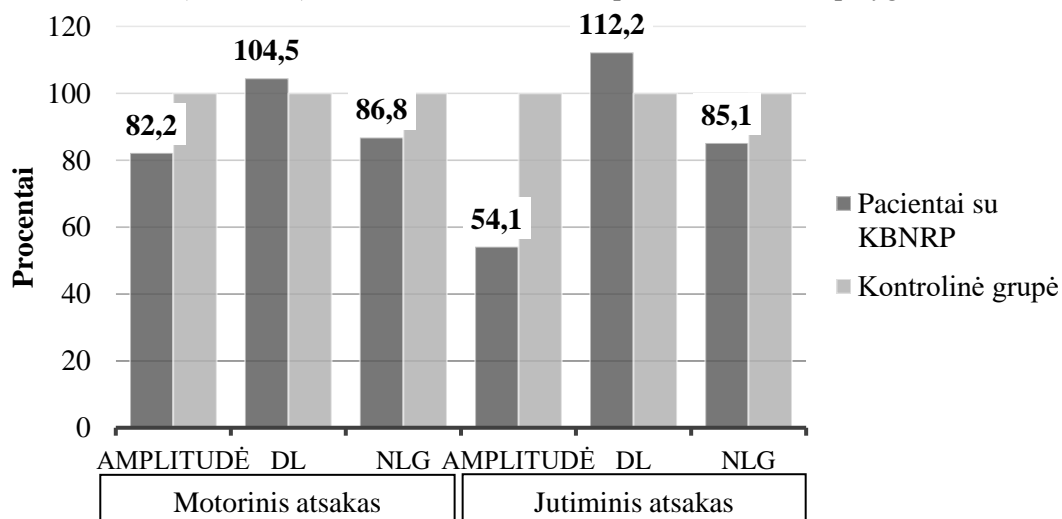
				< 0,001	III
--	--	--	--	---------	-----

Paaškinimai. Nervų atsakų rodikliai pateikiami vidurkiu su standartiniu nuokrypiu. n – ištirtų nervų, kuomet gautas atsakas, skaičius. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. mV – milivoltai.  $\mu$ V – mikrovoltai. DL – distalinis latentinis periodas. ms – milisekundės. NLG – nervinio impulso laidumo greitis. m/s – metrai per sekundę. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pacientų su KBNRP, pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų grupių.

Pacientų su KBNRP vidurinio nervo SRVP ir JNVP atsako rodikliai (amplitudė, DL ir NLG) buvo statistiškai reikšmingai blogesni palyginti su pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės šio nervo atsakų rodikliais. Nagrinėdami atskirų grupių palyginimo rezultatus, nustatėme, kad pacientų su KBNRP visi analizuoti vidurinio nervo rodikliai statistiškai reikšmingai skyrėsi tiek nuo pacientų be KBNRP, tiek kontrolinės grupės asmenų rodiklių.

**Alkūninio nervo (*n. ulnaris*) rodiklių analizė.** Siekdami nustatyti, kuris nervo rodiklis pakito labiausiai, palyginome pacientų su KBNRP ir sveikų kontrolinės grupės asmenų alkūninio nervo rodiklius. Palyginimo rezultatai pateikti 10 paveiksle.

**10 pav.** Pacientų su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu ir kontrolinės grupės asmenų alkūninio nervo (*n. ulnaris*) atsakų rodiklių vidutinių procentinių verčių palyginimas.



Paaškinimai. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. DL – distalinis latentinis periodas. NLG – nervinio impulso laidumo greitis.

Nustatėme, kad labiausiai sumažėja pacientų su KBNRP *n. ulnaris* JNVP amplitudė – vidutiniškai sudaro 54,1 % sveikų kontrolinės grupės asmenų vidutinio atsako amplitudės.

Siekdami nustatyti reikšmingiausius nervo atsako pakitimus, lyginome pacientų su KBNRP, pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų *n. ulnaris* motorinio ir jutiminio atsako rodiklius. Palyginimo rezultatai pateikti 17 lentelėje.

**17 lentelė.** Alkūninio nervo (*n. ulnaris*) motorinių ir jutiminių atsakų rodiklių palyginimas tarp pacientų su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu, pacientų be kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo bei kontrolinės grupės asmenų.

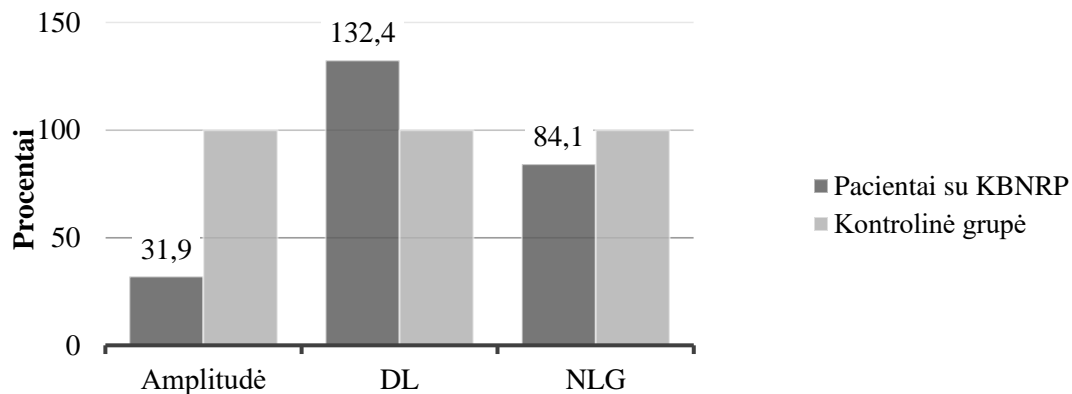
	Pacientai su KBNRP (n = 47)	Pacientai be KBNRP (n = 42)	Kontrolinė grupė (n = 96)	p vertė*	post hoc
Grupės numeris	I	II	III		
<b>Motorinis atsakas</b>					
Amplitudė (mV)	6,02 ± 1,73	7,32 ± 1,79	8,03 ± 2,36	$\chi^2 = 22,41$ <0,001	I < II, III II = III
DL (ms)	3,03 ± 0,48	2,89 ± 0,40	2,90 ± 0,35	$\chi^2 = 3,26$ 0,20	-
NLG (m/s)	50,75 ± 4,75	55,14 ± 4,90	58,46 ± 4,61	$\chi^2 = 55,55$ <0,001	I < II < III
<b>Jutiminis atsakas</b>					
Amplitudė (µV)	16,17 ± 9,22	25,17 ± 12,06	29,89 ± 11,75	$\chi^2 = 46,27$ <0,001	I < II, III II = III
DL (ms)	3,23 ± 0,42	2,87 ± 0,29	2,88 ± 0,28	$\chi^2 = 26,49$ <0,001	I > II, III II = III
NLG (m/s)	45,76 ± 6,05	52,04 ± 4,85	53,75 ± 3,75	$\chi^2 = 53,38$ <0,001	I < II, III II = III

Paiškinimai. Nervų atsakų rodikliai pateikiami vidurkiu su standartiniu nuokrypiu. n – ištirtų nervų, kuomet gautas atsakas, skaičius. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. mV – milivoltai. µV – mikrovoltai. DL – distalinis latentinis periodas. ms – milisekundės. NLG – nervinio impulso laidumo greitis. m/s – metrai per sekundę. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pacientų su KBNRP, pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų grupių.

Pacientų su KBNRP alkūninio nervo SRVP amplitudė ir NLG buvo statistiškai reikšmingai blogesni palyginti su pacientų be KBNRP ir kontroline grupėmis, tačiau DL statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Pacientų su KBNRP JNVP rodikliai buvo statiškai reikšmingai blogesni palyginti tiek su pacientų be KBNRP grupe, tiek su kontroline grupe, tačiau pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų rodikliai tarpusavyje statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

**Šeivinio nervo (*n. peroneus*) rodiklių analizė.** Siekdami nustatyti, kuris nervo rodiklis pakito labiausiai, palyginome pacientų su KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų rodiklius. Palyginimo rezultatai pateikti 11 paveiksle.

**11 pav.** Pacientų su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu ir kontrolinės grupės asmenų šėivinio nervo (*n. peroneus*) atsakų rodiklių vidutinių procentinių verčių palyginimas.



Paaškinimai. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. DL – distalinis latentinis periodas. NLG – nervinio impulso laidumo greitis.

Pacientų su KBNRP *n. peroneus* SRVP amplitudė sudarė 31,9 % sveikų kontrolinės grupės asmenų vidutinio atsako amplitudės.

Siekdami nustatyti reikšmingiausius nervo atsako pakitimus, lyginome pacientų su KBNRP, pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų *n. peroneus* motorinio atsako rodiklius. Palyginimo rezultatai pateikti 18 lentelėje.

**18 lentelė.** Šėivinio nervo (*n. peroneus*) motorinių atsakų rodiklių palyginimas tarp pacientų su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu, pacientų be kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo bei kontrolinės grupės asmenų.

	Pacientai su KBNRP (n = 71)	Pacientai be KBNRP (n = 92)	Kontrolinė grupė (n = 96)	p vertė*	post hoc
<b>Grupės numeris</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>		
<b>Amplitudė (mV)</b>	1,73 ± 1,27	4,30 ± 1,63	5,42 ± 1,59	$\chi^2 = 127,04 < 0,001$	I < II < III
<b>DL (ms)</b>	4,70 ± 0,81	3,91 ± 0,71	3,55 ± 0,50	$\chi^2 = 81,27 < 0,001$	I > II > III
<b>NLG (m/s)</b>	39,43 ± 4,17	43,54 ± 2,88	46,86 ± 3,57	$\chi^2 = 105,38 < 0,001$	I < II < III

Paaškinimai. Nervų atsakų rodikliai pateikiami vidurkiu su standartiniu nuokrypiu. n – ištirtų nervų, kuomet gautas atsakas, skaičius. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. mV – milivoltai. DL – distalinis latentinis periodas. ms – milisekundės. NLG – nervinio impulso laidumo greitis. m/s – metrai per sekundę. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pacientų su KBNRP, pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų grupių.

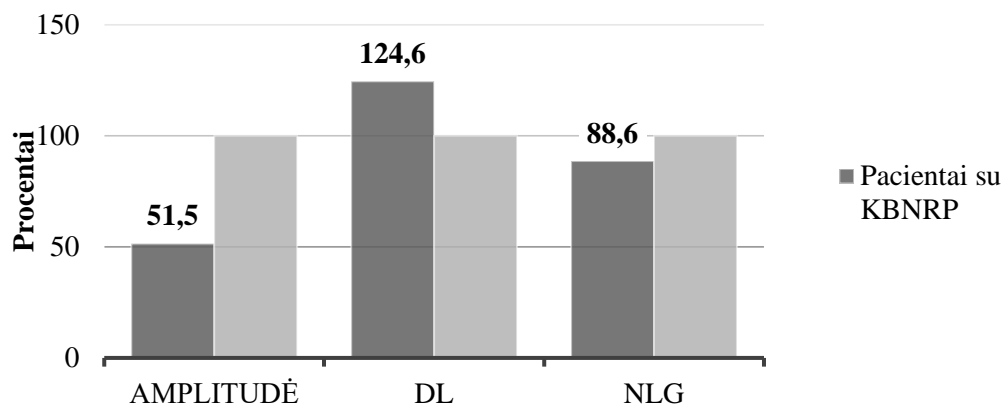
Visi pacientų su KBNRP šėivinio nervo SRVP rodikliai buvo statistiškai reikšmingai blogesni palyginti su pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų rodikliais.



Lyginant grupes poromis, taip pat nustatyta, kad kiekvienos grupės nervų rodikliai statistškai reikšmingai skyrėsi nuo kitų dviejų grupių.

**Blauzdinio nervo (*n. tibialis*) rodiklių analizė.** Siekdami nustatyti, kuris nervo rodiklis pakito labiausiai, palyginome pacientų su KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų rodiklius. Palyginimo rezultatai pateikti 12 paveiksle.

**12 pav.** Pacientų su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu ir kontrolinės grupės asmenų blauzdinio nervo (*n. tibialis*) atsakų rodiklių vidutinių procentinių verčių palyginimas.



Paaškinimai. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. DL – distalinis latentinis periodas. NLG – nervinio impulso laidumo greitis.

Pacientų su KBNRP *n. tibialis* SRVP amplitudė sudarė 51,5 % sveikų kontrolinės grupės asmenų vidutinės atsako amplitudės.

Siekdami nustatyti reikšmingiausius nervo atsako pakitimus, lyginome pacientų su KBNRP, pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų *n. tibialis* motorinio atsako rodiklius. Palyginimo rezultatai pateikti 19 lentelėje.

**19 lentelė.** Blauzdinio nervo (*n. tibialis*) motorinių atsakų rodiklių palyginimas tarp pacientų su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu, pacientų be kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo bei kontrolinės grupės asmenų.

	Pacientai su KBNRP (n = 82)	Pacientai be KBNRP (n = 92)	Kontrolinė grupė (n = 96)	p vertė*	post hoc
Grupės numeris	I	II	III		
Amplitudė (mV)	4,78 ± 3,32	9,39 ± 3,27	9,28 ± 3,26	$\chi^2 = 77,40 < 0,001$	I < II, III II = III
DL (ms)	4,41 ± 0,94	3,84 ± 0,55	3,54 ± 0,39	$\chi^2 = 52,71 < 0,001$	I > II > III
NLG (m/s)	40,96 ± 5,22	44,51 ± 3,71	46,22 ± 3,87	$\chi^2 = 46,73 < 0,001$	I < II < III

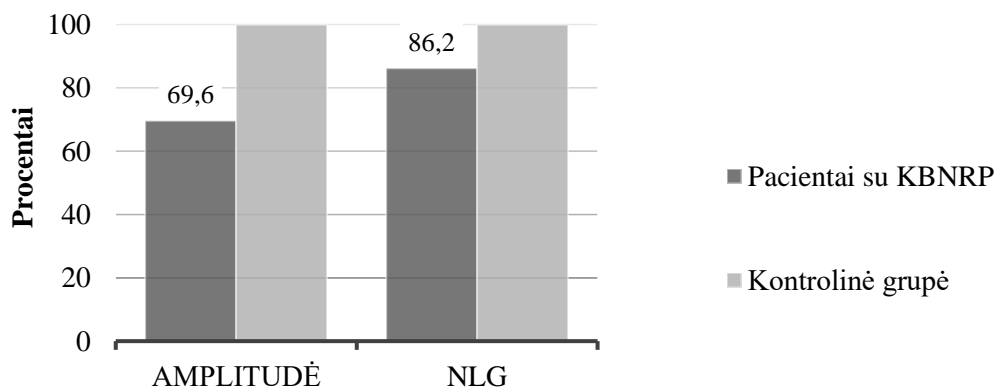
Paaiškinimai. Nervų atsakų rodikliai pateikiami vidurkiu su standartiniu nuokrypiu. n – ištirtų nervų, kuomet gautas atsakas, skaičius. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. mV – milivoltai. DL – distalinis latentinis periodas. ms – milisekundės. NLG – nervinio impulso laidumo greitis. m/s – metrai per sekundę. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pacientų su KBNRP, pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų grupių.

Visi pacientų su KBNRP blauzdinio nervo SRVP rodikliai buvo statistiškai reikšmingai blogesni palyginti su pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų rodikliais. Lyginant grupes poromis, nustatyta, kad statistiškai reikšmingai nesiskyrė tik pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų šėivinio nervo amplitudė.

**Blauzdos odos nervo (*n. suralis*) rodiklių analizė.** Viso pacientų, vyresnių nei 65 metų amžiaus, tyrimo imtyje buvo 26 (19 pacientų su KBNRP ir 7 pacientai be KBNRP). 16 pacientų, vyresnių nei 65 metų amžiaus, KBNRP grupėje *n. suralis* atsakų negauta abipus (84,2 %). Visiems 7 pacientams be KBNRP *n. suralis* atsakai gauti.

Norėdami nustatyti vidutinį blauzdos odos nervo atsako rodiklių pokytį palyginti su normaliais rodikliais, palyginome pacientų su KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų rodiklius. Palyginimo rezultatai pateikti 13 paveiksle.

**13 pav.** Pacientų su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu ir kontrolinės grupės asmenų blauzdos odos nervo (*n. suralis*) atsakų rodiklių vidutinių procentinių verčių palyginimas.



Paaiškinimai. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. NLG – nervinio impulso laidumo greitis.

Pacientų su KBNRP *n. suralis* JNVP amplitudė sudarė 69,6 % sveikų kontrolinės grupės asmenų vidutinės nervo atsako amplitudės.

Siekdami nustatyti reikšmingiausius nervo atsako pakitimus, lyginome pacientų su KBNRP, pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės

asmenų *n. suralis* jutiminio atsako rodiklius. Palyginimo rezultatai pateikti 20 lentelėje.

**20 lentelė.** Blauzdos odos nervo (*n. suralis*) jutiminių atsakų rodiklių palyginimas tarp pacientų su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu, pacientų be kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo bei kontrolinės grupės asmenų.

	<b>Pacientai su KBNRP (n = 30)</b>	<b>Pacientai be KBNRP (n = 86)</b>	<b>Kontrolinė grupė (n = 96)</b>	<b>p vertė*</b>	<b>post hoc</b>
<b>Grupės numeris</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>		
<b>Amplitudė (μV)</b>	11,11 ± 5,17	14,88 ± 6,75	15,96 ± 6,47	$\chi^2 = 15,12$ 0,001	I < II, III II = III
<b>NLG (m/s)</b>	40,33 ± 5,50	44,36 ± 4,81	46,77 ± 4,37	$\chi^2 = 36,76$ < 0,001	I < II < III

Paiškinimai. Nervų atsakų rodikliai pateikiami vidurkiu su standartiniu nuokrypiu. n – ištirtų nervų, kuomet gautas atsakas, skaičius. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. μV – mikrovoltai. NLG – nervinio impulso laidumo greitis. m/s – metrai per sekundę. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pacientų su KBNRP, pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų grupių.

Pacientų su KBNRP blauzdos odos nervo atsako rodikliai buvo statistiškai reikšmingai blogesni lyginant su pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės asmenų rodikliais. Reikšmingo skirtumo tarp pacientų be KBNRP ir kontrolinės grupės *n. suralis* JNVP amplitudės nenustatyta.

Įvertinę ENG tyrimo rezultatus, nustatėme, kad pacientams su KBNRP statistiškai reikšmingai sumažėja rankų ir kojų motorinių ir jutiminių nervų atsakų amplitudės. Didžiausias sumažėjimas nustatytas lyginant šėivinio nervo SRVP ir alkūninio nervo JNVP amplitudes su kontrolinės grupės asmenų rodikliais.

#### **5.4.2. Elektromiografijos tyrimo rezultatai**

Elektromiografijos (EMG) tyrimas atliktas 95 tiriamiesiems. 1 asmuo be KBNRP nuo šio tyrimo atsisakė.

**Spontaninis aktyvumas.** Spontaninio aktyvumo (fibriliacijų ir (ar) ATB) iš viso aptikta 26 pacientams (27,1 %): KBNRP grupėje 25 asmenims (50,0 %) bei 1 pacientui be KBNRP (2,2 %). Statistiškai reikšmingai daugiau pacientų su KBNRP nustatyta spontaninio aktyvumo palyginti su pacientų be KBNRP grupe ( $p < 0,001$ ). Spontaninio aktyvumo dažnis pacientams su KBNRP ir be KBNRP pateiktas 21 lentelėje.

**21 lentelė.** Spontaninis aktyvumas pacientams su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu ir intensyvosios terapijos kontrolės grupės asmenims.

Raumuo	Pacientai su KBNRP (n = 50)	Pacientai be KBNRP (n = 45)	p vertė*
Deltinis raumuo	3 (6,0 %)	0	0,25
Trumpasis atitraukiamasis rankos nykščio raumuo	12 (24,0 %)	1 (2,2 %)	0,002
Tiesusis šlaunies raumuo	6 (12,0 %)	0	0,03
Priekinis blauzdos raumuo	21 (42,0 %)	0	< 0,001

Paaiškinimai. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. n – tiriamųjų skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pacientų su KBNRP ir pacientų be KBNRP grupių.

KBNRP grupėje spontaninio aktyvumo nustatyta 42 raumenyse (21,0 % tirtų raumenų). Lyginant su pacientais be KBNRP, spontaninis aktyvumas buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis distaliniuose raumenyse. 1 pacientei, kuriai nenustatytas KBNRP, užregistruotas spontaninis aktyvumas *m. abductor pollicis brevis* raumenyje, tačiau šiai pacientei nustatytas RKS, taigi pokyčiai tikėtinai susiję su vidurinio nervo pažeidimu. Nė vienam pacientui KBNRP grupėje su šio raumens spontaniniu aktyvumu tunelinio riešo kanalo sindromo nenustatyta.

**Motorinių vienetų veikimo potencialų analizė.** Pacientams su KBNRP dažniausiai registruoti normalūs motorinio vieneto veikimo potencialai (MVVP). 12 pacientų (24,0 %) aptikti miopatinio tipo MVVP, 9 pacientams (18,0 %) – neurogeninio tipo MVVP. MVVP analizė pateikta 22 lentelėje.

**22 lentelė.** Motorinių vienetų veikimo potencialų morfologija pacientams su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu ir intensyvosios terapijos kontrolės grupės asmenims.

Raumuo	Normalūs MVVP	Miopatinio tipo MVVP	Neurogeninio tipo MVVP
<b>Pacientai su KBNRP (n = 50)</b>			
Deltinis raumuo	42 (84,0 %)	6 (12,0 %)	2 (4,0 %)
Trumpasis atitraukiamasis rankos nykščio raumuo	45 (90,0 %)	2 (4,0 %)	3 (6,0 %)
Tiesusi šlaunies raumuo	41 (82,0 %)*	2 (4,0 %)	7 (14,0 %)
Priekinis blauzdos raumuo	32 (64,0 %)*	9 (18,0 %)*	9 (18,0 %)*
<b>Pacientai be KBNRP (n = 45)</b>			
Deltinis raumuo	43 (95,6 %)	2 (4,4 %)	0
Trumpasis atitraukiamasis rankos nykščio raumuo	44 (97,8 %)	0	1 (2,2 %)
Tiesusi šlaunies raumuo	43 (95,6 %)	1 (2,2 %)	1 (2,2 %)
Priekinis blauzdos raumuo	43 (95,6 %)	0	2 (4,4 %)

Paaiškinimai. MVVP, motorinio vieneto veikimo potencialai. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. n – tiriamųjų skaičius. \* – skirtumas tarp pacientų su KBNRP ir be KBNRP statistiškai reikšmingas.

Nustatėme, kad pacientams su KBNRP statistiškai reikšmingai dažniau registruoti pakitę (miopatinio ar neurogeninio tipo) potencialai palyginti su pacientų be KBNRP grupe. Šie pakitimai dažniausiai registruoti priekiniame blauzdos raumenyje.

Įvertinę EMG tyrimo rezultatus, nustatėme, kad pacientams su KBNRP statistiškai reikšmingai dažniau nustatytas spontaninis aktyvumas, dažniausiai priekiniame blauzdos raumenyje. Taip pat priekiniame blauzdos raumenyje aptikta pakitusių (miopatinio ar neurogeninio tipo) MVVP.

#### 5.4.3. Pacientų su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu klininių ir elektrofiziologinių rodiklių ryšys

Siekdami nustatyti klininių ir elektrofiziologinių rodiklių ryšį su pacientų gydymo ITS duomenimis, nagrinėjome tiesinę priklausomybę tarp įvairių kiekybinių kintamųjų. Analizės rezultatai pateikti 23 lentelėje.

**23 lentelė.** Motorinių nervų atsakų amplitudžių ryšys su įvairiais kiekybiniais kintamaisiais pacientų su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu grupėje.

Rodiklis	Vidurinis nervas	Alkūninis nervas	Šeivinis nervas	Blauzdinis nervas
Amžius, metai	-0,16, p = 0,27	-0,25, p = 0,09	<b>-0,34,</b> <b>p = 0,004</b>	<b>-0,32,</b> <b>p = 0,003</b>
Gydymo ITS trukmė, dienos	-0,07, p = 0,63	-0,008, p = 0,96	-0,006, p = 0,96	<b>-0,28,</b> <b>p = 0,004</b>
DPV trukmė, valandos	-0,15, p = 0,29	-0,12, p = 0,43	-0,17, p = 0,15	<b>-0,26,</b> <b>p = 0,02</b>
Sedacijos trukmė, valandos	0,21, p = 0,89	0,09, p = 0,57	-0,05, p = 0,67	<b>-0,15,</b> <b>p = 0,02</b>
Pirmos dienos APACHE II, balai	-0,24, p = 0,10	-0,25, p = 0,09	-0,08, p = 0,52	-0,16, p = 0,16
Pirmos valandos SAPS 3, balai	-0,27, p = 0,06	-0,09, p = 0,53	<b>-0,32,</b> <b>p = 0,006</b>	<b>-0,24,</b> <b>p = 0,03</b>
Pirmos ITS dienos SOFA, balai	-0,52, p = 0,73	0,09, p = 0,56	<b>-0,34,</b> <b>p = 0,004</b>	-0,40, p = 0,72
Paskutinės ITS dienos SOFA, balai	-0,24, p = 0,46	-0,31, p = 0,13	-0,47, p = 0,54	-0,38, p = 0,62
Vidutinė bendra raumenų balų suma	0,22, p = 0,14	<b>0,39,</b> <b>p = 0,006</b>	<b>0,62,</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>0,59,</b> <b>p &lt; 0,001</b>

Paaiškinimai. Rezultatai pateikiami kaip koreliacijos koeficientas su statistinio reikšmingumo lygmens p verte. Statistiškai reikšminga koreliacija pateikta paryškintu šriftu. ITS – intensyvosios terapijos skyrius. DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija; APACHE II – angl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SAPS 3 – angl. *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA – angl. *Sequential Organ Failure Assessment*.

Pacientų su KBNRP grupėje vidutinio stiprumo statistiškai reikšmingas ryšys stebėtas tik tarp šeivinio ir blauzdinių nervų motorinių atsakų amplitudžių bei vidutinės bendros raumenų jėgos.

### 5.5. Klinikinio ir elektrofiziologinio tyrimo vertė diagnozuojant kritinių būklių neuroraumeninį pažeidimą

Siekdami nustatyti klinikinio neurologinio ištyrimo ir ENMG tyrimo vertę diagnozuojant KBNRP po ilgo gydymo ITS, skaičiavome įvairių parametru jautrumą ir specifiškumą bei AUC (angl. *area under curve*). Skaičiavimų rezultatai pateikti 24 lentelėje.

**24 lentelė.** Klinikinio ir neurofiziologinio tyrimo jautrumas ir specifiškumas, diagnozuojant kritinių būklių neuroraumeninį pažeidimą

		Jautrumas, % (PI)	Specifiškumas, % (PI)	AUC
<b>Klinikiniai požymiai</b>	Neuropatijos simptomai	68,2 (55,1–80,9)	78,3 (66,3–90,2)	0,731
	Sumažėję / išnykę Achilo refleksai	76,4 (64,2–87,8)	82,6 (71,7–93,6)	0,793
	Hipestezija distalinėse galūnių dalyse	90,3 (81,7–98,3)	47,8 (33,4–62,3)	0,689
	Tetraparezė (raumenų jėgos balų suma - $\leq 48$ )	34,0 (22,4–47,9)	91,3 (79,7–96,6)	0,627
	Atrofija distalinėse galūnių dalyse	45,4 (28,3–55,7)	100 (100–100)	0,710
<b>ENMG pokyčiai</b>	Pakitusi ENG	100 (100–100)	87,1 (77,2–96,7)	0,935
	Spontaninis aktyvumas EMG	50,0 (36,6–63,4)	97,8 (88,7–99,6)	0,739

Paaiškinimai. PI – pasiklojimo intervalas. ENMG – elektroneuromiografija. ENG – elektroneurografija. EMG – elektromiografija. AUC – angl. *area under curve*.

Nustatyta, kad jautriausias metodas diagnozuojant KBNRP yra pakitęs ENG tyrimas (jautrumas – 100 %), tačiau kai kurie klinikiniai rodikliai (atrofija distalinėse galūnių dalyse ir tetraparezė) pasižymi didesniu specifiškumu. Mažiausiai jautrus yra raumenų jėgos sumažėjimas (raumenų jėga  $\leq 48$  balai). Vertinant jautrumo ir specifiškumo santykį, geriausiu diagnostiniu tikslumu pasižymi pakitusi ENG.

Siekdami nustatyti individualaus nervo atsako pakitimo vertę KBNRP diagnostikai, konstravome atskiras ROC kreives kiekvieno nervo atsakui. Atskirų nervų amplitudžių kritinės (angl. *cut-off*) vertės, pakitimų jautrumas ir specifiškumas pateikiama 25 lentelėje.

**25 lentelė.** Periferinių nervų atsakų jautrumas ir specifiškumas, atsakų kritinės vertės diagnozuojant kritinių būklių neuroraumeninį pažeidimą

		<b>Jautrumas, % (PI)</b>	<b>Specifiškumas, % (PI)</b>	<b>AUC</b>	<b>Kritinė vertė</b>
Motoriniai nervai	Vidurinis	58,0 (43,2 – 71,8)	54,3 (39,0 – 69,1)	0,625	5,00 mV
	Alkūninis	62,0 (47,2 – 75,3)	58,7 (43,2 – 73,0)	0,668	6,47 mV
	Šeivinis	79,5 (63,5 – 90,7)	82,6 (68,6 – 92,2)	0,932	2,27 mV
	Blauzdinis	79,1 (64,0 – 90,0)	73,9 (58,9 – 85,7)	0,834	6,13 mV
Jutiminiai nervai	Vidurinis	70,2 (55,1 – 82,7)	69,6 (54,2 – 82,3)	0,770	22,71 $\mu$ V
	Alkūninis	68,8 (53,7 – 81,3)	67,4 (52,0 – 80,5)	0,821	17,30 $\mu$ V
	Blauzdos odos	62,6 (35,4 – 84,8)	68,9 (53,4 – 81,8)	0,694	9,30 $\mu$ V

Paiškinimai. PI – pasiklovimo intervalas. AUC – angl. *area under curve*. mV – milivoltai.  $\mu$ V – mikrovoltai.

Geriausiu diagnostiniu tikslumu pasižymi sumažėjusi šeivinio nervo SRVP amplitudė, nustatyta kritinė vertė – 2,27 mV. Jutiminis nervas, pasižymėjęs geriausiu diagnostiniu tikslumu – tai sumažėjusi alkūninio nervo JNVP amplitudė.

### 5.6. Veiksniai, susiję su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu

Siekdami nustatyti veiksnius, kurie gali būti susiję su KBNRP išsivystymu mūsų tirtoje imtyje, lyginome įvairių rodiklių skirtumus tarp pacientų su KBNRP ir pacientų be KBNRP grupių. Palyginimo rezultatai pateikti 26 lentelėje.

**26 lentelė.** Pacientų su kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu ir be kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo gydymo intensyvosios terapijos skyriuje duomenų palyginimas.

	<b>Pacientai su KBNRP (n = 50)</b>	<b>Pacientai be KBNRP (n = 46)</b>	<b>p vertė*</b>
Lytis, vyrai (procentai)	29 (58,0 %)	25 (54,3 %)	0,84
Amžius, metai <sup>o</sup>	56,50 $\pm$ 16,60 (19–85)	46,83 $\pm$ 15,67 (19–72)	0,004
Gydymo ITS trukmė, dienos <sup>o</sup>	24,06 $\pm$ 16,32 (7–79)	14,41 $\pm$ 7,09 (7–35)	0,001
DPV trukmė, valandos	282 (132,50–601)	151,50 (64,50–272,50)	0,006
Sedacijos trukmė, valandos	139,50 (76,50–285,75)	89 (42–169,50)	0,05
APACHE II, balai	18 (14–22,25)	15 (12–19,50)	0,001
SAPS 3, balai	60 (52,75–74,75)	56 (50–61)	0,007
Pirmos ITS dienos SOFA, balai	8 (4–9)	6 (4–8)	0,04
DODS pirmą gydymo ITS parą	32 (64,0 %)	24 (52,2 %)	0,26
Sepsis gydant ITS	29 (58,0 %)	18 (39,1 %)	0,07
Paskutinės ITS dienos SOFA, balai	2 (2–4)	2 (2–3)	0,27
DODS paskutinę gydymo ITS parą	5 (10,0 %)	0	0,08

Paiškinimai. Kiekybiniai kintamieji pateikiami mediana ir 25 bei 75 procentiliai; kategoriniai kintamieji pateikiami absoliutaus kiekio ir procentine išraiška. <sup>o</sup> – amžius ir gydymo ITS trukmė pateikiama vidurkiu su standartiniu nuokrypiu bei mažiausia ir

didžiausia verte. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pacientų su KBNRP ir pacientų be KBNRP grupių. APACHE II – angl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*. DODS – dauginis organų funkcijų sutrikimo sindromas. DPV – dirbtinė plaučių ventilacija. ITS – intensyviosios terapijos skyrius. n – tiriamųjų skaičius. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. SAPS 3 – angl. *Simplified Acute Physiology Score*. SOFA – angl. *Sequential Organ Failure Assessment*.

Pacientų su KBNRP ir be KBNRP pasiskirstymas pagal lytį statistiškai reikšmingai nesiskyrė ( $p = 0,837$ ), tačiau reikšmingai skyrėsi pagal vidutinį amžių – pacientai su KBNRP buvo vidutiniškai 10 metų vyresni (vidutinis amžius 56,50 m. ir 46,83 m.  $p = 0,004$ ).

Pacientai su KBNRP vidutiniškai 10 parų ilgiau gydyti ITS ( $p = 0,001$ ) bei jiems statistiškai reikšmingai ilgiau taikyta DPV (mediana 139,5 val. palyginti su 89,00 val.;  $p = 0,006$ ) palyginti su pacientais be KBNRP. Šių pacientų būklė pagal APACHE II, SAPS 3 ir SOFA skales pirmąją gydymo ITS parą buvo statistiškai reikšmingai sunkesnė, tačiau išvykimo iš ITS dienos SOFA skalės įvertinimai statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Dirbtinė plaučių ventilacija netaikyta 13 pacientų (5 su KBNRP ir 8 be KBNRP,  $p = 0,29$ ). Sedacija netaikyta 25 pacientams (12 su KBNRP ir 13 be KBNRP,  $p = 0,635$ ).

Tiriamųjų pasiskirstymas pagal gydymo ITS priežastis ir palyginimas pateikiamas 27 lentelėje.

**27 lentelė.** Tiriamųjų grupių pasiskirstymas pagal gydymo intensyviosios terapijos skyriuje priežastis.

	Pacientai su KBNRP (n = 50)		Pacientai be KBNRP (n = 46)		p vertė*
Kasos ligos	13	26,0 %	11	23,9 %	0,81
Žarnyno ligos	7	14,0 %	11	23,9 %	0,21
Centrinės nervų sistemos ligos	6	12,0 %	7	15,2 %	0,65
Kvėpavimo sistemos ligos	7	14,0 %	3	6,5 %	0,77
Infekcija	7	14,0 %	3	6,5 %	0,77
Kraujo ligos	3	6,0 %	2	4,3 %	0,72
Širdies ir kraujagyslių ligos	2	4,0 %	3	6,5 %	0,58
Inkstų ligos	2	4,0 %	1	2,2 %	0,61
Kita	3	6,0 %	5	10,9 %	0,39

Paaiškinimai. KBNRP, kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. n – tiriamųjų skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pacientų su KBNRP ir pacientų be KBNRP grupių.

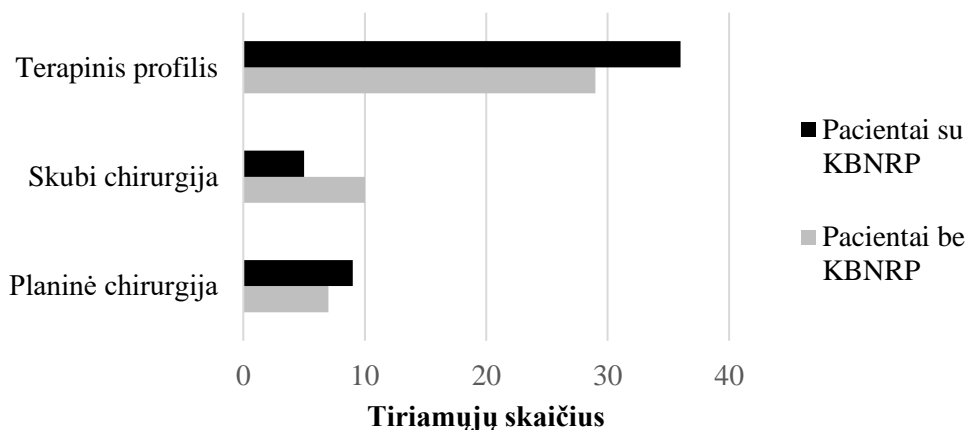
Reikšmingo skirtumo tarp nagrinėtų grupių pagal gydymo ITS priežastis nenustatyta.



Tiriamųjų grupių pasiskirstymas pagal gydymo ITS profilių pateiktas

14 paveiksle.

**14 pav.** Tiriamųjų grupių pasiskirstymas pagal gydymo intensyviosios terapijos skyriuje profilį.

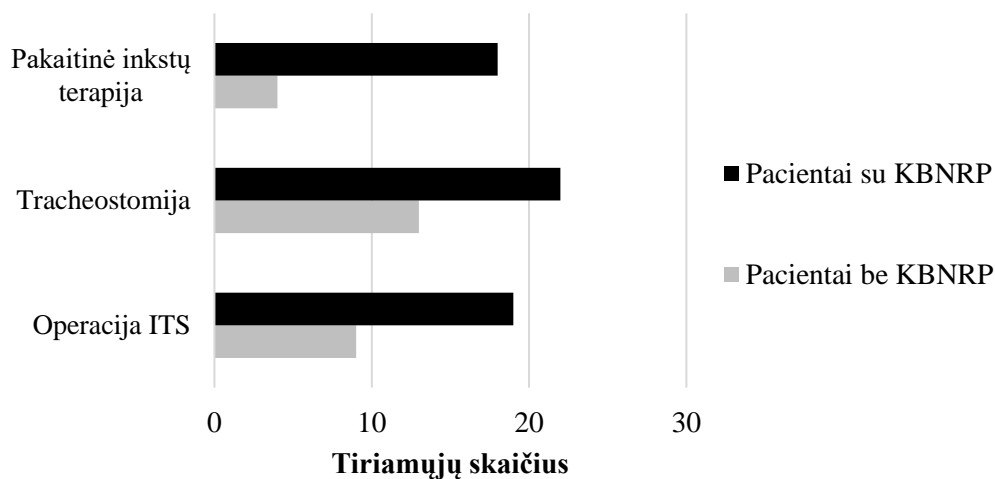


Paaiškinimai. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas.

Reikšmingo skirtumo tarp patologijos profilių grupių taip pat nenustatyta.

Pacientų, kuriems atliktos procedūros gydant ITS, skaičius ir pasiskirstymas pateikiamas 15 paveiksle.

**15 pav.** Procedūros, taikytos gydant intensyviosios terapijos skyriuje.



Paaiškinimai. ITS, intensyviosios terapijos skyrius. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas.

Pacientai, kuriems nustatytas KBNRP, statistiškai reikšmingai dažniau buvo operuoti gydant ITS palyginti su pacientais be KBNRP (atitinkamai 19 ir 9,  $p = 0,04$ ), bei jiems dažniau taikyta pakaitinė inkstų terapija (atitinkamai 18 ir 4,  $p = 0,001$ ).

Siekdami nustatyti KBNRP išsivystymo rizikos veiksnius, konstravome dvinarės logistinės regresijos modelį kiekvienam kintamajam atskirai. Analizės rezultatai pateikti 28 lentelėje.

**28 lentelė.** Dvinarės logistinės regresijos analizės rezultatai (priklausomas kintamasis – KBNRP).

Rodiklis	Galimybių santykis	95 % PI	p vertė
Lytis (vyrai)	0,86	0,38–1,93	0,72
Amžius	1,04	1,01–1,07	0,006
Gydymo ITS trukmė	1,08	1,03–1,13	0,002
DPV trukmė	1,00	1,00–1,01	0,003
Sedacijos trukmė	1,00	1,00–1,01	0,04
Pirmos dienos APACHE II	1,14	1,06–1,24	0,001
Pirmos valandos SAPS 3	1,07	1,02–1,11	0,002
Pirmos ITS dienos SOFA	1,15	1,01–1,31	0,04
DODS pirmą gydymo ITS parą	1,63	0,72–3,69	0,24
Paskutinės ITS dienos SOFA	1,34	0,98–1,83	0,07
Operacijos ITS	2,52	0,99–6,36	0,05
Tracheostomija	0,50	0,21–1,17	0,11
Pakaitinė inkstų terapija	5,91	1,82–19,16	0,003

Paiškinimai. ITS – intensyviosios terapijos skyrius. DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija. APACHE II – angl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*. SAPS 3 – angl. *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA – angl. *Sequential Organ Failure Assessment*. DODS – dauginis organų funkcijų sutrikimo sindromas. PI – pasiklovimo intervalas.

Nustatėme, kad su KBNRP pasireiškimu susiję veiksniai yra vyresnis amžius, ilgesnė DPV trukmė, ilgesnė gydymo ITS trukmė, ilgesnė sedacijos trukmė, blogesnė būklė vertinant pagal APACHE II, SAPS 3, pirmos paros SOFA skales bei pakaitinė inkstų terapija, taikyta ITS.

Dvinarinės logistinės daugiaveiksnės regresijos žingsniniu metodu nustatėme atskirų veiksnių galimybių santykius ir atrinkome optimalų jų derinį, kuris teisingai prognozuoja KBNRP. Pritaikytas dvinarės logistinės daugiaveiksnės regresijos modelis gerai tiko duomenims. Hosmerio-Lemešou kriterijaus statistikos reikšmė 7,92;  $p = 0,441$ ; Nagelkerkės  $R^2 = 0,418$ . Teisingai klasifikuojama 74,0 % pacientų su KBNRP ir 76,1 % pacientų be KBNRP. Voldo kriterijus rodo, kad visi regresoriai yra statistiškai reikšmingi. Analizės rezultatai pateikti 29 lentelėje.

**29 lentelė.** Žingsninės dvinarės daugiaveiksnės logistinės regresijos analizės rezultatai (priklausomas kintamasis – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas).

Rodiklis	b	Galimybių santykis	95 % PI	p vertė
Amžius	0,044	1,05	1,01–1,08	0,006

Gydymo ITS trukmė	0,092	1,1	1,04–1,16	0,001
Pirmos dienos APACHE II	0,131	1,14	1,04–1,25	0,006
Konstanta	–6,025	0,002		< 0,001

Paiškinimai. ITS – intensyviosios terapijos skyrius. APACHE II – angl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*. PI – pasiklovimo intervalas.

Nustatėme, kad KBNRP rizikos veiksniai yra vyresnis amžius, ilgesnė gydymo ITS trukmė bei blogesnė būklė vertinant pagal APACHE II skalę.

Siekdami nustatyti, ar su KBNRP išsivystymu susiję organų sistemų funkcijų sutrikimai, nagrinėjome pirmos ir paskutinės ITS gydymo paros SOFA skalės ir atskirų organų poskalių įtaką. Analizės duomenys pateikti 30 lentelėje.

**30 lentelė.** Dvinarės logistinės regresijos analizės rezultatai (priklausomas kintamasis – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas).

Rodiklis		Galimybių santykis	95 % PI		p vertė
Pirmos ITS dienos SOFA	Kvėpavimas	1,03	0,63	1,69	0,91
	CNS	1,04	0,74	1,47	0,81
	Kraujotaka	1,20	0,94	1,53	0,14
	Kepenys	1,19	0,82	1,72	0,37
	Kraujo krešumas	1,33	0,86	2,04	0,20
	Inkstai	1,32	0,91	1,92	0,14
	Bendra skalės suma	1,15	1,01	1,31	0,04
Paskutinės ITS dienos SOFA	Kvėpavimas	1,26	0,56	2,86	0,58
	CNS	0,94	0,19	4,79	0,95
	Kraujotaka	1,13	0,58	2,24	0,72
	Kepenys	1,43	0,73	2,79	0,30
	Kraujo krešumas	4,12	0,63	27,12	0,14
	Inkstai	1,72	0,84	3,56	0,14
	Bendra skalės suma	1,34	1,34	1,34	1,34

Paiškinimai. ITS – intensyviosios terapijos skyrius. SOFA – angl. *Sequential Organ Failure Assessment*; CNS – centrinė nervų sistema. PI – pasiklovimo intervalas.

Nustatėme, kad atskirų organų sistemų pažeidimas nėra susijęs su KBNRP išsivystymu.

## 5.7. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo išeitys

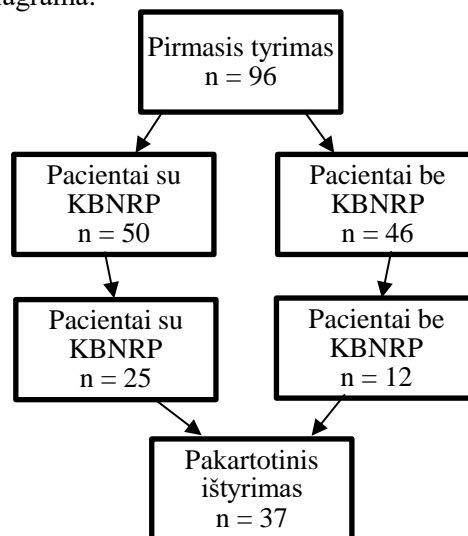
Iš 96 asmenų, kurių duomenys įtraukti į analizę, mirė 10 (10,4 %). 3 asmenys mirė ligoninėje po iškėlimo iš ITS (3,1 %) – visiems šiems pacientams buvo nustatytas KBNRP. Likę 7 asmenys mirė per 6 mėnesius po iškėlimo iš ITS – 4 pacientai su KBNRP bei 3 pacientai be KBNRP.

Statistiškai reikšmingo skirtumo pagal mirštamumą tarp pacientų su KBNRP ir be KBNRP grupių nenustatyta – 7 (14,0 %) ir 3 (6,5 %),  $p = 0,23$ .

### 5.8. Pakartotinis ištyrimas

Pakartotinai išsitirti, praėjus daugiau nei 6 mėnesiams (mediana 236 (217–296) d.) nuo pirmojo tyrimo, atvyko 37 asmenys (38,5 % nuo visų tiriamųjų arba 43,0 % nuo likusių gyvų tiriamųjų). 16 paveiksle pateikiama ištirtų asmenų diagrama.

16 pav. Ištirtų asmenų diagrama.



Paaiškinimai. n – tiriamųjų skaičius. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas.

Pakartotinai išsitirti iš 50 pacientų su KBNRP atvyko 25 (50,0 %). Iš 46 pacientų be KBNRP į pakartotinį tyrimą atvyko 12 (26,1 %). 31 lentelėje pateikiami pakartotinai išsitirti atvykusių asmenų duomenys.

31 lentelė. Pakartotinai išsitirti atvykusių asmenų charakteristika.

	<b>Tiriamieji (n = 37)</b>
Lytis, vyrai (procentai)	25 (67,6 %)
Amžius, metai <sup>o</sup>	55,28 ± 16,55 (19–85)
Gydymo ITS trukmė, dienos <sup>o</sup>	18,46 ± 12,58 (7–58)
DPV trukmė, valandos	204 (72,5–414)
Sedacijos trukmė, valandos	108,5 (46,25–153,50)
Pirmos dienos APACHE II, balai	18 (12–24)
Pirmos valandos SAPS 3, balai	60 (48,5–73,5)
Pirmos ITS dienos SOFA, balai	7 (4–10,5)
DODS pirmą gydymo ITS parą	17 (43,6 %)
Paskutinės ITS dienos SOFA, balai	2 (2–3,5)
DODS paskutinę gydymo ITS parą	4 (10,3 %)

Paaiškinimai. Kiekybiniai kintamieji pateikiami mediana ir 25 bei 75 procentiliais; kategoriniai kintamieji pateikiami absoliutaus kiekio ir procentine išraiška. <sup>o</sup> – amžius ir gydymo ITS trukmė pateikiama vidurkiu su standartiniu nuokrypiu bei mažiausia ir didžiausia verte. APACHE II – angl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*.

DODS – dauginis organų funkcijų sutrikimo sindromas. DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija. ITS – intensyviosios terapijos skyrius. n – tiriamųjų skaičius. SAPS 3 – angl. *Simplified Acute Physiology Score*. SOFA – angl. *Sequential Organ Failure Assessment*.

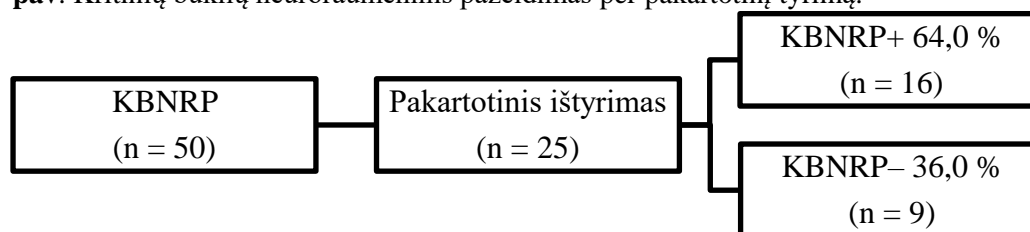
Dirbtinė plaučių ventiliacija netaikyta 5 pacientams (13,5 %), sedacija netaikyta 13 pacientų (35,1 %).

Remiantis distalinės polineuropatijos diagnozavimo kriterijais [144], per pakartotinį tyrimą 16 (43,2 %) pacientų nustatyta polineuropatija. 21 (56,8 %) ši patologija nenustatyta. Nė vienam pacientui nenustatyta naujos, po išvykimo iš ITS atsiradusios polineuropatijos. Visiems pacientams per pakartotinį, taip pat kaip ir per pirmąjį tyrimą, nustatyta aksoninio tipo polineuropatija. Miopatija per pakartotinį tyrimą nenustatyta nė vienam pacientui.

Iš 16 tiriamųjų, kuriems per pakartotinį tyrimą nustatyta polineuropatija, 14 pacientų (87,5 %) aptiktas jutiminių ir motorinių nervų skaidulų pažeidimas, 1 (6,25 %) pacientui nustatyta motorinė polineuropatija. Jutiminė polineuropatija taip pat diagnozuota 1 pacientui (6,25 %). Visiems pacientams pažeidimas pasireiškė kojose, 8 (50,0 %) kartu ir rankose.

KBNRP pažeidimo dinamika pateikta 17 paveiksle.

**17 pav.** Kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas per pakartotinį tyrimą.



Paaiškinimai. n – tiriamųjų skaičius. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. KBNRP+ – pacientai, kuriems per pakartotinį tyrimą nustatytas kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. KBNRP- – pacientai, kuriems per pakartotinį tyrimą nenustatytas kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas.

Iš 25 asmenų, kuriems per pirmąjį tyrimą nustatytas KBNRP, 16 (64,0 %) per pakartotinį tyrimą išliko KBNRP požymių, 9 pacientai (36,0 %) pasveiko.

### **5.8.1. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo simptomų ir požymių dinamika**

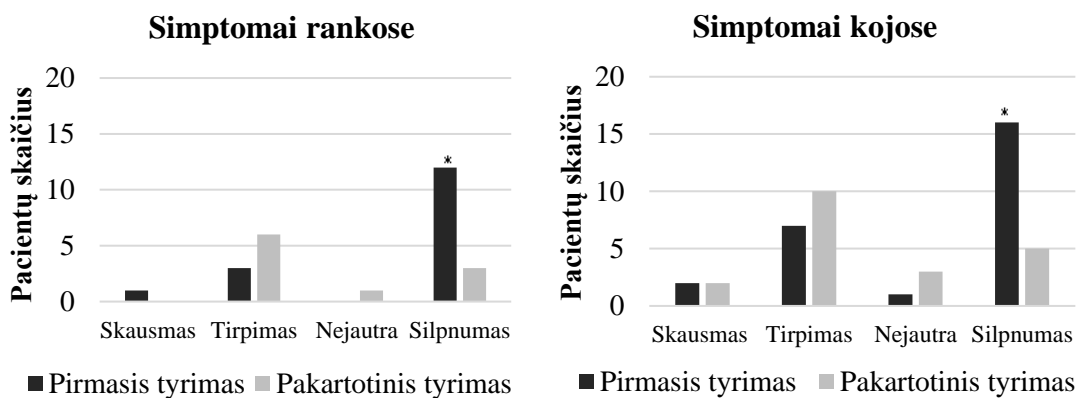
Siekdami nustatyti, ar pasikeitė KBNRP simptomai ir požymiai, lyginome pacientų, kuriems išvykimo iš ITS laikotarpiu nustatytas KBNRP (n = 25), klinikinio neurologinio ištyrimo rodiklius per pirmąjį ir pakartotinį tyrimą.

*Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo simptomų dinamika.* Norėdami nustatyti subjektyvių KBNRP požymių pokyčius išvykus iš ITS, nagrinėjome skundų, susijusių su neuroraumeniniu pažeidimu, dinamiką.

Per pakartotinį tyrimą skundų, susijusių su neuropatija ar miopatija, nurodė 8 (32,0 %) pacientai su KBNRP. Jutimų sutrikimais skundėsi 6 pacientai (24,0 %), silpnumą pažymėjo taip pat 6 pacientai (24,0 %). Palyginti su pirmuoju tyrimu, per pakartotinį tyrimą pacientų, pažymėjusių skundų, skaičius statistiškai reikšmingai nesiskyrė – per pirmąjį tyrimą skundų išsakė 17 (68,0 %) pacientų, per pakartotinį tyrimą – 8 (32,0 %),  $p = 0,21$ .

Skundų analizė per pirmąjį ir pakartotinį tyrimą pateikta 18 paveiksle.

**18 pav.** Skundai, kuriuos išsakė pacientai su išvykimo iš intensyviosios terapijos skyriaus laikotarpiu nustatyto kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu per pirmąjį ir pakartotinį tyrimą.



Paaiškinimai. \* – statistiškai reikšmingas skirtumas pagal skundų pasiskirstymą per pirmąjį ir pakartotinį tyrimą.

Dažniausiai per pakartotinį tyrimą pacientai skundėsi rankų ir kojų tirpimu. Per pakartotinį tyrimą statistiškai reikšmingai rečiau pacientai su KBNRP skundėsi rankų ir kojų silpnumu, tačiau reikšmingo skirtumo tarp skundų, susijusių su jutimų sutrikimais, nenustatyta.

*Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo požymių dinamika.* Norėdami nustatyti klinikinių KBNRP požymių dinamiką praėjus daugiau nei 6 mėnesiams po išvykimo iš ITS, nagrinėjome šių požymių pokyčius.

**Jutimų sutrikimų dinamika.** Per pakartotinį tyrimą jutimų sutrikimų nustatyta 18 pacientų (72,0 %), per pirmąjį tyrimą 22 pacientams (88,0 %) ( $p = 0,22$ ), skirtumas statistiškai nereikšmingas. Jutimų sutrikimų analizė pateikiama 32 lentelėje.

**32 lentelė.** Jutimų sutrikimai, nustatyti pacientams su išvykimo iš intensyviosios terapijos skyriaus laikotarpiu nustatytu kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu per pirmąjį ir pakartotinį tyrimą.

Jutimų sutrikimai		Pacientai, kuriems per pirmąjį tyrimą nustatytas KBNRP (n = 25)		
		Pirmasis tyrimas	Pakartotinis tyrimas	p vertė*
Skausmo	Rankose	4 (16,0 %)	0	0,13
	Kojose	3 (12,0 %)	3 (12,0 %)	1
Lietimo	Rankose	3 (12,0 %)	1 (4,0 %)	0,35
	Kojose	5 (20,0 %)	5 (20,0 %)	1
Vibracinis	Rankose	19 (76,0 %)	7 (28,0 %)	< 0,001
	Kojose	21 (84,0 %)	18 (72,0 %)	0,45
Padėties	Rankose	5 (20,0 %)	0	0,06
	Kojose	11 (44,0 %)	6 (24,0 %)	0,06

Paaškinimai. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. n – tiriamųjų skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pirmojo ir pakartotinio tyrimų.

Vienintelis jutimų sutrikimas, kuris statistiškai reikšmingai pagerėjo pacientams su nustatytu KBNRP, buvo vibracinis jutimas rankose.

**Sausgyslių refleksų pokyčių dinamika.** Per pirmąjį tyrimą 18 (72,0 %) pacientų nustatyta sausgyslių refleksų pokyčių, per pakartotinį tyrimą – 16 (64,0 %) ( $p = 0,5$ ). Sausgyslių refleksų pokyčių dinamika pateikta 33 lentelėje.

**33 lentelė.** Sausgyslių refleksų pokyčiai nustatyti pacientams su išvykimo iš intensyviosios terapijos skyriaus laikotarpiu nustatytu kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu per pirmąjį ir pakartotinį tyrimą.

Sumažėję ar išnykę sausgyslių refleksai	Pacientai, kuriems per pirmąjį tyrimą nustatytas KBNRP (n = 25)		p vertė*
	Pirmasis tyrimas	Pakartotinis tyrimas	
Dvigalvio raumens	1 (4,0 %)	0	1
Žastinio-stipininio raumens	3 (12,0 %)	0	0,25
Kelio girnelės	7 (28,0 %)	5 (20,0 %)	0,77
Achilo sausgyslės	18 (72,0 %)	16 (64,0 %)	0,5

Paaškinimai. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. n – tiriamųjų skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pirmojo ir pakartotinio tyrimų.

Nustatėme, kad sausgyslių refleksai dinamikoje statistiškai reikšmingai nepasikeitė.

**Raumenų jėgos dinamika.** Vidutinė bendra raumenų jėga pacientams su KBNRP palyginti su pirmuoju tyrimu statistiškai reikšmingai pagerėjo: per pirmąjį tyrimą raumenų jėga įvertinta  $52,76 \pm 5,99$  balais (38–60), per pakartotinį tyrimą  $58,76 \pm 2,82$  balais (50–60) ( $p < 0,001$ ). Vidutiniškai raumenų jėga pagerėjo 6,00 balais. Raumenų jėgos įvertinimo rezultatai pateikti 34 lentelėje.

**34 lentelė.** Raumenų jėgos įvertinimas pacientams su išvykimo iš intensyviosios terapijos skyriaus laikotarpiu nustatyto kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu per pirmąjį ir pakartotinį tyrimą.

Raumenų jėgos įvertinimas	Pacientai, kuriems per pirmąjį tyrimą nustatytas KBNRP (n = 25)		p vertė*
	Pirmasis tyrimas	Pakartotinis tyrimas	
Vidutinis bendros raumenų jėgos įvertinimas	$52,76 \pm 5,99$	$58,76 \pm 2,82$	< 0,001
< 24 balai (tetraplegija)	0	0	1
24–48 balai (tetraparezė)	6 (24,0%)	0	0,03
49–59 balai (lengva parėzė)	14 (56,0%)	7 (28,0%)	0,14
60 (normali jėga)	5 (20,0%)	18 (72,0%)	< 0,001

Paaiškinimai. Vidutinė bendra raumenų jėga pateikiama vidurkiu su standartiniu nuokrypiu. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. n – tiriamųjų skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pirmojo ir pakartotinio tyrimų.

Per pakartotinį tyrimą, taip pat kaip ir per pirmąjį tyrimą, nė vienam pacientui nebuvo nustatyta reikšminga tetraparezė. Statistiškai reikšmingai daugiau pacientų nustatyta normali raumenų jėga ( $p < 0,001$ ).

Siekdami nustatyti, kuriose galūnių dalyse raumenų jėga sumažėjo dažniausiai, vertinome raumenų silpnumo proksimalinėse ir distalinėse galūnių dalyse dinamiką. Vienam pacientui per pakartotinį tyrimą buvo nustatyta abiejų pėdų plegija (pėdų fleksija ir ekstenzija 0 balų). Analizės rezultatai pateikti 35 lentelėje.

**35 lentelė.** Raumenų silpnumas proksimalinėse ir distalinėse galūnių dalyse pacientams su išvykimo iš intensyviosios terapijos skyriaus laikotarpiu nustatyto kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu per pirmąjį ir pakartotinį tyrimą.

Raumenų silpnumas		Pacientai, kuriems per pirmąjį tyrimą nustatytas KBNRP (n = 25)		p vertė*
		Pirmasis tyrimas	Pakartotinis tyrimas	
Rankose	Proksimaliai	12 (48,0 %)	1 (4,0 %)	0,001
	Distaliai	11 (44,0 %)	1 (4,0 %)	0,002



Kojose	Proksimaliai	17 (68,0 %)	2 (8,0 %)	< 0,001
	Distaliai	12 (48,0 %)	4 (16,0 %)	0,02

Paaiškinimai. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. n – tiriamųjų skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pirmojo ir pakartotinio tyrimo.

Nustatėme, kad raumenų jėga išvykus iš ITS raumenų jėga statistiškai reikšmingai pagerėjo.

**Raumenų atrofijos dinamika.** Per pakartotinį tyrimą 5 pacientams (20,0 %) nustatyta raumenų atrofija. Lyginant pagal dinamiką su pirmuoju tyrimu (raumenų atrofija nustatyta 10 pacientų (40,0 %)) statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ( $p = 0,18$ ). Raumenų atrofijų pasiskirstymo dinamika pateikta 36 lentelėje.

**36 lentelė.** Raumenų atrofijos proksimalinėse ir distalinėse galūnių dalyse pacientams su išvykimo iš intensyviosios terapijos skyriaus laikotarpiu nustatytu kritinių būklių neuroraumeniniu pažeidimu per pirmąjį ir pakartotinį tyrimą.

Raumenų atrofijos		Pacientai, kuriems per pirmąjį tyrimą nustatytas KBNRP (n = 25)		p vertė*
		Pirmasis tyrimas	Pakartotinis tyrimas	
Rankų	Proksimaliai	3 (12,0 %)	1 (4,0 %)	0,63
	Distaliai	5 (20,0 %)	3 (12,0 %)	0,69
Kojų	Proksimaliai	4 (16,0 %)	2 (8,0 %)	0,63
	Distaliai	9 (36,0 %)	5 (20,0 %)	0,30

Paaiškinimai. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. n – tiriamųjų skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pirmojo ir pakartotinio tyrimo.

Palyginti su pirmuoju tyrimu, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp raumenų atrofijų pasiskirstymą nenustatyta.

Įvertinę klinikinio neurologinio ištyrimo rezultatus nustatėme, kad vidutiniškai per 8 mėnesius išvykus iš ITS, pacientams, kuriems buvo nustatytas KBNRP, statistiškai reikšmingai pagerėja raumenų jėga, tačiau jutimų sutrikimai, sausgyslių refleksai bei raumenų atrofija statistiškai reikšmingai nepakinta.

### 5.8.2. Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo elektrofiziologinių požymių dinamika

Siekdami išsiaiškinti galimus pacientų su išvykimo iš ITS laikotarpiu nustatytu KBNRP elektrofiziologinio tyrimo rodiklių pokyčius išvykus iš ITS, lyginome pirmojo ir pakartotinio ENMG rodiklius.

ENMG atlikta 37 asmenims, atvykusiems pakartotiniam ištyrimui. Miopatijai būdingi pokyčių nenustatyta. 2 (5,4 %) pacientams nustatyti

elektrofiziologiniai vidurinio nervo pažeidimo riešo segmente požymiai (RKS). 2 (5,4 %) pacientams nustatyti elektrofiziologiniai alkūninio nervo pažeidimo alkūnės segmente požymiai (AKS). Tiek RKS, tiek AKS nustatyti tiems patiems tiriamiesiems, kaip ir per pirmąjį tyrimą. Naujų mononeuropatijos ar polineuropatija atvejų nenustatyta.

**Elektroneurografijos rezultatai.** 25 pacientams, kuriems per pirmąjį tyrimą nustatytas KBNRP, pakartotas rankų ir kojų ENG tyrimas (ištirta po 25 rankų nervus ir po 50 kojų nervų). 2 pacientų vidurinio nervo (*n. medianus*) atsakai neįtraukti į analizę dėl nustatyto RKS, 2 pacientų alkūninio nervo (*n. ulnaris*) atsakai neįtraukti į analizę dėl nustatyto AKS.

Pacientų su KBNRP pakartotinio ENG tyrimo rezultatai pateikiami 37 lentelėje.

**37 lentelė.** Pacientų su išvykimo iš intensyviosios terapijos skyriaus laikotarpiu nustatyto kritinių būklių neurorauemeniniu pažeidimu pakartotinio elektroneuromiografijos tyrimo rezultatai.

		Ištirtų nervų skaičius	Normalus atsakas	Pakitęs atsakas	Negauta atsako
<b>Motoriniai nervai</b>	Vidurinis	23	20 (87,0 %)	3 (13,0 %)	0
	Alkūninis	23	21 (91,3 %)	2 (8,7 %)	0
	Šeivinis	50	17 (34,0 %)	25 (50,0 %)	8 (16,0 %)
	Blauzdinis	50	30 (60,0 %)	11 (22,0 %)	9 (18,0 %)
<b>Jutiminiai nervai</b>	Vidurinis	23	14 (60,9 %)	7 (30,4 %)	2 (8,7 %)
	Alkūninis	23	12 (52,2 %)	10 (43,5 %)	1 (4,3 %)
	Blauzdos odos	50	8 (16,0 %)	33 (66,0 %)	25 (50,0 %)

Nustatėme, kad per pakartotinį tyrimą pacientams su KBNRP dažniausiai liko pakitę kojų nervų atsakai: motorinis šeivinio nervo atsakas ir jutiminis blauzdos odos nervo atsakas.

Siekdami nustatyti dažniausius elektrofiziologinius tyrimo pokyčius per pakartotinį tyrimą, vertinome atskirų nervų rodiklius bei lyginome juos su pirmojo tyrimo rezultatais.

**Vidurinio nervo (*n. medianus*) rodiklių dinamika.** Norėdami nustatyti, kuris vidurinio nervo atsako rodiklis pagerėja, lyginome šio nervo atsakų rodiklius. Palyginimo rezultatai pateikti 38 lentelėje.

**38 lentelė.** Vidurinio nervo (*n. medianus*) motorinių ir jutiminių atsakų rodiklių palyginimas.

	Pirmasis tyrimas (n = 23)	Pakartotinis tyrimas (n = 23)	p vertė*
--	------------------------------	----------------------------------	----------

<b>Motorinis atsakas</b>			
<b>Amplitudė (mV)</b>	4,69 ± 1,83	5,75 ± 2,22	0,002
<b>DL (ms)</b>	4,11 ± 0,84	4,07 ± 1,26	0,70
<b>NLG (m/s)</b>	48,88 ± 3,99	48,43 ± 5,68	0,83
<b>Jutiminis atsakas</b>			
<b>Amplitudė (µV)</b>	17,28 ± 8,77	18,57 ± 8,87	0,36
<b>DL (ms)</b>	3,56 ± 0,35	3,67 ± 0,66	0,99
<b>NLG (m/s)</b>	47,37 ± 5,85	47,03 ± 7,09	0,69

Paaiškinimai. Nervų atsakų rodikliai pateikiami vidurkiu su standartiniu nuokrypiu. n – ištirtų nervų, kuomet gautas nervo atsakas, skaičius. mV – milivoltai. µV – mikrovoltai. DL – distalinis latentinis periodas. ms – milisekundės. NLG – nervo laidumo greitis. m/s – metrai per sekundę. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pirmojo ir pakartotinio tyrimo.

Nustatėme, kad pacientams su KBNRP statistiškai reikšmingai pagerėjo vidurinio nervo motorinio atsako amplitudė ( $p = 0,002$ ). Vidutinis amplitudės pagerėjimas siekė 1,06 mV, t. y. 22,6 %. Jutiminis atsakas statistiškai reikšmingai nepasikeitė.

**Alkūninio nervo (*n. ulnaris*) rodiklių dinamika.** Norėdami nustatyti, kuris alkūninio nervo atsako rodiklis pagerėja, lyginome šio nervo atsakų rodiklius. Palyginimo rezultatai pateikti 39 lentelėje.

**39 lentelė.** Alkūninio nervo (*n. ulnaris*) motorinių ir jutiminių atsakų rodiklių palyginimas.

	<b>Pirmasis tyrimas (n = 23)</b>	<b>Pakartotinis tyrimas (n = 23)</b>	<b>p vertė*</b>
<b>Motorinis atsakas</b>			
<b>Amplitudė (mV)</b>	5,65 ± 2,17	6,72 ± 1,59	0,004
<b>DL (ms)</b>	3,07 ± 0,48	3,28 ± 0,54	0,27
<b>NLG (m/s)</b>	50,15 ± 4,49	51,24 ± 3,74	0,20
<b>Jutiminis atsakas</b>			
<b>Amplitudė (µV)</b>	13,89 ± 8,82	15,53 ± 8,92	0,23
<b>DL (ms)</b>	3,48 ± 0,89	3,23 ± 0,63	0,29
<b>NLG (m/s)</b>	43,69 ± 7,68	46,26 ± 7,33	0,06

Paaiškinimai. Nervų atsakų rodikliai pateikiami vidurkiu su standartiniu nuokrypiu. n – ištirtų nervų, kuomet gautas nervo atsakas, skaičius. mV – milivoltai. µV – mikrovoltai. DL – distalinis latentinis periodas. ms – milisekundės. NLG – nervo laidumo greitis. m/s – metrai per sekundę. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pirmojo ir pakartotinio tyrimo.

Nustatėme, kad pacientams su KBNRP statistiškai reikšmingai pagerėjo alkūninio nervo motorinio atsako amplitudė ( $p = 0,004$ ). Vidutinis amplitudės pagerėjimas siekė 1,07 mV, t. y. 19,0 %. Jutiminis atsakas statistiškai reikšmingai nepasikeitė.

**Šeivinio nervo (*n. peroneus*) rodiklių dinamika.** Norėdami nustatyti, kuris šeivinio nervo atsako rodiklis pagerėja, lyginome šio nervo atsakų rodiklius. Palyginimo rezultatai pateikti 40 lentelėje.

**40 lentelė.** Šeivinio nervo (*n. peroneus*) motorinio atsako rodiklių palyginimas.

	<b>Pirmasis tyrimas (n = 50)</b>	<b>Pakartotinis tyrimas (n = 50)</b>	<b>p vertė*</b>
<b>Amplitudė (mV)</b>	1,72 ± 1,26	2,41 ± 1,54	< 0,001
<b>DL (ms)</b>	4,79 ± 0,83	4,67 ± 1,04	0,34
<b>NLG (m/s)</b>	39,61 ± 4,35	41,37 ± 3,33	0,07

Paaiškinimai. Nervų atsakų rodikliai pateikiami vidurkiu su standartiniu nuokrypiu. n – ištirtų nervų, kuomet gautas atsakas, skaičius. mV – milivoltai. DL – distalinis latentinis periodas. ms – milisekundės. NLG – nervo laidumo greitis. m/s – metrai per sekundę. n – ištirtų nervų skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pirmojo ir pakartotinio tyrimo.

Nustatėme, kad pacientams su KBNRP statistiškai reikšmingai pagerėjo šeivinio nervo motorinio atsako amplitudė ( $p < 0,001$ ). Vidutinis amplitudės pagerėjimas siekė 0,69 mV, t. y. 40,1 %.

**Blauzdinio nervo (*n. tibialis*) rodiklių dinamika.** Norėdami nustatyti, kuris blauzdinio nervo atsako rodiklis pagerėja, lyginome šio nervo atsakų rodiklius. Palyginimo rezultatai pateikti 41 lentelėje.

**41 lentelė.** Blauzdinio nervo (*n. tibialis*) motorinio atsako rodiklių palyginimas.

	<b>Pirmasis tyrimas (n = 50)</b>	<b>Pakartotinis tyrimas (n = 50)</b>	<b>p vertė*</b>
<b>Amplitudė (mV)</b>	5,21 ± 3,75	5,64 ± 2,91	0,36
<b>DL (ms)</b>	4,25 ± 0,76	3,95 ± 0,71	0,14
<b>NLG (m/s)</b>	40,31 ± 4,58	41,78 ± 3,76	0,27

Paaiškinimai. Nervų atsakų rodikliai pateikiami vidurkiu su standartiniu nuokrypiu. n – ištirtų nervų, kuomet gautas nervo atsakas, skaičius. mV – milivoltai. DL – distalinis latentinis periodas. ms – milisekundės. NLG – nervo laidumo greitis. m/s – metrai per sekundę. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pirmojo ir pakartotinio tyrimo.

Nustatėme, kad pacientams su KBNRP blauzdinio nervo atsako rodikliai statistiškai reikšmingai nepasikeičia.

**Blauzdos odos nervo (*n. suralis*) rodiklių dinamika.** Norėdami nustatyti, kuris blauzdos odos nervo atsako rodiklis pagerėja, lyginome šio nervo atsakų rodiklius. Palyginimo rezultatai pateikti 42 lentelėje.

**42 lentelė.** Blauzdos odos nervo (*n. suralis*) jutiminio atsako rodiklių palyginimas.

	<b>Pirmasis tyrimas (n = 50)</b>	<b>Pakartotinis tyrimas (n = 50)</b>	<b>p vertė*</b>
<b>Amplitudė (μV)</b>	11,06 ± 5,73	12,05 ± 4,10	0,40
<b>NLG (m/s)</b>	38,38 ± 4,62	40,76 ± 4,66	0,06

Paaiškinimai. Nervų atsakų rodikliai pateikiami vidurkiu su standartiniu nuokrypiu. n – ištirtų nervų, kuomet gautas nervo atsakas, skaičius. μV – mikrovoltai. NLG – nervo laidumo greitis. m/s – metrai per sekundę. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pirmojo ir pakartotinio tyrimo.

Nustatėme, kad pacientams su KBNRP blauzdos odos nervo atsako rodikliai statistiškai reikšmingai nepakinta.

**Elektromiografijos rezultatai.** Elektromiografija per pakartotinį tyrimą atlikta 8 pacientams (32,0 %). Spontaninio aktyvumo per pakartotinį tyrimą registruota 3 (12,0 %) pacientams, per pirmąjį tyrimą – 6 (24,0 %) (3 pacientams spontaninis aktyvumas išnyko). Miopatijai būdingų potencialių nenustatyta nė vienam pacientui. Visiems 8 pacientams nustatyta reinervacijai būdingų pokyčių.

Įvertinę neurofiziologinio tyrimo rezultatus, nustatėme, kad išvykus iš ITS statistiškai reikšmingai pagerėja vidurinio, alkūnino ir šėvinio nervų SRVP amplitudės.

### 5.8.3. Pacientų be kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo simptomų ir požymių dinamika

Lyginome pacientų, kuriems išvykimo iš ITS laikotarpiu nenustatytas KBNRP (n = 12), simptomų ir požymių dinamiką. Tokių pacientų pakartotinai išsirtinti atvyko 12. Skundų ir objektyvaus neurologinio ištyrimo palyginimo rezultatai pateikti 43 lentelėje.

**43 lentelė.** Pacientų be kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo skundų ir požymių dinamika.

	Pirmasis tyrimas (n = 12)	Pakartotinis tyrimas (n = 12)	p vertė*
Skundai	2 (16,7 %)	0	0,38
Jutimų sutrikimai	3 (25,0 %)	2 (16,7 %)	0,51
Sumažėję sausgyslių refleksai	2 (16,7 %)	2 (16,7 %)	1
Raumenų jėga	54,08 ± 11,43	58,67 ± 3,23	0,07
Raumenų atrofija	0	0	1

Paaškinimai. Vidutinė bendra raumenų jėga pateikiama vidurkiu su standartiniu nuokrypiu. n – tiriamųjų skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pirmojo ir pakartotinio tyrimo.

Nustatėme, kad pacientams, kuriems KBNRP nenustatytas, išvykus iš ITS skundai ir objektyvūs neurologinio ištyrimo radiniai statistiškai reikšmingai nepasikeičia.

Taip pat siekdami nustatyti, ar pasikeičia neurofiziologinio ištyrimo duomenys, lyginome pirmojo ir pakartotinio tyrimų nervų atsakų rodiklius. Palyginimo rezultatai pateikti 44 lentelėje.

**44 lentelė.** Pacientų be kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo rankų ir kojų motorinių ir jutiminių nervų skaidulų atsakų amplitudžių palyginimas.

		Pirmasis tyrimas	Pakartotinis tyrimas	p vertė*
<b>Motoriniai</b>	Vidurinis (n = 12)	6,98 ± 3,13	7,24 ± 2,34	0,24

<b>nervai</b>	Alkūninis (n = 12)	7,26 ± 1,74	7,73 ± 2,29	0,43
	Šeivinis (n = 24)	4,74 ± 1,54	5,10 ± 2,00	0,14
	Blauzdinis (n = 24)	9,02 ± 2,29	9,38 ± 2,40	0,58
<b>Jutiminiai nervai</b>	Vidurinis (n = 12)	23,83 ± 11,13	24,13 ± 10,95	0,81
	Alkūninis (n = 12)	19,50 ± 7,49	21,99 ± 11,78	0,64
	Odos blauzdos (n = 24)	12,29 ± 3,99	13,13 ± 4,09	0,50

Paaškinimai. Nervų atsakų amplitudžių rodikliai pateikiami vidurkiu su standartiniu nuokrypiu. n – ištirtų nervų, kuomet gautas nervo atsakas, skaičius. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pirmojo ir pakartotinio tyrimo.

Nustatėme, kad pacientams be KBNRP per pakartotinį tyrimą statistiškai reikšmingai nepasikeičia nei klinikiniai, nei elektrofiziologiniai rodikliai.

#### 5.8.4. Veiksniai, susiję su kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo išėjimais

Nagrinėjome veiksnis, kurie gali būti susiję su neuroraumeninio pažeidimo regresavimu. Lyginome pacientų, kuriems per pakartotinį tyrimą nustatytas KBNRP ir kuriems nenustatytas. Analizės rezultatai pateikti 45 lentelėje.

**45 lentelė.** Įvairių kintamųjų ryšys su kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo diagnoze per pakartotinį tyrimą.

	<b>KBNRP nustatytas (n = 16)</b>	<b>KBNRP nenustatytas (n = 21)</b>	<b>p vertė*</b>
Lytis (vyrai), procentai	13 (81,2 %)	12 (57,1 %)	0,17
Amžius, metai <sup>o</sup>	60,44 ± 19,36 (19–85)	51,71 ± 14,01 (19–68)	0,04
Gydymo ITS trukmė, dienos <sup>o</sup>	22,00 ± 14,01 (7–58)	16,48 ± 11,52 (7–45)	0,83
DPV trukmė, valandos	230 (156–405)	157 (22–444,5)	0,25
Sedacijos trukmė, valandos	109 (88–143)	68 (29,5–209,5)	0,53
Pirmos dienos APACHE II, balai	21 (18–28,5)	17 (11,5–20)	0,006
Pirmos valandos SAPS 3, balai	61,5 (55–79,75)	58 (47–65)	0,06
Pirmos ITS dienos SOFA, balai	9,5 (4–12,75)	6 (3–9)	0,06
DODS pirmą gydymo ITS parą	10 (62,5 %)	6 (28,6 %)	0,06
Paskutinės ITS dienos SOFA, balai	2 (2–4)	2 (2–3,5)	0,62
DODS paskutinę gydymo ITS parą	2 (12,5 %)	1 (4,8 %)	0,57

Paaškinimai. Kiekybiniai kintamieji pateikiami mediana ir 25 bei 75 procentiliais; kategoriniai kintamieji pateikiami absoliutaus kiekio ir procentine išraiška. <sup>o</sup> – amžius ir gydymo ITS trukmė pateikiama vidurkiu su standartiniu nuokrypiu bei mažiausia ir didžiausia verte. KBNRP – kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas. n – tiriamųjų skaičius. ITS – intensyviosios terapijos skyrius. DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija.

APACHE II – angl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*. SAPS 3 – angl. *Simplified Acute Physiology Score*. SOFA – angl. *Sequential Organ Failure Assessment*. DODS – dauginis organų funkcijų sutrikimo sindromas. \* – skirtumo reikšmingumo lygmuo tarp pacientų, kuriems per pakartotinį tyrimą nustatytas KBNRP ir nenustatytas.

Pacientai, kuriems per pakartotinį tyrimą nustatėme KBNRP, buvo vidutiniškai devyneriais metais vyresni (vidutinis amžius 60,44 ir 51,71,  $p = 0,04$ ) ir jų būklė gydant ITS buvo sunkesnė vertinant pagal APACHE II skalę (atitinkamai 21 ir 17,  $p = 0,006$ ).

## 6. REZULTATŲ APTARIMAS

### **Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo dažnis ir rizikos veiksniai.**

Mūsų tyrime kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas nustatytas 52,0 % (50 iš 96) asmenų, gydytų ITS 7 paras ir ilgiau. Nors ši populiacija ir būklė niekada netirta Lietuvoje, nustatėme, kad KBNRP yra dažna ilgo gydymo ITS komplikacija.

Literatūros duomenimis, KBNRP dažnis svyruoja nuo 11 % [37], tiriant neatrinktą populiaciją, iki 100 % [38], tiriant didelės rizikos populiaciją. Apibendrinus įvairius tyrimus, sisteminėje 29 straipsnių apžvalgoje bendras KBNRP dažnis siekia 46 % (655 pacientai iš 1421) (95 % PI 43–46) [46]. Identiškoje kaip mūsų tirtoje populiacijoje (gydymas ITS 7 paras ir ilgiau), KBNRP dažnis siekė 41–43 % [39, 40]. J. Coakley'aus ir kolegų tyrime tik 7 pacientų iš 44 (16 %) neurofiziologinis ištyrimas buvo normalus, likusiems 84 % pacientų nustatyta periferinės nervų sistemos ar raumenų pažeidimo požymių [40]. Tiesa, šiame tyrime klinikiniai polineuropatijos požymiai nevertinti, liga diagnozuota tik remiantis neurofiziologiniu tyrimu, todėl tikėtina, kad sutrikimo dažnis gali būti pervertintas. Mūsų tyrime, jei būtume rėmęsi tik elektrofiziologiniais rodikliais, KBNRP būtų diagnozuota 56 pacientams (58,3 %). Perspektyviniame stebėjimo tyrime klinikinių ITS įgyto silpnumo požymių nustatyta 44 pacientams iš 185 tirtų (23,8 %) asmenų, gydytų ITS 10 parų ir ilgiau [37], tačiau šiame tyrime neurofiziologinis ištyrimas neatliktas. Tuose tyrimuose, kuriuose vertinti tik klinikiniai nervų ar raumenų pažeidimo požymiai [37, 65], KBNRP nustatyta rečiau, taigi didelė tikimybė, kad išaiškinti ne visi neuroraumeninio pažeidimo atvejai. Mūsų pacientams buvo atliktas tiek klinikinis, tiek elektrofiziologinis ištyrimas, taigi galime tikėti diagnozės tikslumu.

KBNRP dažnis priklauso nuo tiriamosios populiacijos, jos neuroraumeninio pažeidimo rizikos veiksnių, taikytų diagnostikos kriterijų ir ištyrimo laiko bei metodikos [34, 35].



Ieškodami veiksmų, kurie gali būti susiję su KBNRP išsivystymu po ilgo gydymo ITS, nustatėme, kad nepriklausomi KBNRP rizikos veiksniai yra vyresnis amžius, ilgesnė gydymo ITS trukmė bei sunkesnė būklė patekimo į ITS laikotarpiu vertinant pagal APACHE II skalę.

Nors KBNRP gali būti nustatoma įvairaus amžiaus pacientams, dauguma jų yra vyresni nei 50 metų amžiaus [4]. Amžiaus ir KBNRP ryšys patvirtintas moksliniuose tyrimuose [124]. Vyresnių asmenų mityba dažniau yra nevisavertė, taip pat jiems dažniau nustatomi gretutiniai lėtiniai susirgimai, dėl to tikėtina, kad šie pacientams dažniau pasireikš KBNRP [145]. Taip pat amžius gali svarbus fiziologiniam raumenų rezervui, reikalingam paciento funkciniai būklei [146].

Vienas dažniausiai literatūroje minimų rizikos veiksnių yra paciento būklės sunkumas [30-33, 37, 46, 51], taip pat ir ilgalaikis gydymas ITS [30-33, 37]. Daugumai pacientų, gydytų ITS ilgiau nei savaitę, gali būti nustatoma SUAS požymių – arba kaip gydymo ITS priežastis, arba kaip daugybinių invazinių procedūrų komplikacija [8]. Vertinant tai, kad tyrėme pacientus, gydytus ITS ilgiau nei savaitę, tikėtina, kad visiems mūsų pacientams pasireiškė SUAS. Jei SUAS susijęs su dokumentuota infekcija, gali būti formuluojama sepsio diagnozė [70]. Esant SUAS aktyvinami humoraliniai ir ląsteliniai atsakai, sukeliantys mikrocirkuliacijos sutrikimus visame organizme [8], atsakingus už DODS pasireiškimą. Audinių pažeidimas, infekcija ar organų funkcijos sutrikimas gali būti dirgiklis, sukeliantis įvairių uždegimą skatinančių mediatorių produkciją, kartu su kitais fiziologiniais veiksniais lemiančią padidėjusį kraujagyslių pralaidumą [31]. Dėl mikrocirkuliacijos sutrikimų pasireiškia endoneurinio edema ir hipoksija, atsakinga už pirminę aksonų degeneraciją [9, 31], sąlygojančią polineuropatijos išsivystymą. Nors mūsų tyrime DODS pirmąjį ITS gydymo parą nebuvo susijęs su KBNRP pasireiškimu, tačiau tyrėme pacientus po 7–79 parų po gydymo ITS, taigi neabejotinai daugeliui pacientų kažkuriuo gydymo laikotarpiu pasireiškė tiek SUAS, tiek DODS. Todėl manome, kad būklės sunkumas, patekus į ITS, ir gydymo trukmė yra netiesioginis SUAS ir DODS pasireiškimo ir sunkumo

žymuo, susijęs su KBNRP išsivystymu. Nenustatėme sepsio įtakos KBNRP, nes sepsis tėra vienas iš veiksnių, sukeliantis SUAS, ir nervus bei raumenis pažeidžia ne tiesiogiai mikroorganizmas, sąlygojęs sepsio išsivystymą, bet ląstelinių ir humoralinių pokyčių visuma, kaip atsakas į infekciją [8].

Kritinių būklių miopatijos dažnis mūsų tirtoje populiacijos siekė 12,5 %, ir pasireiškė tik kartu su periferinių nervų pažeidimu. Atskirti polineuropatiją ir miopatiją sudėtinga net ir atliekant elektrofiziologinius tyrimus. Raumenų ligų diagnostikoje svarbus vaidmuo tenka raumens biopsijai. Raumens pokyčiai, nustatyti histopatologiniu tyrimu, yra aukso standartas diagnozuojant kritinių miopatiją ir patvirtinant elektrofiziologinių tyrimų rezultatus [15, 18, 40, 97, 99]. Tačiau raumenų silpnumas esant kritinių būklių miopatijai gali pasireikšti dėl raumens skaidulos funkcijos sutrikimo, o ne dėl struktūros pokyčių [67]. Tikėtina, kad energijos stoka gali prisidėti prie ITS sukulto raumenų silpnumo išsivystymo. Lyginant su sveikais kontroliniais asmenimis, ITS gydytiems pacientams nustatomas reikšmingai sumažėjęs skersaruožių raumenų mitochondrijų gebėjimas sintetinti ATP (adenozino trifosfatą, pagrindinę ląstelės energijos medžiagą) [147]. Selektivi 2 tipo raumenų skaidulų atrofija, būdinga KBNRP, nustatoma tiek dėl miopatijos, tiek dėl neuropatijos ar dėl užsitęsusio nejudrumo [51]. J. Coakley'us nenustatė akivaizdaus ryšio tarp neurofiziologinių pokyčių ir raumens biopsijos rezultatų [40]. Nervo biopsija dėl invazyvumo yra retai atliekamas tyrimas KBNRP diagnozei patvirtinti [121]. Tačiau atliekant biopsiją galima patologijos nenustatyti – taip gali būti, nes tiriamas jutimasis nervas (kliniškai vyraujant motorinių skaidulų pažeidimui), per anksti atlikus biopsiją, kuomet struktūriniai pakitimai dar nėra išryškėję, o vyrauja nervo funkcijos sutrikimai [8]. Visi šie rezultatai rodo, kad biopsija kol kas neleidžia patikimai diagnozuoti KBNRP sąlygoto raumenų silpnumo, taip pat atskirti neuropatijos nuo miopatijos.

Taip pat miopatijos diagnostinis tikslumas gali padidėti taikant specialius neurofiziologinius diagnostinius metodus, pavyzdžiui, tiesioginę raumens stimuliaciją, kuri parodo sumažėjusį raumens skaidulos jaudrumą.

Tačiau šie metodai sukelia interpretavimo problemų ir dar turi būti įvertinti siekiant juos taikyti kasdienėje praktikoje [148].

**Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo klinikiniai ir elektrofiziologiniai požymiai.** Nors skundų vertinimas ITS gydomiems pacientams nėra tikslus, tačiau tai yra sudėtinė polineuropatijos diagnostikos dalis: neuropatijos simptomų, požymių ir pakitusių elektrofiziologinių tyrimų visuma leidžia tiksliausiai suformuluoti distalinės simetrinės neuropatijos diagnozę [144]. Mes tyrėme sąmoningus pacientus jiems išvykstant iš ITS, todėl nors ir vertiname skundus, visgi encefalopatijos reiškinių negalėjome paneigti, taigi skundų interpretavimas lieka subjektyvus. Neabejotinai, encefalopatija turi įtakos raumenų silpnumui ir DPV trukmei [64].

Tyrimų, kuriuose pateikiami skundai, susiję su KBNRP, nėra daug. Pavienių atvejų aprašymuose minima, kad pacientai skundžiasi plaštakų ir pėdų tirpimu ar deginimo jausmu [99]. Mūsų tyrime pacientai su KBNRP dažniausiai skundėsi kojų tirpimu bei rankų ir kojų silpnumu. Trečdalis pacientų su KBNRP neišsakė skundų, susijusių su neuropatija ar miopatija.

KBNRP tyrimuose dažniausiai vertinamas raumenų silpnumas, nes tai yra vyraujantis sutrikimo požymis. Tačiau jutimų sutrikimų, pasireiškiančių distalinėse galūnių dalyse, pasireiškia 72–83 % pacientų su KBP ar kombinuota KBM ir KBP [32]. Mūsų tyrime 45 pacientams (90,0 %) nustatyta objektyvių jutimų sutrikimų, dažniausiai buvo sutrikęs vibracinis kojų ir rankų jutimas bei kojų padėties jutimo sutrikimas. Tiek padėties, tiek vibracinis pojūtis perduodamas aferentinėmis mielinizuotomis didelio ( $A\alpha$  grupė, 12–20  $\mu\text{m}$  diametro, laidumo greitis nuo 72 iki 120 m/s) ir vidutinio diametro ( $A\beta$  grupė, 6–12  $\mu\text{m}$  diametro, laidumo greitis nuo 36 iki 72 m/s) skaidulomis [149]. Tikėtina, kad būtent šios skaidulos pažeidžiamos pasireiškus kritinei būklei. Šis klinikinis radinys patvirtinamas tyrimais, kuriuose vertinta odos blauzdos nervo biopsija, rodanti mielinizuotų skaidulų tankio sumažėjimą ir aksoninę degeneraciją [10].

Raumenų jėga mūsų tyrime pacientams su KBNRP buvo geresnė palyginti su panašiais tyrimais. Mūsų tyrime nė vienam pacientui nepasireiškė

tetraplegija, didžiajai daliai pacientų nustatyta lengva ar vidutinė tetraparezė. Santykinai geresnę raumenų jėgą galima aiškinti tuo, kad tyrėme tik tuos pacientus, kurie išgyveno kritinę ligą ir buvo tirti išvykimo iš ITS dieną. Tikėtina, kad dalis pačios sunkiausios būklės pacientų mirė iki įtraukimo į tyrimą. Taip pat nustatėme, kad trumpiausiai ITS gydytų pacientų raumenų jėga buvo geriausia (raumenų jėgos įvertinimo balų ir gydymo ITS trukmės koreliacijos koeficientas  $r = -0,431$ ,  $p = 0,002$ ). Kojų raumenų jėgos sumažėjimas buvo ryškesnis nei rankų raumenų jėgos sumažėjimas. Šis klinikinis radinys patvirtina aksoninės neuropatijos patogenezę – pirmiausiai pažeidžiamos distaliausios nervo dalys [52]. Šią hipotezę taip pat patvirtina sausgyslių refleksų pakitimų pasiskirstymas – nustatėme, kad visiems pacientams su KBNRP buvo sumažėję ar išnykę Achilo refleksai. Taip pat raumenų atrofijos dažniausiai stebėtos distalinėse galūnių dalyse.

Nustatėme, kad jutimų sutrikimai buvo dažnesni nei motorikos: jutimų sutrikimų nustatyta 90,0 % pacientų su KBNRP, ir tik pusei pasireiškė reikšmingas raumenų silpnumas. Odos blauzdos nervo, paimto iš pacientų, kurie buvo gydyti ITS bent 3 savaites ir kuriems pasireiškė raumenų silpnumas, biopsijoje nustatyta reikšmingai sumažėjusi Nav1,6 (pagrindinis natrio kanalas, padedantis inicijuoti ir plisti veikimo potencialui) ekspresija [150]. Šis radinys gali paaiškinti jutimų sutrikimus esant KBNRP. Nėra žinoma, ar tokių pokyčių galima rasti motorinėse skaidulose, nes tai kol kas neištirta. Pakitimai sensoriniuose aksonuose gali paaiškinti, kodėl jutimų sutrikimai mūsų populiacijoje nustatyti pakankamai dažnai.

Kitas galimas paaiškinimas yra tyrimo laikas. Mes tyrėme pacientus vidutiniškai praėjus 3 savaitėms po gydymo ITS. Galimas variantas, kad raumenų silpnumas dėl raumens skaidulos pažeidimo jau regresavęs iki įprastiniais EMG metodais neaptinkamo lygio. Silpnumo pagerėjimas per savaites gydant ITS yra dokumentuotas [32, 62].

Įvertinę klinikinio neurologinio ištyrimo duomenis nustatėme, kad kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas pasireiškia kaip sensomotorinė polineuropatija su arba be kartu esančia miopatija.

Dažniausias ENG pakitimas, nustatytas pacientams su KBNRP, mūsų populiacijoje buvo pakitę kojų nervų atsakai: sumažėja šėivinio nervo atsako amplitudė bei neišgaunamas blauzdos odos nervo atsakas. Nė vienam pacientui nenustatėme demielinizuojančiam pažeidimui būdingų pokyčių – tai atitinka literatūros duomenis, ir mes patvirtinome, kad KBP yra aksoninė polineuropatija.

Dažniausi elektrofiziologiniai pakitimai pacientams su KBNRP mūsų tyrime buvo sumažėjusios motorinių ir sensorinių nervų veikimo potencialų amplitudės. Tokio pakitimo galima buvo tikėtis, nes KBNRP pasireiškia kaip aksoninio tipo polineuropatija.

Nustatėme, kad pakitęs ENG tyrimas pasižymi geriausiu diagnostiniu tikslumu diagnozuojant KBNRP (jautrumas 100 %, specifiškumas 87,1 %). Žinant, kad Lietuvoje intensyviosios terapijos skyriuose galimybė atlikti ENMG tyrimą yra labai ribota, taip pat pats neurofiziologinis ištyrimas yra sudėtingas, užimantis laiko ir reikalaujantis specialaus pasiruošimo, diagnozė dažnai turi būti grindžiama klinikiniu ištyrimu. Nustatėme, kad sumažęję ar išnykę Achilo refleksai yra geriausia diagnostine verte pasižymintis klinikinis rodiklis diagnozuojant KBNRP. Paminėtina, kad klinikinio tyrimo vertė diagnozuojant KBNRP literatūroje nevertinama, nes tyrimų, kuriuose ENMG tyrimas neatliktas, yra vos keletas [37, 65].

Dažniausias neurofiziologinis pokytis diagnozuojant KBNRP mūsų tyrime buvo sumažėjusi šėivinio nervo SRVP amplitudė (arba negautas atsakas). Šėivinio nervo atsakas pasižymi ir geriausiu diagnostiniu tikslumu (jautrumas 79,5 %, specifiškumas 82,6 %). Šėivinis nervas yra ilgiausias nervas kūne, todėl jį labiausiai pažeidžia energijos stoka, kurią sukelia audinių išemija ar hipoksija [102]. Mūsų rezultatas sutampa su CRIMYNE [52] ir CRIMYNE-2 [102] tyrimų rezultatais. CRIMYNE tyrime, šėivinio nervo atsako amplitudės sumažėjimas mažiau nei dviem standartiniais nuokrypiais nuo normaliosios vertės pasižymėjo 100 % jautrumu ir 67 % specifiškumu diagnozuojant kritinių būklių neuropatiją ir (ar) miopatiją. Didesnio jautrumo diagnostiniai metodai pasižymi didesne neigiama prognozinė verte ir yra labai

vertingi, jei jie normalūs. Todėl tokie testai gali būti siūlomi pacientų atrankai. Pakitęs šio nervo atsakas gali padėti atrinkti pacientus išsamesniam neurofiziologiniam ištyrimui, siekiant patvirtinti KBNRP diagnozę [52]. Dėl techninių (audinių patinimas, tyrimo artefaktai) ar kitų (trauma, kompresinė neuropatija) priežasčių gali būti nustatoma sumažėjusi šėivinio nervo SRVP amplitudė. Pakitęs šio nervo atsakas negali padėti atskirti KBM nuo KBP, tam būtinas detalesnis pacientų ištyrimas. CRIMYNE-2 tyrime, kuris sumodeliuotas specialiai siekiant išaiškinti atskirų periferinių nervų atsakų vertę, diagnozuojant KBNRP, šėivinio nervo atsakas pasižymėjo 100 % jautrumu ir 85,2 % specifiškumu [102]. Abiejuose šiuose tyrimuose KBNRP diagnozė buvo tikėtina, nes klinikiniai ligos požymiai nebuvo vertinti, ir nebuvo nustatyta, kuriai pacientų daliai su elektrofiziologiniais pokyčiais pasireiškia neabejotinas KBNRP. M. Moss ir kolegos patvirtino šėivinio (jautrumas 94 %, specifiškumas 74 %, AUC 0,8856) ir odos blauzdos (jautrumas 94 %, specifiškumas 70 %, AUC 0,8611) nervų laidumo tyrimų vertę KBNRP diagnostikai [103]. Beje, šių abiejų nervų ištyrimas pasižymėjo dar geresniu diagnostiniu tikslumu (jautrumas 100 %, specifiškumas 81 %, AUC 0,9336). Šiame tyrime pacientams buvo diagnozuojama KBNRP tik esant kliniškai reikšmingam raumenų silpnumui.

Taigi, visi tyrimai, įskaitant ir mūsų, patvirtina šėivinio nervo atsako diagnostinę vertę diagnozuojant KBNRP. Jei nustatomas pakitęs *n. peroneus* atsakas, tikslinga atlikti išsamesnius neurofiziologinius tyrimus.

Viena vertus, trumpas elektrofiziologinis ištyrimas leistų greičiau ir paprasčiau nustatyti KBNRP, tačiau taip paliktų didelę diagnostinių klaidų tikimybę – vertindami vieno nervo atsakymą negalime atmesti vieno nervo pažeidimo ar seno nervo pažeidimo.

Jutiminių nervų atsakų amplitudės yra reikšmingai mažesnės nei motorinių nervų, o sensorinių atsakų vertinimas yra sudėtingesnis, ypač esant audinių patinimui ar nutukimui [52]. Sensorinių nervų atsakų gali būti negaunama vyresniame amžiuje. Mūsų tyrime net 70 % tirtų odos blauzdos

nervų atsakų negauta, o geriausia diagnostine verte pasižymėjo alkūninio nervo jutimasis atsakas (jautrumas – 68,8 %, specifiškumas – 67,7 %).

Įprastinio elektrofiziologinio ištyrimo vertė diagnozuojant miopatiją abejotina. Neabejojame, kad daugiau miopatijos atvejų būtų diagnozuota, jei būtume atlikę raumens biopsiją ar taikę sudėtingus elektrofiziologinius tyrimo metodus (pvz., tiesioginę raumens stimuliaciją). Tačiau iki šiol nėra žinoma šios diferencinės diagnostikos vertė.

**Kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo išėitys.** Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp pacientų su KBNRP ir be KBNRP mirštamumo nestebėjome ( $p = 0,23$ ) nei ligoninėje, nei per 6 mėnesius išvykus iš ligoninės. Taip pat tokio ryšio nenustatė N. Latronico ir kolegos [52]. Nors kiti autoriai [32, 43] nurodo, kad mirštamumas su KBNRP yra didesnis, tačiau greičiausiai mirštamumą nulemia paciento būklės sunkumas ir organizmo kompensacinės galimybės. Mes tyrėme pacientus išvykimo iš ITS dieną, todėl negalime vertinti KBNRP įtakos mirštamumui tuo metu, kai gydoma ITS.

**Pakartotinio ištyrimo rezultatų aptarimas.** Iš 86 pacientų, išgyvenusių 6 ir daugiau mėnesius po gydymo ITS, į pakartotinį tyrimą atvyko 37 asmenys (43,0 %). Nedidelis pacientų, atvykusių pakartotinai išsitiirti, skaičius, apsunkinantis statistinius skaičiavimus ir duomenų interpretavimą, yra viena iš tyrimų, kuriuose dalyvauja pacientai, gydyti ITS, problemų.

Remiantis literatūros duomenimis, pakartotinio vizito po ilgo gydymo ITS sugrįžta iki pusės pacientų. Pavyzdžiui, pakartotiniu telefono skambučiu buvo susisiekiama su 45,0 % pacientų (377 iš 751), kurie buvo gydyti ITS, – didžioji dalis pacientų buvo nepasiekiami (36,0 %) arba atsisakė atsakyti į klausimus (8,0 %) [151]. Kitame tyrime iš 309 įtrauktų pacientų po 1 mėnesio telefonu pavyko susisiekti su 110 pacientų (36,0 %), po 1 metų – su 47 pacientais (15,2 %) [151]. Nedidelis pacientų pasiekiamumas po gydymo ITS aiškinamas pacientų ir jų šeimos narių nenoru prisiminti ir išgyventi kritinį gyvenimo periodą [151, 152]. Negalime tikėtis geresnių rezultatų kviesdami pacientą pakartotinio vizito, per kurį ne tik vertinsime paciento būklę, bet ir atliksime ENMG tyrimą. Panašūs prasto grįžtamumo rezultatai stebėti

perspektyviniuose KBNRP tyrimuose – iš 53 pacientų, tirtų dėl ITS pasireiškusio silpnumo, po 1 metų stebėjimo vizito atvyko 26 (49,0 %) [139]. A. Semmlerio tyrime iš 388 pacientų, kurie dėl įvairių priežasčių gydyti ITS, kviečiant atvykti pakartotinio vizito po 6–24 mėn. išvykus iš ITS, pavyko pakviesti 61 pacientą (15,7 %). Iš jų 10 pacientų atsisakė ENMG tyrimo, ir galutinei analizei panaudoti tik 51 paciento (13,1 %) duomenys [140]. S. Fletcherio tyrime iš 86 pacientų, kurie buvo gydyti ITS 4 savaites ir ilgiau, pakartotinio vizito 12–57 mėn. pavyko pakviesti 22 pacientus (25,6 %) [53].

Negalime atmesti, kad pakartotinio tyrimo neatvyko pačios sunkiausios būklės pacientai, kuriuos dėl reikšmingų funkcijų sutrikimų sudėtinga transportuoti. Tačiau mūsų kohortoje nė vienam pacientui nebuvo nustatyta tetraplegija (bendras raumenų jėgos įvertinimas < 24 balai), ir kadangi neuroraumeninio pažeidimo požymiai laikui bėgant regresuoja, mažai tikėtina, kad neurologinė simptomatika blogėtų. Palyginus pacientus, atvykusius pakartotinio tyrimo, ir neatvykusius, nenustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo, lyginant vidutinį amžių ( $p = 0,20$ ), gydymo ITS trukmę ( $p = 0,64$ ), DPV trukmę ( $p = 0,66$ ) ar bendrą raumenų jėgos įvertinimą ( $p = 0,34$ ). Taip pat negalime paneigti, kad pakartotinio tyrimo neatvyko pacientai, kurie jautėsi sveiki ar neturėjo reikšmingų funkcijų sutrikimų, kadangi pakartotinio tyrimo iš 50 pacientų su KBNRP atvyko 25 (50,0 %), o iš 46 pacientų, kurie neturėjo KBNRP, pakartotinio tyrimo atvyko tik 12 (26,1 %). Tikėtina, kad pakartotinio tyrimo sveikesni pacientai neatvyko dėl baimės (skausmingas tyrimas) ir nerimo. Tačiau toks tiriamųjų praradimas riboja rezultatų interpretavimą ir išvadų formulavimą.

Mūsų tyrime iš 25 pacientų, kurie išvykdami iš ITS, turėjo KBNRP, po pusės metų 16 (64,0 %) vis dar galima buvo diagnozuoti KBNRP, o likusius 9 (36,0 %) galima buvo laikyti pasveikusiais. Nors galime prognozuoti, kad sveikimas išgyvenus kritinę ligą yra greitas, mūsų tyrimo rezultatai verčia tuo abejoti.

Palyginti su U. Zifko tyrimo, kuriame 46,0 % pacientų nustatyta klinikinių polineuropatijos požymių po 13–24 mėnesių po gydymo ITS,



rezultatais [110], mes polineuropatiją aptikome dažniau, tačiau dėl to, kad vertinome ne tik klinikinius, bet ir elektrofiziologinius kriterijus. Taip pat tikėtina, kad mūsų populiacijoje KBP dažnis mažėtų kartojant ištyrimą po 12–24 mėnesių. Literatūroje nurodomas vidutinis visiškas pasveikimas persirgus KBNRP siekia 40–50 % [41, 45, 53, 93], o neurofiziologinių pokyčių gali būti nustatoma visiems išgyvenusiems kritinę ligą [53].

Visiems pacientams nustatėme aksoninę polineuropatiją. Nauja polineuropatija ar mononeuropatija nebuvo nustatyta nė vienam pacientui. Miopatija per pakartotinį tyrimą nenustatyta nė vienam pacientui. Visiems 4 pacientams, kuriems per pirmąjį tyrimą nustatyti miopatijai būdingi pakitimai, po 6 mėnesių šių požymių nebeliko: 2 pacientai visiškai pasveiko, 2 liko periferinių nervų pažeidimo požymių. B. Guarneri ir kolegos [136] pirmieji įrodė, kad KBM ir KBP prognozė skiriasi – pacientai su KBM visiškai pasveiksta per 6 mėnesius. A. Semmleris ir kolegos [140] bei A. Intiso [93] taip pat nenustatė miopatijai būdingų požymių praėjus 6–24 mėnesiams po gydymo ITS. Taigi, KBM, priešingai nei KBP, gali būti siejama su palankia išėjimu po gydymo ITS.

Palyginti su pirmuoju tyrimu, skundų, kuriuos išsakė pacientai su KBNRP, dažnis statistškai reikšmingai nepasikeitė ( $p = 0,21$ ). Taip pat per pakartotinį tyrimą nustatėme, kad net 72 % pacientų liko objektyvių jutimų sutrikimų. Dažniausiai per pakartotinį tyrimą, taip pat kaip ir per pirmąjį, objektyviai nustatomas jutimų sutrikimas buvo sutrikęs vibracinis kojų ir rankų jutimas bei kojų padėties jutimas. Tačiau dinamikoje statistškai reikšmingai pagerėjo tik vibracinis rankų jutimas ( $p < 0,001$ ). Taigi, galime teigti, kad per 6 mėnesius po kritinės ligos objektyvūs jutimų sutrikimai nepagerėja. Taip pat per pakartotinį tyrimą nenustatėme statistškai reikšmingo sausgyslių refleksų atsikūrimo – per pakartotinį tyrimą žemesni sausgyslių refleksai nustatyti 64,0 % pacientų ( $p = 0,5$ ). Publikacijų apie neurologinės būklės dinamiką nustačius KBNRP nėra daug. Pavyzdžiui, U. Zifko po vidutiniškai 17 mėnesių stebėjimo 76,9 % su KBNRP nustatė jutimų sutrikimų, 84,6 % aptiko Achilo refleksų pokyčių [137].

Daug dažniau nagrinėjama raumenų jėgos dinamika po persirgto KBNRP. Mūsų tyrime pacientų, kuriems per pirmąjį tyrimą nustatyta KBNRP, vidutinė bendra raumenų jėga per pakartotinį tyrimą buvo beveik normali ( $58,76 \pm 2,82$  balo), nė vienam pacientui nenustatyta tetraparezė, reikšmingai pagerėjo visų raumenų grupių jėga. Tetraparezė, tetraplegija ar paraplegija gali likti iki 32 % pacientų [138], tačiau M. de Seze'as ir kolegos tyrė tik sunkiausios būklės pacientus. Mūsų tyrime iš 25 pacientų, kuriems išvykstant iš ITS nustatytas KBNRP, per pakartotinį tyrimą 7 pacientams (28,0 %) nustatyta lengva pararezė, o 18 (72,0 %) pacientų raumenų jėga buvo normali. Raumenų jėga per pakartotinį tyrimą mūsų tirtoje populiacijoje geresnė, nes ir per pirmąjį tyrimą mūsų pacientų būklė buvo geresnė (nė vienam pacientui nebuvo nustatyta tetraplegija). A. Semmleris ir kolegos, kaip ir mes, stebėjo santykinai palankias polineuropatijos išėtis: pacientų, kurie išvykimo iš ITS laikotarpiu skundėsi raumenų silpnumu, praėjus 6–24 mėn. raumenų jėgos balų sumos mediana buvo 60 balų, daugiau nei pusės pacientų (57,0 %) raumenų jėga buvo normali [140]. Skirtingas palankių ir nepalankių išėičių paaiškinimas grindžiamas skirtinga tiriamųjų populiacija. Mūsų tyrime tik 9 pacientai turėjo kitos būklės neuroraumeninį pažeidimą, likusiems tiriamiesiems nenustatyta neuroraumeninio pažeidimo rizikos veiksnių, o ENMG tyrimu atmestas lėtinis pažeidimas. Taip pat mūsų tiriamųjų vidutinis amžius buvo santykinai nedidelis (52,5 metų), tikėtina, kad vyresniems pacientams liktų ilgalaikis neuroraumenis pažeidimas. Šį faktą patvirtina su nepalankia KBNRP susijusių veiksnių analizė – vyresnis amžius buvo vienas iš dviejų veiksnių, susijusių su KBNRP diagnoze per pakartotinį tyrimą.

Taigi nustatėme, kad dinamikoje statistiškai reikšmingai pagerėja tik pacientų, kuriems per pirmąjį tyrimą nustatyta KBNRP, raumenų jėga, visi kiti klinikiniai požymiai išlieka.

Mažiau teigiamų pokyčių nustatėme lygindami ENMG tyrimo rezultatus. Per pakartotinį tyrimą iš 25 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas KBNRP, 20 (80,0 %) nustatėme elektrofiziologinių polineuropatijos kriterijų. Tačiau 4 iš šių pacientų nenustatėme klinikinių neuroraumeninio pažeidimo

požymių, taigi negalėjome diagnozuoti polineuropatijos. Lygindami individualių nervų atsakus, nustatėme, kad statistiškai reikšmingai pagerėjo tik vidurinio, alkūninio ir šėivinio nervų SRVP amplitudės. Nagrinėdami šių nervų atsakus, nustatėme, kad vidurinio nervo amplitudė šiems pacientams vidutiniškai pagerėjo 22,6 %, šėivinio – 40,1 %, o alkūninio – 18,9 %. Motorinių nervų atsakų, palyginti su jutiminiais, amplitudžių pagerėjimas gali būti aiškinamas pirmiausia su greitesne raumens palyginti su periferiniu nervu regeneracija. Nustatyta, kad nervinių skaidulų augimo greitis gali svyruoti nuo 1 iki 3 mm per parą [101]. Po skersinio nervo pažeidimo ir vientisumo atstatymo JNVP amplitudė pasiekia normalų lygį per 40 mėnesių [153], nors morfologiškai lieka pakitusi. Taigi, tikėtis visiškos periferinio nervo regeneracijos per 6 mėnesius nuo nervo pažeidimo prieštarautų fiziologijai. O raumens regeneracija yra greitesnis procesas. Todėl teigiama, kad motorinių atsakų amplitudės, registruojančios ne nervo, o suminį raumens veikimo potencialą, iš dalies atspindi raumens regeneraciją, taip pat pradinę nervo regeneraciją. Statistiškai reikšmingų DL ir NLG nenustatome, nes KBP yra aksoninė polineuropatija, kuriai esant mielino dangalas, kurio būklę atspindi nervinio impulso laidumo greičio parametrai, lieka iš dalies nepakitęs.

Nustatėme, kad veiksniai, susiję su nepalankia KBNRP išėjimi, yra vyresnis amžius bei sunkesnė būklė, vertinant pagal APACHE II skalę, atvykimo į ITS laikoarpiu. Mūsų rezultatai iš dalies sutampa su S. Koch ir kolegų rezultatais [139], kurie nustatė kad ilgalaikio neuroraumeninio sutrikimo rizikos veiksniai yra užsitęsusi imobilizacija, didesnės insulino dozės per pirmas 2 gydymo ITS savaites, sepsis gydymo ITS laikotarpiu, ligos sunkumas, vyresnis amžius, bei mažesnis bendras raumenų jėgos balas išvykstant iš ITS. A. Semmleris ir kolegos nustatė, kad ilgalaikės KBP išėjys susijusios su APACHE skalės balais, gydymo ITS ir DPV trukme [140].

Taigi, mes patvirtinome, kad sveikimas po KBNRP yra susijęs su būklės sunkumu, dėl kurio pacientas buvo gydomas ITS, bet ne gydymo ar imobilizacijos trukme. Panašius būklės rezultatus stebėjo kai kurie tyrėjai [154]. Ilgalaikė imobilizacija sukelia raumenų masės netekimą, bet ne pačią

polineuropatiją [155], todėl imobilizacijos poveikis prašina greičiau, nei prasideda aksono regeneracija. Ankstyva mobilizacija kol kas neturi pakankamai įrodymų, kad galėtume rekomenduoti ilgalaikiam funkcijos sutrikimui prognozuoti.

**Tyrimo privalumai ir trūkumai.** Didžiausia tyrimo vertė – ištirta didelė imtis pacientų, jiems atliktas išsamus klinikinis neurologinis ir neurofiziologinis tyrimas. Neurofiziologinį tyrimą atliko viena tyrėja, todėl tikėtina maža pakartotinio tyrimo interpretacijos klaidų tikimybė

Kaip tyrimo trūkumą reiktų paminėti tai, kad su pacientais buvo susisiekiama vieną kartą, jiems nebuvo sudaryta paskirtų vizitų programa, nėra suplanuota tęsti tyrimo vertinant ilgalaikes gydymo prognozes (3 metų ir daugiau). Tyrime neanalizavome pacientų su lėtiniu neuroraumeniniu pažeidimu duomenų, nes tikėtina, kad pacientai su jau esančiu nervų pažeidimu sveiks lėčiau. Šie duomenys būtų naudingi ieškant potencialiai koreguojamų patogenezinių veiksnių. Tai pat tyrime dalyvavo tik vieno ITS pacientai, didesnę dalį sudarė chirurginio profilio pacientai, taip pat vidutinis tiriamųjų amžius yra vyresnis, todėl nežinome, ar rezultatai gali būti interpretuojami jaunesnių ar daug vyresnių asmenų populiacijoje. Tikėtina, kad įvairesnė tiriamųjų pacientų populiacija, jaunesnis amžius, galėjo turėti įtakos KBNRP dažniui ir išėjimams. Taip pat neturime visos informacijos apie ligas, kuriomis pacientai sirgo iki gydymo ITS. Negalime visiškai atmesti ligų, kurios galėjo sukelti neuropatiją ar miopatiją, nors reikšmingas lėtinis neurogeninis pažeidimas buvo atmestas per ENMG tyrimą. Per tyrimą neatlikome ritminės nervo stimuliacijos ir neatmetėme neuroraumeninės jungties pažeidimo, tačiau šį pažeidimą galėjome atmesti kliniškai, nes tyrėme pacientus išvykimo iš ITS dieną.

## **7. IŠVADOS**

1. Kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas yra dažna ilgo gydymo intensyviosios terapijos skyriuje komplikacija.
2. Kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas pasireiškia jutimų sutrikimais, sausgyslių refleksų pokyčiais, motorikos sutrikimais bei elektrofiziologiniai pokyčiais, būdingais aksoninei polineuropatijai ir miopatijai.
3. Rizikos veiksniai, susiję su kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo pasireiškimu po ilgo gydymo intensyviosios terapijos skyriuje, yra vyresnis amžius, ilgesnė gydymo intensyviosios terapijos skyriuje trukmė bei sunkesnė būklė.
4. Praėjus pusei metų po išvykimo iš intensyviosios terapijos skyriaus pasveiksta trečdalis pacientų.
5. Nepalankios kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo išeitys gali būti siejamos su vyresniu amžiumi ir sunkesne būkle hospitalizuojant į intensyviosios terapijos skyrių

## **8. PRAKTINIAI PASIŪLYMAI**

1. Kadangi vis daugiau pacientų išgyvena kritines ligas, svarbu, kad intensyviosios terapijos gydytojai, šeimos gydytojai, neurologai, reabilitologai, taip pat slaugytojos ir kineziterapeutai žinotų apie kritinių būklių neuroraumeninį pažeidimą, jo priežastis ir klinikinius požymius.
2. Vyresniems, sunkesnės būklės ir ilgiau ITS skyriuje gydytiems pacientams tikslinga atidžiai vertinti periferinių nervų ir raumenų pažeidimo požymius, ir juos nustatčius, nukreipti neurologo konsultacijai.
3. Išvykstant iš intensyviosios terapijos skyriaus rekomenduojame įvertinti raumenų atrofiją distalinėse galūnių dalyse bei Achilo refleksus abipus. Nustačius šiuos požymius, tikslinga neurologo konsultacija siekiant

įvertinti pažeidimo lokalizaciją, atmesti kitas neuroraumeninio pažeidimo priežastis bei esant galimybei atlikti elektroneuromiografijos tyrimą.

4. Atliekant elektroneurografiją tikslinga vertinti šėivinio nervo atsaką. Nustačius šio nervo suminio raumens veikimo potencialo amplitudę, mažesnę nei 2,27 mV, tikslingas išsamesnis ištyrimas dėl polineuropatijos.
5. Tikslinga informuoti pacientą, kad pasireiškus kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo požymių, sveikimas gali užtrukti ilgiau nei 6 mėn. Sveikimas priklauso nuo būklės sunkumo gydant ITS bei paciento amžiaus.
6. Rekomenduojame nukreipti visus pacientus, kurie buvo ilgai gydyti ITS, neurologo konsultacijai praėjus 6 mėnesiams po išvykimo iš ligoninės siekiant įvertinti polineuropatijos simptomus ir požymius, esant reikalui atlikti detalius neurofiziologinius tyrimus, patvirtinančius diagnozę.

## 9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Apostolakis E, Papakonstantinou NA, Baikoussis NG, et al. Intensive care unit-related generalized neuromuscular weakness due to critical illness polyneuropathy/myopathy in critically ill patients. *J Anesth*, 2015; 29 (1): 112-121.
2. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*, 2011; 10 (10): 931-941.
3. Pati S, Goodfellow JA, Iyadurai S, et al. Approach to critical illness polyneuropathy and myopathy. *Postgrad Med J* 2008; 84 (993): 354-360.
4. Visser LH. Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis. *European Journal of Neurology* 2006; 13 (11): 1203-1212.
5. Latronico N, Guarneri B. Critical illness myopathy and neuropathy. *Minerva Anestesiol* 2008; 74 (6): 319-323.
6. Hund E. Critical illness polyneuropathy. *Current opinion in Neurology* 2001; 14 (5): 649-653.
7. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Critical Care Medicine*, 1996; 24 (8): 1408-1416.
8. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005; 32 (2): 140-163.
9. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, et al. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47 (11): 1223-1231.
10. Bolton CF, Lavery DA, Brown JD, et al. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49 (5): 563-573.
11. Lacomis D, Giuliani MJ, van Cott A, et al. Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol* 1996; 40 (4): 645-654.

12. Leatherman JW, Flueggel WL, David WS, et al. Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (5): 1686-1690.
13. Blackie JD, Gibson P, Murree-Allen K, et al. Acute myopathy in status asthmaticus. *Clin Exp Neurol* 1993; 30: 72-81.
14. Griffin D, Fairman N, Coursin D, et al. Acute myopathy during treatment of status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants. *Chest* 1992; 102 (2): 510-514.
15. Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ. Critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2000; 23 (12): 1785-1788.
16. Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, et al. Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology* 1998; 50 (1): 46-53.
17. Zhou C, Wu L, Ni F, et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regeneration Research* 2014; 9 (1): 101-110.
18. Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P. Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 2003; 29 (9): 1505-1514.
19. Latronico N, Rasulo FA. Presentation and management of ICU myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16 (2): 123-127.
20. Lacomis D. Neuromuscular disorders in critically ill patients: review and update. *Clinical Neuromuscular Disease* 2011; 12 (4): 197-218.
21. Scragg P, Jones A, Fauvel N. Psychological problems following ICU treatment. *Anaesthesia* 2001; 56 (1): 9-14.
22. Robson WP. The physiological after-effects of critical care. *Nursing in Critical Care* 2003; 8 (4): 165-171.
23. Damm T, Patel JJ. Long-term outcomes of critical illness. A concise clinical review. 2015 01 28, <http://pulmccm.org/journal/article/long-term-outcomes-after-critical-illness/> (2017 09 16).
24. Weiler N, Waldmann J, Bartsch DK, et al. Outcome in patients with long-term treatment in a surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2012; 397 (6): 995-999.



25. Steenbergen S, Rijkenberg S, Adonis T, et al. Long-term treated intensive care patients outcomes: the one-year mortality rate, quality of life, health care use and long-term complications as reported by general practitioners. *BMS Anesthesiology* 2015; 15: 142.
26. Heimrath OP, Buth KJ, Legare JF. Long-term outcomes in patients requiring stay of more than 48 hours in the intensive care unit following coronary bypass surgery. *J Crit Care* 2007; 22 (2): 153-158.
27. Friedrich JO, Wilson G, Chant C. Long-term outcomes and clinical predictors of hospital mortality in very long stay intensive care unit patients: a cohort study. *Crit Care* 2006; 10 (2): R59.
28. Martin CM, Hill AD, Burns K, et al. Characteristics and outcomes for critically ill patients with prolonged intensive care unit stays. *Crit Care Med* 2005; 33 (9): 1922-1927.
29. Klimašauskas A. Ligonių, ilgai gydytų intensyviosios terapijos skyriuje, gyvenimo kokybės pokyčiai ir jų rizikos veiksniai. Daktaro disertacija, Vilnius. Vilniaus universitetas, 2011.
30. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucher JP, et al. Paresis Acquired in the intensive care unit. A prospective multicenter study. *JAMA* 2002; 288 (22): 2859-2867.
31. De Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, et al. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29 (12): 2281-2286.
32. Leijten FS, Harinck de Weerd JE, Poortvliet DC, et al. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995; 274 (15): 1221-1225.
33. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99 (1): 176-184.
34. Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11 (2): 126-132.

35. Latronico N, Smith M. Introducing simplified electrophysiological test of peripheral nerves and muscles in the ICU: choosing wisely. *Intensive Care Med* 2014; 40: 746-748.
36. De Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, et al. Intensive care unit-acquired weakness: Risk factors and prevention. *Crit Care Med* 2009; 37 (10): S309-S315.
37. Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, et al. Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand* 2008; 118 (3): 175-181.
38. Tennilä A, Salmi T, Pettilä V, et al. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26 (9): 1360-1363.
39. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 (5): 480-489.
40. Coakley JH, Nagerdran K, Yarwood GD, et al. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med* 1998; 24 (8): 801-807.
41. Leijten F, de Weerd A, Poortvliet D, et al. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1996; 22 (9): 856-861.
42. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Garcia-Garmendia JL, et al. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 2005; 33 (2): 349-354.
43. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmendia JL, et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001; 27 (8): 1288-1296.

44. Douglass J, Tuxen D, Horne M, et al. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146 (2): 517-519.
45. Lefaucheur JP, Nordine T, Rodriguez P, et al. Origin of ICU acquired paresis determined by direct muscle stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77 (4): 500-506.
46. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, et al. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med* 2007; 33 (11): 1876-1891.
47. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33 (4): 711-715.
48. Koch S, Spuler S, Deja M, et al. Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82 (3): 287-293.
49. Khan J, Harrison TB, Rich MM, et al. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 2006; 67 (8): 1421-1425.
50. Hund E. Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Neurol* 2001; 248 (11): 929-934.
51. Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, et al. Risk factors for critical illness polyneuropathy. *J Neurol* 2005; 252 (3): 343-351.
52. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Critical Care* 2007; p. 11 (1): R11.
53. Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, et al. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003; 31 (4): 1012-1016.
54. Anastasopoulos D, Kefaliakos A, Michalopoulos A. Is plasma calcium concentration implicated in the development of critical illness polyneuropathy and myopathy? *Critical Care* 2011; 15 (5): R247.

55. Weber-Carstens S, Deja M, Koch S, et al. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Critical Care* 2010; 14 (3): R119.
56. Tsai LK, Hsieh ST, Chao CC, et al. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol* 2004; 61 (11): 1669-1673.
57. Latronico N, Guarneri B, Alongi S, et al. Acute neuromuscular respiratory failure after ICU discharge. Report of five patients. *Intensive Care Med* 1999; 25 (11): 1302-1306.
58. Pandit L, Agrawal A. Neuromuscular disorders in critical illness. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2006; 108 (7): 621-627.
59. Berek K, Margreiter J, Willeit J, et al. Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation. *Intensive Care Med* 1996; 22: 849-855.
60. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 683-693.
61. Derde S, Hermans G, Derese I, et al. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40: 79-89.
62. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 381-390.
63. Kress JP, Hal JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 2014; 370 (3): 1626-1635.
64. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *Journal of the Neurological Sciences* 1998; 159 (2): 186-193.
65. Brunello AG, Haenggi M, Wigger O, et al. Usefulness of a clinical diagnosis of ICU-acquired paresis to predict outcome in patients with SIRS and acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2010; 36 (1): 66-74.
66. Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL. Steroid-induced myopathy in patients intubated due to exacerbation of chronic

- obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2005; 31 (1): 157-161.
67. Dos Santos C, Batt J. ICU-acquired weakness: mechanisms of disability. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 509-517.
  68. Khan J, Harrison TB, Rich MM. Mechanisms of neuromuscular dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin* 2008; 24 (1): 165-171.
  69. Novak KR, Nardelli P, Cope TC, et al. Inactivation of sodium channels underlies reversible neuropathy during critical illness in rats. *J Clin Invest* 2009; 119: 1150-1158.
  70. Vosylius S. Sepsio epidemiologija, diagnostika ir intensyvioji terapija, Vilnius: UAB "Vaistų žinios", 2010.
  71. Fink MP, Evans TW. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a round table conference held in Brussels. *Intensive Care Med* 2002; 28: 369 - 375.
  72. Fenzi F, Latronico N, Refatti N, et al. Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders. *Acta Neuropathol* 2003; 106: 75-82.
  73. Z'Graggen WJ, Lin CSY, Howard RS, et al. Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain* 2006; 129: 2461-2470.
  74. Nardelli P, Vincent JA, Powers R, et al. Reduced motor neuron excitability is an important contributor to weakness in rat model of sepsis. *Experimental neurology* 2016; 282: 1-8.
  75. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013; 310 (15): 1591-1600.
  76. Hermans G, Vanhorebeek I, Derde S, et al. Metabolic aspects of critical illness polyneuromyopathy. *Crit Care Med* 2009; 37: S391-S397.
  77. Barnes BT, Confides AI, Rich MM, et al. Distinct muscle apoptotic pathways are activated in muscles with different fiber types in a rat model of critical illness myopathy. *J Muscle Res Cell Motil* 2015; 36: 243-253.

78. Rich MM, Pinter MJ. Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fiber inexcitability in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol* 2003; 547 (2): 555-566, 2003.
79. Kraner SD, Novak KR, Wang Q, et al. Altered sodium channel-protein associations in critical illness myopathy. *Skeletal Muscle*, 2012; 2: 17.
80. Batt J, dos Santos CC, Cameron JI, et al. Intensive care unit-acquired weakness. Clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187 (3): 238-246.
81. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998; 21: 610-617.
82. Bolton CF. Critical illness polyneuropathy. A useful concept. *Muscle and Nerve* 1999; 419-421.
83. Lacomis D. Electrophysiology of neuromuscular disorders in critical illness. *Muscle Nerve* 2013; 47: 452-463.
84. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, et al. Respiratory weakness in associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med* 2007; 35: 2007-2015.
85. Hund EF, Fogel W, Krieger D, et al. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Critical Care Medicine* 1996; 24 (8): 1328-1333.
86. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, et al. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med* 2004; 30: 1117-1121.
87. Medical; Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system. Memorandum No 45, London: Her Majesty's Stationery Office, 1976.
88. Connolly BA, Jones GD, Curtis AA, et al. Clinical predictive value of manual muscle strength testing during critical illness: an observational cohort study. *Critical Care* 2013; 17: R229.

89. Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Care Med* 2008; 178: 261-268.
90. Kerbaul F, Brousse M, Collart F, et al. Combination of histopathological and electromyographic patterns can help to evaluate functional outcome in critical ill patients with neuromuscular weakness syndromes. *Critical Care* 2004, 8: R358-R366.
91. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, et al. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Critical Care* 2008; 12: 238.
92. Hund E, Genzwurker H, Bohrer H, et al. Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness polyneuropathy. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 78 (3): 274-278.
93. Intiso D, Amoruso L, Zarrelli M, et al. Long-term functional outcome and health status of patients with critical illness polyneuromyopathy. *Acta Neurol Scand* 2011; 123 (3): 211-219.
94. Allen DC, Arunachalam R, Mills KR. Critical illness myopathy: further evidence from muscle-excitability studies of an acquired channelopathy. *Muscle Nerve* 2008; 37 (1): 14-22.
95. Sander HW, Golden M, Danon MJ. Quadriplegic areflexic ICU illness: selective thick filament loss and normal nerve histology. *Muscle Nerve* 2002; 26 (4): 499-505.
96. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJ, et al. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med* 2014; 40: 484-495.
97. Trojaborg W, Weimer LH, Hays AP. Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy - a reappraisal. *Clinical Neurophysiology* 2001; 112: 1586-1593.
98. Latronico N, Shehu I, Guarneri B. Use of electrophysiologic testing. *Crit Care Med* 2009; 37: S316-S320.
99. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996; 347: 1579-1582.

100. El-Salem K, Khassawneeh B, Alrefai A, et al. Interval neurophysiological changes in non septic critically ill mechanically ventilated patients. *J Clin Neurophysiol* 2012; 29 (4): 349-352.
101. Kimura, J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle*, New York: Oxford University Press, 2013.
102. Latronico N, Nattino G, Guarneri B, et al. Validation of the peroneal nerve test to diagnose critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit: the multicentre Italian CRIMYNE-2 diagnostic accuracy study. *F1000Res* 2014; 3: 127.
103. Moss M, Yang M, Macht M, et al. Screening for critical illness polyneuromyopathy with single nerve conduction studies. *Intensive Care Med* 2014; 40: 683-690.
104. Schwarz J, Planck J, Briegel J, et al. Single-fiber electromyography, nerve conduction studies, and conventional electromyography in patients with critical-illness polyneuropathy: evidence for a lesion of terminal motor axons. *Muscle and Nerve* 1997; 20: 696-701.
105. Eikermann M, Koch G, Gerwig M. Muscle force and fatigue in patients with sepsis and multiorgan failure. *Intensive Care Med* 2006; 32: 251-259.
106. Goodman BP, Harper CM, Boon AJ. Prolonged compound muscle action potential duration in critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2009; 40: 1040-1042.
107. Friedrich O, Fink RHA, Hund E. Understanding critical illness myopathy: approaching the pathomechanism. *J Nutr* 2005; 135: 1813S-1817S.
108. Weber-Carstens S, Koch S, Spuler S, et al. Nonexitable muscle membrane predicts intensive care unit-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients. *Crit Care Med* 2009; 37: 2632-2637
109. Helliwell TR, Wilkinson A, Griffiths RD, et al. Muscle fibre atrophy in critically ill patients is associated with the loss of myosin filaments and



- the presence of lysosomal enzymes and ubiquitin. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 1998; 24: 507-517.
110. Hund E. Myopathy in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 1999; 27 (11): 2544-2547.
  111. Langhans C, Weber-Carstens S, Schmidt F, et al. Inflammation-induces acute phase response in skeletal muscle and critical illness myopathy. *PLoS One* 2014; 9 (3): e92048.
  112. Skorna M, Kopacik R, Vlckova E, et al. Small-nerve-fiber pathology in critical illness documented by serial skin biopsies. *Muscle Nerve* 2015; 52: 28-33.
  113. Axer H, Grimm A, Porzelius C, et al. Impairment of small somatic and autonomic fibers in intensive care unit patients with severe sepsis and critical illness polyneuropathy - a single center controlled observational study. *BMC Neurology* 2013; 13: 159.
  114. Latronico N, Filosto M, Fagoni N, et al. Small nerve fiber pathology in critical illness. *PLoS One* 2013; 8 (9): e75696.
  115. Axer H, Grimm A, Pausch C, et al. The impairment of small nerve fibers in severe sepsis and septic shock. *Critical Care* 2016; 20: 64.
  116. Grimm A, Teschner U, Porzelius C, et al. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis. *Critical Care* 2013; 17: R227.
  117. Bunnell A, Ney J, Gellhorn A, et al. Quantitative neuromuscular ultrasound in intensive care unit-acquired weakness: a systematic review. *Muscle Nerve* 2015; 52 (5): 701-708.
  118. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, et al. Critical illness polyneuropathy/. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987; 110: 819-841.
  119. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009; 37: S299-S308.

120. Eikermann M, Latronico N. What is new in prevention of muscle weakness in critically ill patients? *Intensive Care Med* 2013; 39: 2200-2203.
121. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, et al. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 1.
122. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-1297.
123. Mohr M, Englisch L, Roth A, et al. Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 1997; 23 (11): 1144-1149.
124. Patel K, Pohlman AS, Hall JB, et al. Impact of early mobilization on glycaemic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest* 2014; 164 (3): 583-589.
125. Fan E. Critical illness neuromyopathy and the role of physical therapy and rehabilitation in critically ill patients. *Respiratory Care* 2012; 57: 933-944.
126. Mehrholz J, Pohl M, Kugler J, et al. Physical rehabilitation for critical illness myopathy and neuropathy. An abridged version of Cochrane Systematic Review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015; 51 (5): 655-661.
127. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1874-1882.
128. Kress JP. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients. *N Engl J Med* 2000; 342 (20): 1471-1477.
129. Maffiuletti NA, Roig M, Karatzanos E, et al. Neuromuscular electrical stimulation for preventing skeletal-muscle weakness and wasting in critically ill patients: a systematic review. *BMC Medicine* 2013; 11: 137.

130. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. *Critical Care* 2010; 14 (2): R74.
131. Powell-Tuck J. Nutritional interventions in critical illness. *Proceedings of the Nutrition Society* 2007; 66 (1): 16-24.
132. Casaer MP. Muscle weakness and nutrition therapy in ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18 (2): 162-168.
133. Chawla J, Gruener G. Management of critical illness polyneuropathy and myopathy. *Neurol Clin* 2010; 28 (4): 961-977.
134. Klimašauskas A, Sereikė I, Klimašauskienė A. Neuroraumeninio pažeidimo įtaka gyvenimo kokybei po ilgo gydymo intensyvios terapijos skyriuje. *Neurologijos seminarai* 2011; 15 (47): 31-37.
135. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 2011; 364 (14): 1293-1304.
136. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 (7): 838-841.
137. Zifko UA. Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; Suppl 9: S49-S52.
138. De Seze M, Petit H, Wiart L, et al. Critical illness polyneuropathy. A 2-year follow-up study in 19 severe cases. *Eur Neurol* 2000; 43 (2): 61-69.
139. Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, et al. Long-term recovery in critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2014; 50 (3): 431-436.
140. Semmler A, Okulla T, Kaiser M, et al. Long-term neuromuscular sequelae of critical illness. *J Neurol* 2013; 260 (1): 151-157.
141. Volaklis KA, Halle M, Meisinger C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: A narrative review. *European Journal of Internal Medicine* 2015; 26 (5): 303-310.

142. Fuglsang-Frederiksen A, Pugdahl K. Current status on electrodiagnostic standards and guidelines in neuromuscular disorders. *Clinical Neurophysiology* 2011; 122 (3): 440-455.
143. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Guidelines in electrodiagnostic medicine. Recommended policy for electrodiagnostic medicine. *Muscle Nerve* 1999; 8: S91-105.
144. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Distal symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research. *Neurology* 2005; 64 (2): 199-207.
145. Hollander JM, Mechanick JI. Nutrition Support and the Chronic Critical Illness Syndrome. *Nutrition in Clinical Practice* 2006; 21 (6): 587-604.
146. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Critical Care* 2015; 19 : 274.
147. Jiroutkova K, Krajcova A, Ziak J. Mitochondrial function in skeletal muscle of patients with protracted critical illness and ICU-acquired weakness. *Critical Care* 2015; 19: 448.
148. Gonzalez Marrero H, Stalberg EV. Optimizing testing methods and collection of reference data for differentiating critical illness polyneuropathy from critical illness myopathies. *Muscle Nerve* 2016; 53 (4): 555-563.
149. Gilman S. Joint position sense and vibration sense: anatomical organisation and assessment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73 (5): 473-477.
150. Li N, Liu Z, Wang G, et al. Downregulation of the sodium channel Nav1.6 by potential transcriptomic deregulation may explain sensory deficits in critical illness neuropathy. *Life Sciences* 2015; 143: 231-236.
151. Griffiths J, Hatch RA, Bishop J, et al. An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. *Crit Care* 2013; 17 (3): R100.

152. Vest MT, Murphy TE, Araujo KL, et al. Disability in activities of daily living, depression, and quality of life among older medical ICU survivors: a prospective cohort study. *Health and Quality of Life Outcomes* 2011; 9: 9.
153. Buchthal F, Kuhl V. Nerve conduction, tactile sensibility, and the electromyogram after suture or compression of peripheral nerve: a longitudinal study in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42 (5): 436-451.
154. Solversen KJ, Grant C, Doig CJ. Assessment and predictors of physical functioning post-hospital discharge in survivors of critical illness. *Ann. Intensive Care* 2016; 6 (1): 92.
155. Truong AD, Fan E, Brower RG, et al. Bench-to-bedside review: mobilizing patients in the intensive care unit – from pathophysiology to clinical trials. *Crit Care* 2009; 13 (4): 216.

## 10. DISERTACIJOS TEMA PASKELBTI DARBAI, KONFERENCIJŲ PRANEŠIMAI, STRAIPSNIAI KITOMIS TEMOMIS, TEZĖS

### Disertacijos tema paskelbtų straipsnių sąrašas

1. Klimašauskas A, **Sereikė I**, Klimašauskienė A, Bakšienė R, Šipylaitė J. Pre-ICU quality of life as a predictor of post-ICU mortality in patients with critical illness polyneuropathy. *Medicina (Kaunas)* 2017; 53 (accepted manuscript). Straipsnis „ISI Web of Science“.
2. Klimašauskas A, **Sereikė I**, Klimašauskienė A, Kėkštas G, Ivaškevičius J. The impact of medical conditions on the quality of life of survivors at discharge from intensive care unit. *Medicina (Kaunas)* 2011; 47 (5): 270-277. Straipsnis „ISI Web of Science“.
3. **Sereikė I**, Jatužis D, Klimašauskienė A, Klimašauskas A. Klinikinio ir elektroneuromiografijos tyrimų vertė kritinių būklių neuroraumeninio pažeidimo po ilgo gydymo intensyviosios terapijos skyriuje diagnostikai. *Neurologijos seminarai* 2017; 21 (71): 15-22.
4. **Sereikė I**, Klimašauskienė A, Jatužis D, Klimašauskas A. Neatsakyti klausimai apie kritinių būklių neuroraumeninį pažeidimą. *Neurologijos seminarai* 2014; 18 (62): 255–261.
5. Klimašauskas A, **Sereikė I**, Klimašauskienė A, Ivaškevičius J. Neuroraumeninio pažeidimo įtaka gyvenimo kokybei po ilgo gydymo intensyvios terapijos skyriuje. *Neurologijos seminarai* 2011; 15 (47): 31-37.

### Disertacijos tema skaityti pranešimas tarptautinėse konferencijose

1. **Sereikė I**, Klimašauskienė A, Klimašauskas A, Jatužis D. The price for surviving critical illness. Tarptautinė mokslinė konferencija „Evoliucinė medicina: sveikatos sampratos ir ligų suvokimo perspektyvos“, 2014 m. gegužės 27-30 d., Vilnius, Lietuva.
2. **Sereikė I**, Klimašauskienė A, Klimašauskas A, Budrys V. Clinical and electrophysiological signs and symptoms of critical illness neuromuscular

abnormality. 7<sup>th</sup> Baltic Congress of Neurology, May 9-12, 2012, Tartu, Estonia.

**Disertacijos tema skaityti pranešimas mokslinėse konferencijose Lietuvoje**

1. Klimašauskienė A, **Sereikė I**. Kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas - diagnostika, gydymo galimybės, išeitys. Mokslinė - praktinė konferencija „Periferinės nervų sistemos ligų diagnostikos ir gydymo aktualijos“, 2017 m. kovo 3 d., Kaunas.
2. **Sereikė I**, Klimašauskienė A, Klimašauskas A, Jatužis D. Kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas ligoniams, ilgai gydomiems intensyviosios terapijos skyriuje. Respublikinė konferencija „Lietuvos neurologija 2016“, 2016 m. spalio 7 d., Vilnius.
3. **I. Sereikė**, A. Klimašauskienė. Kritinių būklių neuroraumeninis pažeidimas ir jo išeitys. Lietuvos neurologijos mokslo pasiekimai – 2012. 2012 m. spalio 26 d., Vilnius.

**Tezės disertacijos tema**

1. Klimašauskas A, **Sereikė I**, Klimašauskienė A, Šipylaitė J. Pre-ICU quality of life as predictor of post-ICU mortality in patients with critical illness neuromuscular abnormality. 33rd Congress of Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, 10-12 June, 2015, Reykjavik, Iceland.
2. **Sereikė I**, Klimašauskienė A, Klimašauskas A, Budrys V. Critical illness neuromuscular abnormality after long-term treatment in intensive care unit. 7<sup>th</sup> Baltic Congress of Neurology, May 9-12, 2012, Tartu, Estonia.
3. **Sereikė I**, Budrys V, Klimašauskienė A, Klimašauskas A. Peripheral nerve damage after treatment in intensive care unit. The 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies, September 25-28, 2010, Geneva, Switzerland.
4. **Sereikė I**, Klimašauskienė A, Klimašauskas A. Peripheral nerve damage after treatment in intensive care unit. 6<sup>th</sup> Baltic Congress of Neurology, May 5-8, 2009, Vilnius, Lithuania.

5. **Sereikė I**, Klimašauskienė A, Klimašauskas A. Clinical and electrophysiological signs of critical illness neuropathy. 6<sup>th</sup> Baltic Congress of Neurology, May 5-8, 2009, Vilnius, Lithuania.





VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks.2398705, El.p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS  
M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, faks.(85) 2398705,  
el.p.:bioetikos.komitetas@mf.vu.lt

## LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ

2009-04-09 Nr.8/035

Biomedicininio tyrimo pavadinimas:  
Prospektyvinis periferinės nervų sistemos pažeidimo įvertinimas  
ilgai intensyvios terapijos skyriuje gydomiems asmenims.

Protokolo Nr: KBPNP 100

Versijos Nr: 1

Data: 2009-02-10

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma lietuvių kalba:

Versijos Nr: 2

Data: 2009-04-02

Pagrindinis tyrėjas: Ieva Sereikė

Biomedicininio tyrimo vieta:

Istaigos pavadinimas: Vilniaus universitetinės ligoninės Santariškių klinikos

Istaigos adresas: Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

Leidimas išduotas Vilniaus Regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio, vykusio 2009 m. balandžio mėn. 08 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr. Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	ne
3	dr. Gytis Andrulionis	teisė	taip
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	taip
5	doc.dr. Jolanta Gulbinovičė	medicina	taip
6	doc.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laura Malinauskienė	medicina	ne
8	dr. Gražina Pastavkaitė	klinikinė psichologija	taip
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkas



Gytis Andrulionis

**Asmens informavimo forma**

Biomedicininio tyrimo pavadinimas: **Prospektyvinis periferinės nervų sistemos pažeidimo įvertinimas ilgai intensyvios terapijos skyriuje gydytiems asmenims**

Protokolo numeris: KBPNP100

Paciento vardas, pavardė:

(Vardas)

(Pavardė)

Adresas:

Telefono numeris:

Norėtume pakviesti Jus dalyvauti šiame biomediciniame tyrime. Dalyvavimas tyrime yra visiškai savanoriškas. Jūs bet kuriuo metu galite nuspręsti pasitraukti iš šio tyrimo, ir tai neturės įtakos Jūsų būsimai medicininei priežiūrai. Svarbu, kad prieš apsispręsdami, suprastumėte, kodėl ir kaip šis tyrimas atliekamas. Prašome Jūsų atidžiai perskaityti šią informaciją. Kai tyrimą atliksiantis gydytojas paaiškins Jums apie šį tyrimą ir Jūs nuspręsite jame dalyvauti, paprašysime Jūsų pasirašyti šią formą.

Šio biomedicininio tyrimo atlikimui pritarė Lietuvos bioetikos komitetas.

Tyrimo tikslas yra įvertinti dinamikoje (praėjus 6 mėnesiams) periferinės nervų sistemos pažeidimą ilgai (7 paras ir ilgiau) reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje (RITS) gydytiems pacientams.

Biomedicininio tyrimo rezultatai bus svarbūs medicinos praktikai.

Tyrimas vyks viename centre Lietuvoje: Vilniaus universitetinės ligoninės Santariškių klinikose Neurologijos centre. Numatoma įtraukti 100 asmenų, ilgai gydytų reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje. Šiems asmenims periferinės nervų sistemos pažeidimo požymia bus vertinami du kartus – iš karto po gydymo RITS bei tyrimas bus kartojamas nepriklausomai nuo pirmojo įvertinimo išvadų.

Kviečiame Jus dalyvauti šiame tyrime, nes Jūs buvote ilgai gydytas RITS.

**Tyrimo eiga**

Jūs buvote ilgai gydytas reanimacijos ir intensyvios terapijos skyriuje prieš. Išvykus iš skyriaus Jūsų bus klausama apie skundus, susijusius su periferinės nervų sistemos pažeidimu, taip pat Jums bus atliktas klinikinis neurologinis ištyrimas (neurologiniu plaktuku, adatėle, kamertonu) bei elektroneuromiografijos (ENMG) tyrimas. ENMG – tai tyrimas, kuriuo galima įvertinti rankų ir kojų nervus bei raumenis. Elektroneurografijos tyrimo metu periferiniai rankų ir kojų nervai stimuliuojami nedidelio stiprumo elektros srove, ir registruojami atsakai, vėliau aparato ekrane matuojami atsako parametrai (amplitudė, laidumo greitis ir kt). Elektromiografijos tyrimo metu į pasirinktus raumenis įvedamas adatinis elektrodas ir vertinamas aktyvumas ramybėje bei nedidelio raumens įtempimo metu. Tiek bendras ištyrimas, tiek ENMG tyrimas Jums bus atliktas du kartus – išvykimo iš RITS dieną bei praėjus ne mažiau nei 6 mėnesiams po išvykimo iš RITS tyrimą. ENMG tyrimas bus kartojamas nepriklausomai nuo pirmojo įvertinimo rezultatų. Jei pirmojo tyrimo metu elektromiografijos metu raumenyse nebuvo rasta pataloginių pokyčių arba jei nebus nustatoma būklės ar ENMG rodiklių pablogėjimo, adatinės elektromiografijos tyrimas nebebus kartojamas.

**Tyrimo nauda**

Jūs būsite detaliai ištirtas dėl periferinės nervų sistemos pažeidimo simptomų ir požymių – Jūs būsite apklaustas, objektyviai įvertinta klinikinė būklė bei atliktas elektroneuromiografinis tyrimas. Nustačius periferinės nervų sistemos pažeidimą bus rekomenduojamas atitinkamas gydymas.

#### **Galima dalyvavimo tyrime rizika bei žala**

Šiame tyrime nebus skiriamas tiriamasis vaistinis preparatas. ENG tyrimas toleruojamas gerai, jokių padarinių ar komplikacijų nesukelia. EMG metu taikoma mažai invazinė procedūra – adatinio elektrodo įdūrimas į raumenis. Ši procedūra būtų atliekama tik tuomet, jei pirmojo ENMG tyrimo metu buvo rasta pažeidimų raumenyse arba jei būtų stebima neigiama ENMG dinamika – ryškėjantys nervų ar raumenų pažeidimo požymiai. Tyrimo žala yra tokia pati, kaip ir atliekant ENMG dėl kitų priežasčių. Jums reikės papildoma atvykti į tyrimo centrą praėjus 6 mėnesiams po pirmojo tyrimo, būklės įvertinimas truks 20-50 minučių.

#### **Jūsų konfidencialumo užtikrinimas**

Jūsų konfidencialumas garantuojamas. Jūsų vardas ir pavardė bus nurodyti šioje formoje, neurologinio įvertinimo anketoje bei ENMG aprašyme. Publikuojant tyrimo rezultatus, bus pateikiama tik apibendrinta informacija, nebus skelbiama jokia konfidenciali informacija apie Jus. Jei Jūs nuspręsite pasitraukti iš tyrimo, publikuojant tyrimo rezultatus bus panaudoti tik iki Jūsų sutikimo pabaigos dalyvauti tyrime gauti duomenys.

#### **Kompensacija ar užmokestis už dalyvavimą tyrime**

Už dalyvavimą tyrime tiriamiesiems asmenims nebus mokama. Tyrimo nauda tyrėjams bus tik mokslinė. Jokios finansinės naudos už tyrimo veiksmus tyrėjai negaus.

#### **Papildomos informacijos teikimas**

Už šį tyrimą atsakinga tyrėja gyd. Ieva Sereikė. Jei jums iškiltų bet kokių klausimų dėl šio tyrimo, bet kuriuo metu prašome susisiekti su ja telefonu: \_\_\_\_\_ arba mob \_\_\_\_\_.

Šio tyrimo vykdymui pritarė Vilniaus regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas. Šio komiteto adresas – M. K. Čiurlionio 21/27, Vilnius; telefono nr. (5) 2686998.

#### **Informuoto asmens sutikimo forma**

Perskaičiau šią informaciją ir supratau šio tyrimo tikslus. Turėjau galimybę pateikti klausimus; į visus klausimus man buvo suprantamai atsakyta. Pasirašydamas šią formą, aš duodu laisvą ir pagrįstą sutikimą dalyvauti šiame tyrime. Aš leidžiu susipažinti su mano medicinine dokumentacija ir panaudoti kai kuriuos duomenis šiame tyrime.

Man bus duota šios informacijos ir pasirašytos sutikimo formos kopija. Pasirašydamas šią sutikimo formą, aš neatsisakau jokių savo įstatymais numatytų teisių.

Tiriamąjį vardas ir pavardė (didžiosiomis raidėmis) bei parašas

\_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

Tyrėjo vardas ir pavardė (didžiosiomis raidėmis) bei parašas

\_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

**Dėkojame už sutikimą dalyvauti tyrime!**

**Nuolatinio organų funkcijų įvertinimo sistema SOFA**  
(angl. *Sequential Organ Failure Assessment*)

Organų sistema	Balai				
	0	1	2	3	4
<b>Kardiovaskulinė</b>	Nėra hipotenzijos	VAS < 70 mmHg	Dop ar dobutaminas	Dop > 5 µg/kg/min; A ar NA < 0,1 µg/kg/min.	Dop > 15 µg/kg/min.; A ar NA > 0,1 µg/kg/min
<b>Kvėpavimo (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)</b>	> 400	400–300	300–200	200–100	≤ 100
<b>Insktų (kreatininas, µmol/l)</b>	< 100	100–200	200–350	350–500	> 500
<b>Neurologinė (GKS, balai)</b>	15	14–13	12–10	9–7	≤ 6
<b>Kraujodaros (trombocitai x10<sup>9</sup>)</b>	> 150	150–100	100–50	20–50	≤ 20
<b>Kepenų (bilirubinas, µmol/l)</b>	< 20	20–60	60–120	120–240	≥ 240

Paaiškinimai. PaO<sub>2</sub> – parcialinis deguonies slėgis. FiO<sub>2</sub> – deguonies kiekis įkvepiamame ore. µmol – mikromoliai. GKS – Glasgow komų skalė. VAS – vidutinis arterinis spaudimas. µg – mikrogramai. Dop – dopaminas. A – adrenalinas. NA – noradrenalinas.

**Ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo sistema APACHE II**  
(angl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)

APACHE II = A skalė + B skalė + C skalė (taškai)									
A skalė. Bendra 12 rodiklių suma (taškai)									
Rodiklis	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatūra, rektalinė (°C)	≥ 41	39–40,9		38,5–38,9	36–38,4	34–35,9	32–33,9	30–31,9	≤ 29,9
Vidutinis AKS (mmHg)	≥ 160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤ 49
ŠSD	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤ 39
Kvėpavimo dažnis	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5
Oksigenacija (mmHg)	≥ 500	350–499	200–349		< 200				
a. FiO <sub>2</sub> > 0,5									
b. FiO <sub>2</sub> < 0,5					> 70	61–70		55–60	< 55
Arterinis pH	≥ 7,7	7,6–7,69		7,5–7,59	7,33–7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	< 7,15
Natrio kiekis serume (mmol/l)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110
Kalio kiekis serumo (mmol/l)	≥ 7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		< 2,5
Serumo kreatininas (μmol/l)	< 54	54–129	130–169		170–304		> 305		
Hematokritas (%)	≥ 60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		< 20
Leukocitų skaičius (1000/mm <sup>3</sup> )	≥ 40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		< 1
GKS	15 – tikras GKS įvertinimas								
<b>B skalė = amžiaus taškai</b>	<b>C skalė = lėtinių ligų taškai</b>								
≤ 44 m. 0 taškų	Jei pacientas yra nustatytas reikšmingas organų nepakankamumas arba imuniteto sutrikimas:								
45–54 m. 2 taškai	a. Neoperuotiems ar po skubios operacijos – 5 taškai								
55–64 m. 3 taškai	b. Po planinės operacijos – 2 taškai.								
65–74 m. 4 taškai									
≥ 75 m. 5 taškai									

Paiškinimai. AKS – arterinis kraujo spaudimas. ŠSD – širdies susitraukimų dažnis. GKS – Glazgo komų skalė. mmHg – milimetrai gyvsidabrio stulpelio. FiO<sub>2</sub> – deguonies koncentracija. pH – vandenilio potencialas. mmol/l – milimoliai litre. μmol/l – mikromoliai litre. % - procentai.

**Neurologinio ištyrimo protokolas dėl kritinių būklių polineuropatijos ir miopatijos**

**1. Skundai.**

	Skausmas		Tirpimas		Nejautra		Silpnumas	
	Taip	Ne	Taip	Ne	Taip	Ne	Taip	Ne
<b>Ranka</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Koja</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**2. Jutimų sutrikimai.**

0 normalūs; 1 sumažėję; 2 nėra.

		Dešinė			Kairė		
		0	1	2	0	1	2
<b>Ranka</b>	Skausmas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Lietimas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Vibracija	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Padėtis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Koja</b>	Skausmas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Lietimas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Vibracija	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Padėtis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**3. Sausgyslių refleksų pokyčiai.**

0 normalūs; 1 susilpnėję; 2 negauti.

	Dešinė			Kairė		
	0	1	2	0	1	2
<b>Dvigalvio r.</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Žastinio- stipininio r.</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Kelio</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Achilo</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**4. Raumenų jėga.**

- 0 nėra raumens susitraukimo.  
 1 minimalūs judesiai plokštumoje.  
 2 neįveikia traukos jėgos, galimi judesiai plokštumoje.  
 3 įveikia traukos jėgą, bet negali pasipriešinti trukdymui.  
 4 jėga sumažėjusi, bet gali pasipriešinti trukdymui ir traukos jėgai.  
 5 jėga normali.

	Dešinė						Kairė					
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
<b>Dilbio tiesimas</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Dilbio lenkimas</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Riešo tiesimas</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Klubo lenkimas</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Klubo tiesimas</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pėdos lenkimas</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**5. Raumenų atrofijos.**

	Distaliai		Proksimaliai	
	Taip	Ne	Taip	Ne
<b>Ranka</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Koja</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**6. Kiti radiniai.**


---



---



---



---



---



---



---



---



---



---