

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Gintarė Šostakaitė

Kritinių būklių ligonių su intensyviaja terapija susijusio raumenų silpnumo priežastys ir jo sąsajos su išėjimais

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicinos kryptis (M 001)

VILNIUS 2026

Disertacija rengta 2020–2025 metais Vilniaus universitete.

Mokslinė vadovė – prof. dr. Jūratė Šipylaitė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Mokslinis konsultantas – prof. dr. Andrius Klimašauskas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Gynimo taryba:

Pirmininkas – prof. dr. Vytautas Kasiulevičius (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

doc. dr. Eglė Belousovienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

prof. dr. Ligita Jančorienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

prof. dr. Andrius Macas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

doc. dr. Olegs Sabelnikovs (Rīga Stradiņš universitāte, Latvija, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2026 m. rugsėjo 11 d. 13 val. Universiteto ligoninės Santaros klinikose Raudonojoje auditorijoje. Adresas: Santariškių g. 2, E korpusas, E122, 08406 Vilnius, Lietuva, tel. (8 5) 236 5235; el. paštas: jurate.sipylaitė@mf.vu.lt, birute.kaneviciene@mf.vu.lt

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.952>

<https://orcid.org/0009-0003-2975-8501>

VILNIUS UNIVERSITY

Gintarė Šostakaitė

Intensive Care Unit-Acquired Weakness Causes and their Relationships to Outcomes in Critically Ill Patients

DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2026

The dissertation was prepared between 2020 and 2025 at Vilnius University.

Academic Supervisor – Prof. Dr. Jūratė Šipylaitė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

Academic Consultant – Prof. Dr. Andrius Klimašauskas (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – Prof. Dr. Vytautas Kasiulevičius (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Assoc. Prof. Dr. Eglė Belousovienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Ligita Jančorienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Andrius Macas (Lithuanian University of Health Sciences, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001),

Assoc. Prof. Dr. Olegs Sabelnikovs (Riga Stradins University, Latvia, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 13 h on 11th September 2026 in Red meeting room of Vilnius university hospital „Santaros klinikos“. Address: Santariškių g. 2, E 122, Vilnius, Lithuania, Tel. (8 5) 236 5235; e-mail: jurate.sipylaite@mf.vu.lt, birute.kaneviciene@mf.vu.lt

SANTRUMPOS

APACHE II – ūminės fiziologijos ir lėtinių ligų vertinimo sistema II (angl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*)

AdjBW – adaptuota kūno masė (angl. *Adjusted Body Weight*)

ARDS – ūminis respiracinio distreso sindromas (angl. *Acute respiratory distress syndrome*)

BIA – bioimpedansas / bioelektrinės varžos analizė (angl. *Bioelectrical impedance analysis*)

BIVA – bioelektrinės varžos vektorinė analizė (angl. *Bioelectrical Impedance Vector Analysis*)

CIM – kritinės būklės sukelta miopatija (angl. *Critical illness myopathy*)

CIP – kritinės būklės sukelta polineuropatija (angl. *Critical illness polyneuropathy*)

CIPNM – kritinės būklės sukelta polineuromiopatija (angl. *critical illness polyneuromyopathy*)

CNS – centrinė nervų sistema

CRB – C reaktyvusis baltymas

CSA – tiesiojo šlaunies raumens skerspjūvio plotas (angl. *Cross-Sectional Area*)

CVVHDF – ilgalaikė venoveninė hemodiafiltracija (angl. *Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration*)

DEXA – dvigubos energijos rentgeno absorbcimetriją (angl. *Dual-Energy X-ray Absorptiometry*)

DODS – dauginis organų disfunkcijos sindromas

DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija

ECW – ekstraląstelinis kūno vanduo (angl. *Extracellular Water*)

ECW/TBW – ekstraląstelinio ir bendro kūno vandens santykis (angl. *Extracellular Water to Total Body Water Ratio*)

EŠS – elektrinis širdies stimulatorius

FFM – neriebalinė kūno masė (angl. *Fat-Free Mass*)

FFMH – hidracijos indeksas (angl. *Fat-Free Mass Hydration*)

FK – fazės kampas

HFOT – didelės tėkmės deguonies terapija (angl. *High-Flow Oxygen Therapy*)

ICC – intraklasės koreliacijos koeficientas (parodo, kokia matavimų variacijos dalis yra susijusi su tikraisiais skirtumais tarp tiriamųjų, o ne su matavimo paklaida, angl. *Intraclass Correlation Coefficient*)

ICUAW – su intensyviaja terapija susijęs raumenų silpnumas (angl. *Intensive Care Unit-Acquired Weakness*)

ICW – intraląstelinis kūno vanduo (angl. *Intracellular Water*)

ICW/TBW – intraląstelinio ir bendro kūno vandens santykis (angl. *Intracellular Water to Total Body Water Ratio*)

ITS – intensyviosios terapijos skyrius

KMI – kūno masės indeksas

KT – kompiuterinė tomografija

MRC – Medicininių tyrimų taryba (angl. *Medical Research Council*)

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

NIV – neinvazinė ventiliacija

NRS 2002 – mitybos rizikos vertinimo skalė (2002 m. versija) (angl. *Nutritional Risk Screening 2002*)

PICS – po intensyviosios terapijos sindromas (angl. *Post-Intensive Care Syndrome*)

PIT – pakaitinė inkstų terapija

PSM – porinė atvejų parinktis (angl. *Propensity Score Matching*)

SB – skysčių balansas

SN – standartinis nuokrypis

SOFA – su sepsiu susijusio organų funkcijos nepakankamumo vertinimo skalė (angl. *Sequential Organ Failure Assessment*)

SMM – skeleto raumenų masė (angl. *Skeletal Muscle Mass*)

TBW – bendras kūno vanduo (angl. *Total Body Water*)

UG – ultragarsas

ŪIFN – ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas

ŪKN – ūminis kvėpavimo nepakankamumas

TURINYS

1.	ĮVADAS	9
1.1.	Tiriamos problemos aktualumas	9
1.2.	Darbo tikslas	10
1.3.	Darbo uždaviniai	10
1.4.	Darbo mokslinis naujumas ir reikšmė	10
2.	LITERATŪROS APŽVALGA	12
2.1.	Raumenų reikšmė žmogaus organizme	12
2.1.1.	Raumenų nykimo patofiziologija gydymo ITS metu	13
2.1.2.	Klinikinė raumenų masės ir funkcijos reikšmė ITS pacientams	20
2.1.3.	Su intensyviaja terapija susijęs raumenų silpnumas	21
2.2.	Raumenų nykimo nustatymo metodai	28
2.2.1.	Klinikinis raumenų masės įvertinimas	28
2.2.2.	Dvigubos energijos rentgeno absorbcijos metodas	29
2.2.3.	Bioelektrinės varžos analizė	30
2.2.4.	Kompiuterinė tomografija	31
2.2.5.	Raumenų ultragaras	31
2.2.6.	Magnetinio rezonanso tomografija	32
2.2.7.	Biopsija	32
2.3.	Raumenų nykimo nustatymo metodai ITS pacientams	33
2.3.1.	Raumenų ultragarsas	34
2.3.2.	Bioelektrinės varžos analizė	36
2.3.3.	Kompiuterinė tomografija	38
2.4.	Veiksniai, darantys įtaką ITS pacientų raumenų nykimo nustatymo metodams	39
2.5.	Raumenų funkciją tiriantys metodai	41
2.5.1.	Dinamometrija	42
2.6.	COVID-19 ligonių raumenų silpnumas	43
3.	TYRIMO METODIKA	45
3.1.	Tiriamieji ir jų atranka	45
3.1.1.	Įtraukimo ir atmetimo kriterijai	45
3.2.	Tyrimo eiga	45
3.2.1.	Pacientai ir klinikinių duomenų rinkimas	46
3.3.	Tyrimo metodika	47

3.3.1. Bioelektrinės varžos analizė	47
3.3.2. Raumenų ultragarsas.....	49
3.3.3. Skysčių balansas	52
3.3.4. Dinamometrija	52
3.4. Statistinė analizė	53
4. REZULTATAI	55
4.1. Imties charakteristika	55
4.2. Bioelektrinė varžos analizė	58
4.3. Raumenų ultragarsas.....	62
4.4. Bioelektrinės varžos analizės ir ultragarso palyginimas	67
4.5. Veiksniai, darantys įtaką raumenų nykimo vertinimo metodams. 68	
4.6. Bioelektrinę varžos analizę ir ultragarso matavimus veikiantys faktoriai.....	69
4.6.1. Skysčių balansas	69
4.6.2. Uždegimas	73
4.6.3. Hipoperfuzija	74
4.7. COVID-19 pacientų rezultatai	76
4.8. COVID-19 pacientų ir ne COVID-19 pacientų rezultatų palyginimas.....	79
4.9. Dinamometrija	89
5. REZULTATŲ APTARIMAS.....	93
6. TYRIMO TRŪKUMAI.....	100
IŠVADOS.....	102
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	103
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	104
SANTRAUKA	123
PRIEDAI	148
GYVENIMO, KŪRYBINĖS IR MOKSLINĖS VEIKLOS	
APRAŠYMAS	148
PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	153
PRANEŠIMŲ TARPTAUTINĖSE KONFERENCIJOSE SĄRAŠAS	153
PADĖKA.....	154

1. ĮVADAS

1.1. Tiriamos problemos aktualumas

Intensyviosios terapijos pacientams būdingas raumenų masės praradimas dėl padidėjusio baltymų irimo ir sumažėjusios jų sintezės. Pacientai, gydomi intensyviosios terapijos skyriuje, gali prarasti iki 2 % raumenų masės kasdien (1,2). Tyrimų duomenimis, raumenų nykimas yra susijęs su sumažėjusia raumenų jėga, funkciniu pajėgumu ir fizine ištverme. Tai lemia ilgesnę DPV, gydymo ligoninės ITS trukmę ir didesnę trumpalaikį bei ilgalaikį mirštamumą (3,4)(5–7). Be to, raumenų masės netekimas yra vienas iš pagrindinių veiksnių, lemiančių intensyviosios terapijos metu įgytą raumenų silpnumą (8,9), prastą gyvenimo kokybę (10,11) ir sukeliančių reikšmingą neįgalumą ITS išgyvenusiems pacientams. Beveik pusė intensyviosios terapijos pacientų patiria su šia terapija susijusį raumenų silpnumą (ICUAW) (12).

Raumenų masės nykimo vertinimas ITS pacientams yra reikšmingas iššūkis intensyviosios terapijos specialistams. Nepaisant didėjančio publikacijų skaičiaus šia tema, klinikinėje praktikoje vis dar nėra nuoseklios metodikos (13). DEXA, izotopų praskiedimo analizė, viso kūno MRT ir KT yra laikomi aukso standarto metodais raumenų masei vertinti. Tačiau nė vienas iš šių metodų nėra tinkamas taikyti intensyviosios terapijos sąlygomis ar prie paciento lovos, nes yra logistiškai sudėtingi ir atimantys daug laiko (14–17). Kritinė liga sergančių pacientų raumenų nykimui vertinti naudojami tokie metodai kaip kompiuterinė tomografija, raumenų UG ir BIA (18). Todėl, kaip matyti iš publikacijų šioje srityje gausėjimo, atliekami tyrimai prie paciento lovos, tokie kaip BIA ir raumenų UG, dažnai yra pasirenkami ITS pacientų raumenų masei vertinti (13).

Raumenų nykimą ITS sąlygomis lemia keli veiksniai, ypač pirmąją gydymo savaitę: uždegiminis atsakas, imobilizacija, mitybos nepakankamumas ir padidėjęs raumenų baltymų irimas dėl kritinės ligos (19).

Tyrimų, lyginančių BIA ir UG naudojimą skirtingo skysčių balanso sąlygomis ITS, yra nedaug. Kai kurie tyrimai parodė, kad raumenų masei stebėti UG gali būti tikslesnis metodas nei BIA (1,20). Tačiau vis dar neaišku, ar ir koku mastu skysčių balansas daro įtaką UG matavimams, kaip tai būdinga BIA (21,22).

Nors BIA ir UG vis dažniau taikomi kaip prie paciento lovos atliekami raumenų masės vertinimo metodai, iki šiol nėra vienos nuomonės, kuris iš jų tiksliau atspindi tikrąją raumenų struktūrą kritinių būklių ligoniams. Daugelis publikacijų analizuoja šių metodų taikymą tam tikromis sąlygomis, tačiau

nedaug tyrimų sistemingai vertino BIA ir UG duomenų patikimumą esant skirtingam skysčių balansui ir uždegimui. Šis neapibrėžtumas riboja galimybes standartizuoti raumenų masės vertinimą ITS pacientams ir sunkina mitybos bei reabilitacijos strategijų individualizavimą.

Šio tyrimo naujumas yra tas, kad jis yra vienas iš didžiausios imties perspektyviųjų darbų, tiesiogiai lyginančių BIA ir UG metodų tinkamumą ITS pacientų raumenų nykimui vertinti skirtingo skysčių balanso sąlygomis. Gauti duomenys gali padėti parinkti patikimiausią, prie paciento lovos taikomą raumenų vertinimo metodiką, turinčią reikšmės tiek ankstyvai raumenų masės nykimo diagnostikai, tiek ITS išgyvenusių pacientų funkcinėms baigtims.

1.2. Darbo tikslas

Nustatyti kritinių būklių ligonių raumenų masės ir funkcijos pokyčius gydymo intensyviosios terapijos skyriuje metu bei palyginti bioimpedansą ir raumenų ultragarsą raumenų nykimo nustatymo tikslumo požiūriu, įvertinti rankos suspaudimo liekamosios jėgos reikšmę.

1.3. Darbo uždaviniai

- A.** Nustatyti ITS gydomų kritinių būklių ligonių raumenų nykimą tiriant bioimpedansu.
- B.** Nustatyti ITS gydomų kritinių būklių ligonių raumenų nykimą tiriant ultragarsu.
- C.** Palyginti BIA ir UG metodus ir išsiaiškinti jų tinkamumą ITS ligonių raumenų nykimui nustatyti.
- D.** Nustatyti ITS ligonių liekamąją raumenų jėgą tiriant rankiniu dinamometru.

1.4. Darbo mokslinis naujumas ir reikšmė

Ši disertacija reikšmingai papildo žinias apie su intensyviąja terapija susijusį kritinių būklių ligonių raumenų silpnumą ir raumenų nykimą, integruojant struktūrinius ir funkcinis raumenų vertinimo aspektus bei jų sąsajas su klinikinėmis baigtimis. Pirmiausia, darbo mokslinį naujumą sudaro tai, kad vertinama raumenų nykimo dinamika, stebint pokyčius gydymosi ITS metu, o ne apsiribojant vienkartinio matavimu. Toks požiūris leidžia geriau atskleisti ankstyvus raumenų masės ir funkcijos pokyčius bei jų progresavimą esant kritinei būklei, kai kataboliniai procesai yra ryškiausi. Antra, disertacijoje sistemiškai įvertinta skysčių balanso įtaka raumenų masės

nustatymo metodams, kas yra itin aktualu ITS pacientams. Iki šiol dauguma tyrėjų analizavo raumenų masės matavimo metodus izoliuotai, neatsižvelgdami į reikšmingus hemodinamikos ir hidratacijos svyravimus, būdingus kritinės būklės ligoniams. Šiame darbe parodyta, kad skysčių balansas yra svarbus veiksnys, galintis reikšmingai paveikti BIA analizės rodiklius, ir turi būti vertinamas interpretuojant gautus rezultatus. Trečia, vienas esminių darbo naujumo aspektų – tiesioginis BIA ir raumenų UG palyginimas intensyviosios terapijos sąlygomis, vertinant jų tinkamumą ITS pacientų raumenų nykimo diagnostikai. Disertacija prisideda prie klinikinės diskusijos, kuris iš prie paciento lovos taikomų metodų tiksliau atspindi tikruosius raumenų struktūros pokyčius kritinės ligos metu, ir pateikia duomenis, galinčius padėti standartizuoti raumenų būklės vertinimą. Ketvirta, darbe integruotas struktūrinių (BIA, UG) ir funkcinių (dinamometrija) rodiklių vertinimas, pabrėžiant, kad raumenų masės nykimas ne visada tiesiogiai koreliuoja su raumenų silpnumu. Tokia koncepcija atitinka šiuolaikinį ICUAW supratimą kaip klinikinį sindromą, apimančią ne tik atrofiją, bet ir neuromuskulinės funkcijos sutrikimą. Galiausiai, disertacijos rezultatai turi reikšmingą klinikinę ir mokslinę vertę, nes leidžia geriau suprasti raumenų nykimo ir silpnumo mechanizmus intensyviosios terapijos metu bei jų ryšį su klinikinėmis baigtimis. Gauti duomenys gali tapti pagrindu tolesniems perspektyviesiems tyrimams ir prisidėti prie individualizuotų mitybos, mobilizacijos ir reabilitacijos strategijų kūrimo kritinių būklių pacientams.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Raumenų reikšmė žmogaus organizme

Skeleto raumenys sudaro apie 35–45 % žmogaus kūno masės ir yra vienas didžiausių bei metaboliniu požiūriu aktyviausių audinių organizme (23,24). Jie atlieka ne tik judėjimo ir laikysenos palaikymo funkcijas, bet ir yra gyvybiškai svarbūs homeostazės palaikymui, energijos balansui bei metabolinių reakcijų reguliacijai. Skeleto raumenys veikia kaip pagrindinis baltymų rezervuaras, iš kurio mobilizuojamos aminorūgštys energijos gamybai, gliukoneogenezei bei ūminės fazės baltymų sintezei infekcijos ar traumos metu (25).

Be mechaninės funkcijos, raumenų audinys atlieka ir endokrininį vaidmenį, veikdamas kaip aktyvus metabolinis ir signalinis organas. Raumenys išskiria biologiškai aktyvius baltymus ar peptidus (miokinus) – interleukiną-6 (IL-6), iriziną, miostatiną, smegenų kilmės neurotrofinį augimo faktorių ir kitus, kurie dalyvauja energijos homeostazės, lipidų apykaitos, jautrumo insulinui bei imuninės sistemos reguliacijoje (26,27). Šių molekulių išskyrimas ypač padidėja fizinio aktyvumo metu, o jų veikimas apima ne tik lokalius, bet ir sisteminius mechanizmus, veikiančius kepenų, riebalinį ir imuninį audinį (28).

Raumens audinys yra pagrindinis gliukozės ir riebalų rūgščių vartotojas ramybės ir fizinio krūvio metu. Jo metabolinė veikla tiesiogiai susijusi su jautrumu insulinui ir gliukozės homeostaze organizme (29). Dėl to raumenų masės mažėjimas turi ne tik lokalių, bet ir sisteminių padarinių, didindamas atsparumo insulinui, II tipo cukrinio diabeto bei metabolinio sindromo riziką (30).

Skeleto raumenys taip pat atlieka svarbų vaidmenį imuniniame atsake. Esant infekcijai ar uždegimui, raumenys aprūpina organizmą aminorūgštimis, reikalingomis ūminės fazės baltymų sintezei kepenyse ir imuninių ląstelių proliferacijai (31). Šis procesas yra adaptacinis, tačiau, užsitęsęs uždegimui ar esant neadekvačiai mitybai, jis lemia raumenų katabolizmo dominavimą ir baltymų degradaciją. Taip raumenys tampa svarbia sisteminio atsako į stresą dalimi (proteolizės–anabolizmo disbalanso grandinėje), o jų būklė atspindi organizmo rezervinį pajėgumą (1).

Raumenų masė glaudžiai susijusi su kardiovaskuline funkcija, kvėpavimo efektyvumu ir termoreguliacija. Kvėpavimo raumenys – diafragma, tarpšonkauliniai ir pagalbiniai – tiesiogiai lemia pakankamo kvėpavimo gebėjimą. Todėl bet koks sisteminis raumenų silpnumas gali pabloginti kvėpavimo funkciją ir pasunkinti savarankišką kvėpavimą po taikytos DPV (32). Be to, raumenų masė dalyvauja šilumos gamyboje per nešiluminę

termogenezę, ypač šaltyje, kai raumenų metabolizmas prisideda prie kūno temperatūros palaikymo (33).

Fiziologiškai aktyvus raumenų audinys yra reikšmingas ir kaulinio audinio metabolizmui. Miokinai, tokie kaip irizinas ir miostatinas, moduliuoja osteoblastų ir osteoklastų aktyvumą, todėl raumenų ir kaulų tarpusavio ryšys yra abipusis (34). Sumažėjusi raumenų masė (sarkopenija) dažnai siejama su osteopenija ir osteoporoze, o šios dvi būklės kartu apibūdinamos kaip osteosarkopeninis sindromas, didinantis kritimų ir lūžių riziką vyresniame amžiuje (35).

Šiuolaikiniai tyrimai pabrėžia, kad raumenų audinys yra ne tik mechaninis, bet ir metabolinis organas, turintis lemiamą reikšmę išgyvenamumui kritinės būklės atveju. Jis veikia kaip pagrindinis aminorūgščių rezervas, aprūpinantis energija gyvybiškai svarbius organus stresinėmis sąlygomis. Todėl raumenų masė ir funkcija yra svarbūs klinikiniai rodikliai, prognozuojantys atsparumą infekcijoms, sužalojimams ir metaboliniam stresui (1,36).

Apibendrinant pabrėžtina, skeleto raumenys yra dinamiškas, daugiafunkcis audinys, atliekantis mechaninę, metabolinę, endokrininę ir imunomoduliacinę funkciją. Jų struktūros ar funkcijos sutrikimai lemia sisteminius organizmo pokyčius ir blogina klinikines baigtis. Dėl šios priežasties raumenų masės bei funkcijos vertinimas yra itin svarbus ne tik geriatrijoje ar sporto medicinoje, bet ir intensyviosios terapijos kontekste, kur raumenų nykimas gali turėti tiesioginę įtaką išgyvenamumui bei gyvenimo kokybei po kritinės būklės.

2.1.1. Raumenų nykimo patofiziologija gydymo ITS metu

Raumenų nykimas gydymo ITS metu yra kompleksiškas procesas, kuris vystosi dėl daugybės tarpusavyje susijusių metabolinių, uždegiminių, hormoninių ir nervinių veiksnių ir apima tiek skeleto raumenų atrofiją, tiek jų funkcijos sutrikimą. Tai yra vienas dažniausių ir labiausiai invalidizuojančių kritinės būklės padarinių. Jis prasideda per pirmąsias 24–48 valandas nuo hospitalizacijos į ITS ir dažniausiai progresuoja per pirmąją savaitę, kai raumenų masė gali mažėti iki 2 % per parą (1,37).

Uždegiminio atsako vaidmuo

Ūminė kritinė būklė sukelia intensyvią sisteminių uždegiminį atsaką, pasižymintį citokinų audra ir metaboliniais pokyčiais. Uždegiminis atsakas yra centrinis raumenų atrofijos mechanizmas ITS pacientams. Sisteminės infekcijos ir sepsis aktyvina NF- κ B kelią, didinantį raišką tokių katabolinių

genų, kaip *MuRF1* ir *Atrogin-1/MAFbx*, kurie tiesiogiai skatina raumenų baltymų degradaciją (31,38). Yanan Ji ir bendraautorių atliktoje apžvalgoje pabrėžiama, kad uždegimo mediatoriai ne tik aktyvina proteolizės sistemą, bet ir sutrikdo mitochondrijų funkciją bei kalcio homeostazę, o tai lemia energijos deficitą ir miocitų žūtį (38). Pagrindiniai mediatorių – TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ – poveikiai lemia padidėjusį proteolizės greitį ir slopina baltymų sintezę raumenų ląstelėse. Citokinai aktyvuoja ubikvitino-proteasomų sistemą (UPS), kuri yra pagrindinis miofibrilinių baltymų (aktino, miozino) irimo mechanizmas. Aktyvuojasi ir autofagijos–lizosomų kelias, skatinantis mitochondrijų degradaciją ir raumenų atrofiją.

Uždegimas taip pat trikdo anabolinius signalinius kelius. Insulino ir IGF-1 priklausomas AKT/mTOR kelias, atsakingas už baltymų sintezę, kritinės ligos metu yra slopinamas (38). Tai lemia raumenų ląstelių anabolinio potencialo mažėjimą ir ribotą atsaką į mitybos bei insulino terapiją. Dėl šių priežasčių net adekvati mitybos terapija dažnai nepajėgia kompensuoti vykstančio baltymų irimo ITS laikotarpiu.

Ilgalaikis uždegimas papildomai slopina raumenų regeneraciją, trikdydamas satelitinį ląstelių aktyvumą ir diferenciaciją (37).

Katabolizmo dominavimas ir hormoniniai pokyčiai

Kritinės būklės ligoniams, išsivysčius sisteminiam uždegiminiam atsakui, hipoksijai ir oksidaciniam stresui, dėl padidėjusio kortizolio, gliukagono ir katecholaminų kiekio bei sumažėjusio insulino ir augimo hormono aktyvumo vystosi hiperkatabolinė būseną, kai baltymų degradacija viršija jų sintezę. Aktyvinamos pagrindinės proteolizės sistemos – ubikvitino-proteasomų, autofagijos-lizosomų ir kalpainų keliai, kurie skaido sarkomero baltymus, ypač mioziną (38–40). Kritinės būklės miopatijai būdingas selektyvus miozino netekimas, dėl kurio mažėja raumenų kontraktilumas ir jėga (41). Tuo pat metu slopinama baltymų sintezė per mTOR signalinį kelią, kurį neigiamai veikia uždegiminiai citokinai, tokie kaip TNF- α ir IL-1 β (38,42).

Autofagija yra esminis viduląstelinis degradacijos mechanizmas, užtikrinantis pažeistų baltymų ir organelių šalinimą bei raumenų homeostazės palaikymą. Kritinės būklės metu autofagijos pusiausvyra sutrinka – tiek per didelė, tiek per maža jos aktyvacija skatina raumenų nykimą ir silpnumą. Eksperimentiniai duomenys rodo, kad *Atg7* geno trūkumas sukelia miofibrilių degeneraciją, mitochondrijų kaupimąsi ir raumenų jėgos praradimą, o nepakankama autofagijos aktyvacija kritine liga sergantiems pacientams lemia p62 ir ubikvitino baltymų kaupimąsi (37,43).

Subalansuota autofagija yra būtina raumenų masei palaikyti – pernelyg aktyvi skatina baltymų degradaciją, o slopinama trukdo pažeistų struktūrų šalinimui ir regeneracijai (44,45). Kritinės būklės pacientų biopsijuose (raumenų ir kepenų) nustatyta padidėjusi beclin-1, Atg5-Atg12 kompleksų ekspresija, tačiau sumažėjęs brandžių autofagosomų žymenų (LC3-II) kiekis bei p62 kaupimasis rodo neefektyvią autofagiją (46). Todėl autofagijos disbalansas laikomas vienu iš svarbiausių ICUAW mechanizmų.

Be uždegiminių mechanizmų, svarbų vaidmenį atlieka ir endokrininiai pokyčiai. Kritinės būklės metu uždegimo mediatoriai (IL-1 ir IL-6) veikia hipotaliamo-hipofizės-antinksčių ašį ko pasekoje didėja AKTH sekrecija (38) ir vystosi anabolinio hormonų disbalanso būseną – sumažėja augimo hormono, testosterono ir IGF-1 koncentracijos, o kortizolio ir katecholaminų lygis išauga (24,25). Kortizolis aktyvina proteolizę ir slopina baltymų sintezę, o sumažėjęs IGF-1 signalizavimas per PI3K/Akt/mTOR kelią riboja anabolinius procesus. Toks endokrininis poslinkis dar labiau sustiprina katabolinę būseną.

Imobilizacijos bei nervų ir raumenų disfunkcijos įtaka

Ilgalaikė imobilizacija yra vienas reikšmingiausių raumenų nykimo veiksnių ITS. Įvairiuose ITS atliktuose tyrimuose parodyta, kad jau per pirmąsias 1–2 savaites taikant DPV ir gilią sedaciją, vystosi ryški raumenų atrofija ir kontraktilumo praradimas: N. Cacciani ir kolegų atlikto perspektyviojo tyrimo duomenimis, neurologiniams ITS pacientams (be sepsio, NMBAs ir didelių steroidų dozių) atlikus blauzdos raumens biopsijas nustatyta, kad skaidulų skerspjūvio plotas sumažėjo ~30 % per 12 dienų, o specifinė jėga krito > 65 %, nuosekliai progresavo miozino praradimas (miozino ir aktino santykis nuo 2,0 iki 0,9), slopo miofibrilinių baltymų sintezė, o membranų jaudrumas išliko daugmaž nepakitęs – tai klasikiniai CIM, kuri gali vystytis tik dėl imobilizacijos ir DPV, požymiai (39). Nejudrumas sutrikdo mechaninių signalų virsmą į ląstelinį atsaką (mechanotransdukciją) – silpnėja mTOR anabolinis signalizavimas, mažėja baltymų sintezės stimuliacija, o raumenų aktyvacija tampa neefektyvi; tai ypač ryšku vykstant II tipo (greitųjų) skaidulų atrofijai, kurią nulemia nejudrumas ir ryškus katabolizmas kritinės būklės metu. ITS pacientų biopsinės medžiagos analizė rodo, kad mažėja visų tipų skaidulų skerspjūvio plotas, bet labiausiai – II tipo greitųjų (40,47).

Jonų kanalų disbalansas ir membranų jaudrumo pokyčiai (K^+ , Cl^- , Ca^{2+} kanalai) laikomi svarbia ICUAW patogenezės dalimi – pažeidžiami elektriškai aktyvūs audiniai, kas didina raumenų silpnumą bei skatina denervacijos reiškinius (41).

Be grynai miopatinų mechanizmų, kritinės būklės atveju dažnai išsivysto neuromuskulinė disfunkcija (ICUAW) – kritinės būklės polineuropatija (CIP), miopatija (CIM) ir polineuromiopatija (CIPNM). CIP būdinga ilgio priklausoma aksoninė motorinė ir sensorinė polineuropatija, t. y. pirmiausia pažeidžiamos ilgiausios periferinių nervų aksonų dalys, todėl silpnumas ir jutimų sutrikimai dažniausiai ryškiausi pėdose ir plaštakose, patvirtinama elektrofiziologiškai; CIM – pirminė miopatija su miozino netekimu ir dažnai pakitusiu raumenų membranų jaudrumu. Abiejų sindromų diagnostikai reikalinga klinika ir elektrofiziologiniai tyrimai, o CIM galutiniam patvirtinimui – biopsija (36,37).

Mitybos nepakankamumas ir energijos disbalansas

Sisteminiai metaboliniai pokyčiai dar labiau gilina raumenų nykimą. Hiperglikemija ir atsparumas insulinui mažina gliukozės pasisavinimą miocituose, o padidėjęs lipidų oksidacijos aktyvumas skatina oksidacinį stresą (48). Dėl nepakankamos mitybos ir neadekvačios baltymų tėkmės sutrinka regeneraciniai procesai, o šie pokyčiai kartu su uždegimo sukeltu stresu skatina ilgalaikę sarkopeninę būseną (37). Hiperglikemija yra dažnas reiškinys esant kritinei ligonio būklei ir dažniausiai atsiranda dėl padidėjusios gliukozės išlaisvinimo iš kepenų bei sumažėjusio periferinio (raumenų) gliukozės pasisavinimo, kuris susijęs su atsparumu insulinui (49). Toks atsparumas pasireiškia sumažėjusiu insulino jautrumo indeksu bei sutrikusiu raumenų metaboliniu atsaku esant hipersinsulinemijai–euglikemijai (50). Nustatyta, kad šis insulino jautrumo indekso sumažėjimas yra ryškesnis pacientams, sergantiems CIM. Sumažėjęs metabolinis atsakas į insuliną taip pat susijęs su sumažėjusia SLC2A4 geno mRNR raiška ir sutrikusia gliukozės pernašos baltymo (GLUT4) translokacija į sarkoleminę membraną – abu šie mechanizmai yra labiau pažeisti CIM pacientams nei šios būklės neturintiems asmenims (50).

Nepaisant šiuolaikinės mitybos terapijos rekomendacijų, ITS pacientai dažnai negauna pakankamo baltymų ir energijos kiekio dėl virškinimo sistemos sutrikimų, nestabilios hemodinamikos ir/ar mitybos terapijos vėlavimo. Neadekvatus baltymų tiekimas lemia neigiamą azoto balansą ir dar

labiau paspartina katabolizmą. Dėl neigiamo azoto balanso raumenų baltymai degraduojami į aminorūgštis, kurios naudojamos kepenyse gliukoneogenezei, ūminės fazės baltymų sintezei ir imuninių reakcijų palaikymui. Šis procesas, nors ir fiziologiškai adaptacinis, ilgainiui sukelia reikšmingą raumenų masės ir funkcijos netekimą (38).

Nepakankamas baltymų tiekimas yra vienas iš svarbiausių anabolinio atsako slopinimo veiksnių kritinės būklės metu. M. Umbrello ir bendraautoriai nustatė, kad kumuliacinis baltymų deficitas tiesiogiai koreliuoja su tiesiojo šlaunies raumens (mediana –26,1 %) bei diafragmos storio (mediana –29,2 %) mažėjimu per pirmąsias septynias gydymo ITS dienas ($r = 0,664$, $p < 0,001$) bei yra ryškesnis tiems pacientams, kurie neišgyveno. Nepakankamas baltymų suvartojimas, net esant adekvačiam kalorijų kiekiui, lemia neigiamą azoto balansą, didesnį raumenų katabolizmą ir mažesnį regeneracinį potencialą. Be to, baltymų trūkumas didina anabolinį atsparumą, susijusį su uždegimine mikroaplinka ir atsparumu insulinui, o tai dar labiau skatina raumenų nykimą ir ICUAW progresavimą (51).

Cinko jonų apykaita atlieka svarbų vaidmenį skeleto raumenų metabolizme. N. Cacciani ir bendraautorių atliktame perspektyviajame tyrime nustatyta, kad visiems neurologiniams ITS pacientams anksti sumažėja cinko koncentracija, kartu padidėja cinko pernašos baltymų (ZIP14) ekspresija, skatinanti cinko kaupimąsi raumenų ląstelėse ir miozino grandžių praradimą. Šis mechanizmas buvo aprašytas kaip galimas CIM patofiziologijos komponentas, panašus į onkologinei kacheksijai būdingą miozino netekimą dėl cinko perteklius miocituose (39). Cinko disbalansas trikdo baltymų sintezę, oksidacinių fermentų veiklą ir apsauginius antioksidacinius procesus, todėl gali prisidėti prie raumenų atrofijos ir kontraktilumo sutrikimo ITS pacientams.

Mitochondrijų disfunkcija ir oksidacinis stresas

Mitochondrijų disfunkcija yra vienas svarbiausių ląstelinių mechanizmų, lemiančių raumenų jėgos praradimą. N. Cacciani ir bendraautorių atlikto perspektyviojo tyrimo duomenys rodo, kad ITS pacientų raumenyse anksti pasireiškia mitochondrijų kvėpavimo grandinės sutrikimai, padidėjusi ROS gamyba ir sumažėjusi ATP sintezė, kas tiesiogiai prisideda prie miofibrilių degradacijos ir kontraktilumo sumažėjimo (39). Mitochondrijų disbalansas inicijuoja autofagijos procesus, tačiau ilgainiui autofagija tampa

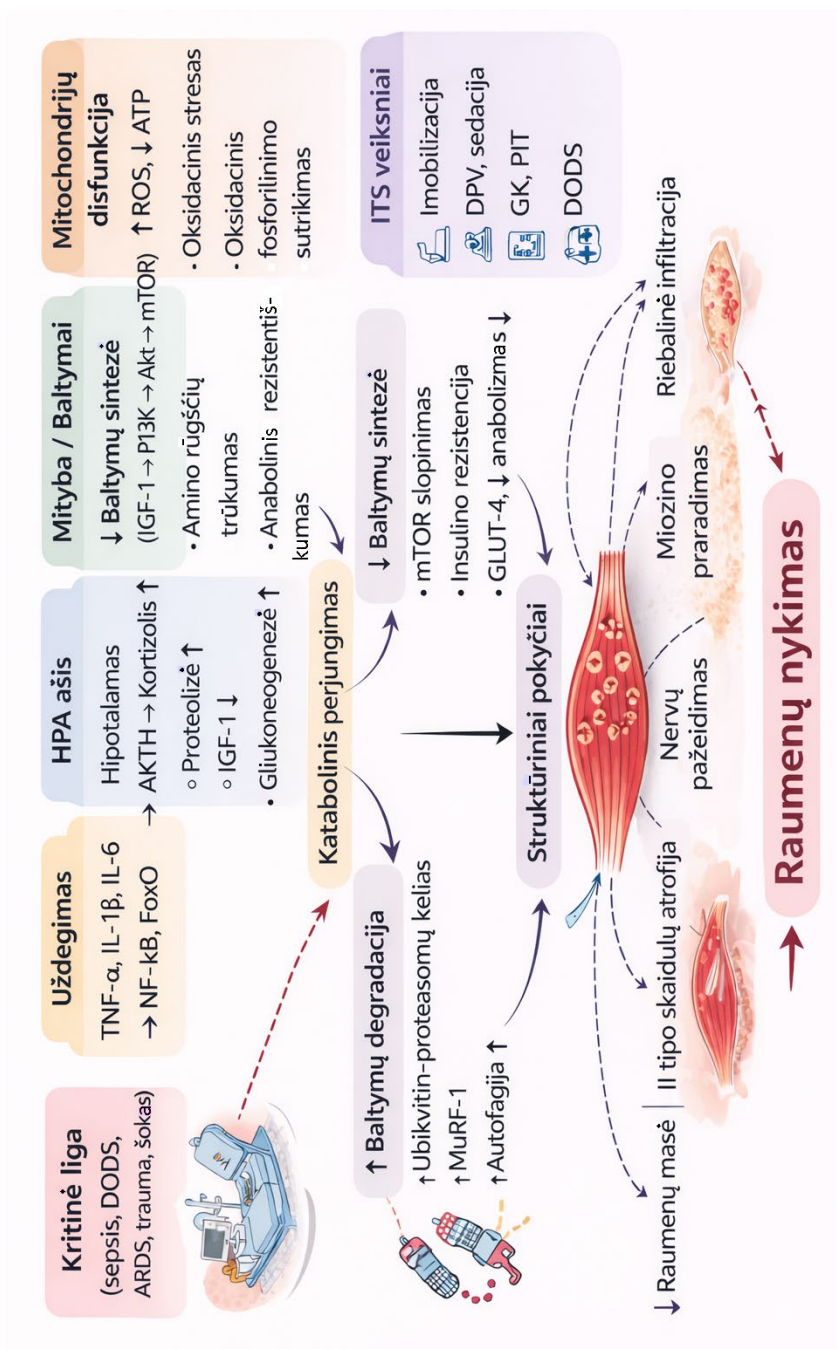
nepakankama, todėl kaupiasi pažeistos organelės ir susidaro uždegiminė mikroaplinka (52).

Kitas svarbus mechanizmas – neuromuskulinės transmisijos sutrikimai. ITS metu įgyta raumenų silpnumo būklė dažnai apima ne tik miopatinius, bet ir neuropatinius komponentus. Nustatyta, kad motorinių aksonų pažeidimas, natrio kanalų disbalansas ir endoneurinių kapiliarų mikrocirkuliacijos sutrikimai lemia laidumo sulėtėjimą ir denervaciją (36,42,43). Tokie pažeidimai dar labiau sunkina raumenų aktyvaciją ir lemia ilgalaikį silpnumą net išnykus uždegimui ir katabolizmui.

Kritinės būklės metu raumenų ląstelėse išsivysto mitochondrijų disfunkcija, pasireiškianti sumažėjusiu oksidaciniu fosforiliniu ir ATP gamyba. Dėl to sutrinka raumenų ląstelių energinis balansas ir aktyvuojami kataboliniai keliai. Oksidacinis stresas, susidaręs dėl reaktyviųjų deguonies formų pertekliaus, pažeidžia ląstelių membranas, baltymus ir DNR, o tai dar labiau skatina raumenų irimą.

Apibendrinant, raumenų nykimas ITS pacientams yra daugiaveiksnis sindromas, kuriame dalyvauja uždegiminiai, hormoniniai, metaboliniai ir neuromuskuliniai procesai. Jo patogenezė pasižymi greita pradžia, selektyvia miofibrilių degradacija ir mitochondrijų disfunkcija, dėl kurios išsivysto ilgalaikė raumenų jėgos stoka ir fizinės funkcijos sutrikimas.

ITS paciento raumenų nykimo mechanizmo schema pateikiama 1 paveiksle.



1 paveikslas. ITS paciento raumenų nykimo mechanizmas (schema parengta autorės naudojant ChatGPT)

2.1.2. Klinikinė raumenų masės ir funkcijos reikšmė ITS pacientams

Raumenų masė ir funkcija yra vieni svarbiausių išgyvenimo, atsigavimo bei ilgalaikės gyvenimo kokybės veiksnių kritinės būklės pacientams. Skeleto raumenys ne tik užtikrina judėjimą, bet ir atlieka esmines metaboles, endokrinines bei imunines funkcijas, todėl jų būklė tiesiogiai lemia klinikinę eigą ITS. Nustatyta, kad maža raumenų masė ar sarkopenija prieš patekimą į ITS yra nepriklausomas blogesnių baigčių prognostinis rodiklis, susijęs su didesniu mirtingumu, ilgesniu DPV poreikiu ir hospitalizacijos trukme (40,41). Mažesnė raumenų atsarga riboja organizmo gebėjimą atlaikyti sisteminį uždegiminį atsaką, sepsį ir katabolinį stresą, taip sukuriant užburta silpnumo ir uždegimo ciklą, kuris lemia tolimesnį raumenų irimą bei organų disfunkciją (37).

Besigydyant ITS iki 40 % pacientų išsivysto intensyviosios terapijos metu įgytas silpnumas (ICUAW), apimantis raumenų atrofiją, kontraktilumo sutrikimus ir neuromiopatinius pažeidimus (40,41). ICUAW yra sindromas, apimantis kritinės būklės polineuropatiją (CIP), miopatiją (CIM) ir jų derinį – polineuromiopatiją (CIPM). Šio sindromo atsiradimą lemia daugiaveiksniai mechanizmai: sisteminis uždegiminis atsakas, oksidacinis stresas, mikroangiopatija, mitochondrijų disfunkcija, proteolizinių sistemų (ubikvitino-proteasoinė ir autofagijos) aktyvacija bei sumažėjusi baltymų sintezė (37,40). Pacientams, kuriems pasireiškia ICUAW, būdinga ilgesnė DPV trukmė, ilgesnė gydymo ITS ir ligoninėje trukmė, bei iki 2–3 kartus didesnis mirtingumas, palyginti su pacientais be silpnumo (4,53,54).

Funkcinės pasekmės išlieka ilgai po išrašymo. M. S. Herridge ir bendraautorai nustatė, kad net praėjus 5 metams po sunkaus ARDS epizodo, tik apie 50–60 % pacientų grįžta į ankstesnį fizinį aktyvumą ar darbą (55). Raumenų silpnumas yra vienas svarbiausių po intensyviosios terapijos sindromo (PICS) komponentų, apibūdinamo ilgalaikiu fizinių, kognityvinių funkcijų sutrikimu ir psichologiniais padariniais (37). Šie pacientai dažniau patiria depresiją, nuovargį, sunkiai adaptuojasi kasdienėje veikloje ir rečiau grįžta į darbą (40).

Molekuliniu lygmeniu kritinės būklės metu vyrauja katabolinė būsena, kai baltymų degradacija viršija sintezę. Pirmąsias 10 dienų pacientai gali netekti iki 20 % visos raumenų masės (40). Raumenų skaidulų struktūriniai pokyčiai apima miozino nykimą, mitochondrijų disfunkciją ir aktyvų oksidacinį stresą (37). Šie procesai lemia tiek periferinių, tiek kvėpavimo raumenų disfunkciją, sunkindami atjunkymą nuo DPV (36).

Po gydymosi ITS išsivystęs raumenų silpnumas nėra laikinas – daliai pacientų raumenų masė ir jėga atsistato tik iš dalies net po kelerių metų (4,56). Tai susiję su ilgalaikiu metaboliniu disbalansu, sutrikusiu regeneracinių satelitinių ląstelių aktyvumu ir nuolatine uždegimine mikroaplinka (57). Be to, sumažėjusi raumenų masė prieš patekimą į ITS prognozuoja blogesnes klinikinės baigtis nepriklausomai nuo amžiaus ar gretutinių ligų (41).

Klinikinėje praktikoje raumenų būklės vertinimas tampa svarbia gydymo strategijos dalimi. Dinamometrija ir MRC (angl. Medical Research Council) skalės balas leidžia įvertinti raumenų jėgos sumažėjimą, kuris tiesiogiai koreliuoja su 5 metų mirštamumu (37). Raumenų masės ar storio stebėjimas UG ar BIA metodu padeda identifikuoti pacientus, kuriems gresia prastesnės klinikinės baigtys ir kuriems būtina ankstyva reabilitacija bei adekvati mitybos terapija (18,58)

Galiausiai, ICUAW sukelia ne tik individualias, bet ir sisteminės sveikatos priežiūros pasekmes. Ji didina gydymo išlaidas, reabilitacijos poreikį, pakartotinių hospitalizacijų dažnį ir sukelia didelę ekonominę naštą visuomenei (37). Apibendrinant, raumenų masės ir funkcijos išlaikymas kritinės būklės metu yra vienas esminių tikslų siekiant sumažinti mirtingumą, pagerinti sveikimo eigą ir užtikrinti geresnę ilgalaikę gyvenimo kokybę pacientams po gydymo ITS.

2.1.3. Su intensyviaja terapija susijęs raumenų silpnumas

ICUAW apibrėžimas ir istorinė raida

Su intensyviaja terapija susijęs raumenų silpnumas (ICUAW) yra klinikinis sindromas, apibūdinamas kaip generalizuotas, simetriškas raumenų silpnumas, kuris išsivysto kritinės būklės metu ar po jos, nesant kitos aiškos neurologinės priežasties ((37,42). Šis sindromas dažniausiai nustatomas ilgai gydytiems ITS pacientams, ypač tiems, kuriems pasireiškė septinė būklė, DODS, SUAS, buvo taikyta ilgalaikė DPV, gili sedacija.

Pirmieji klinikiniai pastebėjimai apie ryškų raumenų silpnumą kritine liga sergantiems pacientams buvo aprašyti dar XX a. aštuntajame–devintajame dešimtmečiuose, tačiau ilgą laiką tai buvo nagrinėjama fragmentiškai, kaip atskiros būklės – kritinių būklių polineuropatija (CIP) (59) arba kritinių būklių miopatija (CIM) (60). Tik vėliau tapo akivaizdu, kad daugumai ITS pacientų šie procesai persidengia, o klinikinėje praktikoje dažniausiai pasireiškia mišri forma – kritinių būklių polineuromiopatija (CIPNM) (61–63).

Terminas su intensyviaja terapija susijęs raumenų silpnumas pirmą kartą visuotinai pripažintas XXI a. pradžioje, siekiant sujungti skirtingus neuromuskulinio pažeidimo fenotipus į vieną klinikinį sindromą, apibrėžiamą pagal funkcinę paciento būklę, o ne vien histopatologinius ar elektrofiziologinius radinius (42,63). Esminis lūžis įvyko 2009 m., kai R. Stevens ir bendraautorai pasiūlė standartizuotą ICUAW diagnostinį karkasą, pabrėžiantį klinikinį raumenų jėgos įvertinimą ir sindromo reikšmę paciento klinikinėms baigtims (42). Svarbu pabrėžti, kad ICUAW apima ne tik struktūrinius raumenų pokyčius, bet ir ryškų raumenų funkcijos praradimą. Klinikinėje praktikoje būtent funkcijos sutrikimas – sumažėjusi raumenų jėga, išstūmė ir gebėjimas atlikti valingus judesius – lemia nesėkmingą paciento atjungimą nuo DPV, užsitęsusią reabilitaciją ir prastesnes ilgalaikes klinikoje baigtis (4,55). Todėl ICUAW negali būti vertinamas vien kaip raumenų masės nykimo padarinys – tai kompleksinis neuromuskulinis sindromas, apimantis tiek periferinių nervų, tiek raumenų funkcinius pažeidimus.

ICUAW laikomas klinikiniu, o ne vien histologiniu sindromu, nes histopatologiniai pokyčiai (pvz., selektyvus miozino praradimas ar skaidulų skerspjūvio sumažėjimas) ne visuomet tiesiogiai koreliuoja su klinikinio silpnumo laipsniu (39). Be to, daugeliui ITS pacientų invaziniai diagnostiniai metodai, tokie kaip raumenų biopsija ar išsamūs elektrofiziologiniai tyrimai, yra nepraktiški arba neįmanomi ūminės ligos fazėje. Dėl šių priežasčių ICUAW diagnozė pirmiausia grindžiama klinikiniu vertinimu, o struktūriniai ir instrumentiniai tyrimai laikomi papildomais (3,61,63).

ICUAW fenotipai: CIP, CIM ir CIPNM

Su intensyviaja terapija susijęs raumenų silpnumas nėra vienaalytė būklė, bet apima kelis persidengiančius neuromuskulinio pažeidimo fenotipus. Tradiciškai išskiriamos trys pagrindinės formos: kritinių būklių polineuropatija (CIP), kritinių būklių miopatija (CIM) ir mišri forma – kritinių būklių polineuromiopatija (CIPNM), kuri realioje klinikoje praktikoje pasitaiko dažniausiai (9,42,61,63).

Kritinių būklių polineuropatija yra difuzinis, simetriškas, ilgio priklausomas aksoninis pažeidimas, su sensorinės-motorinės funkcijos sutrikimu. Dažniausiai išsivysto esant sepsiui, DODS ir SUAS (9,37,59). Patogenezės pagrindą sudaro periferinių nervų aksonų pažeidimas, susijęs su mikrocirkuliacijos sutrikimu, endoneurine edema, uždegiminių mediatorių poveikiu ir energijos deficitu nervų ląstelėse (19). Elektrofiziologiškai CIP būdinga sumažėjusi motorinių ir sensorinių nervų veikimo potencialų amplitudė, iš esmės išlikus normaliam laidumo greičiui, kas atspindi aksoninį,

o ne demielinizuojantį pažeidimą (42,59). Klinikiniai simptomai apima generalizuotą silpnumą, distalinį jutimų sumažėjimą ir sumažėjusius ar išnykusius sausgyslių refleksus. Kvėpavimo raumenų įtraukimas yra vienas svarbiausių CIP klinikinių padarinių, tiesiogiai susijęs su sunkumais atjunkant pacientą nuo DPV.

Kritinių būklių miopatijai (CIM) būdingas struktūrinis ir funkcinis raumenų skaidulų pažeidimas. Skiriamasis CIM bruožas – selektyvus miozino netekimas sarkomere, dėl kurio ryškiai sumažėja raumenų kontraktilumas net ir esant santykinai išlikusiai raumenų masei (19,39). Elektrofiziologiškai CIM pasireiškia sumažėjusios amplitudės raumenų veikimo potencialais, dažnai esant normaliems nervų laidumo rodikliams, o tiesioginė raumens stimuliacija leidžia atskirti miopatinį nuo neuropatinio pažeidimo (9,42). Be struktūrinių pokyčių, CIM būdingi ir raumenų membranos jaudrumo sutrikimai, susiję su jonų kanalų (ypač Na^+ ir Cl^-) disbalansu, kurie lemia sumažėjusį veikimo potencialų generavimą ir efektyvų raumenų aktyvavimą (19). Svarbus CIM aspektas – glaudus ryšys su imobilizacija ir DPV. N. Cacciani ir bendraautorijų perspektyvusis tyrimas, parodė, kad vien tik imobilizacija ir DPV per 10–14 dienų sukelia ryškią miopatiją: blauzdos raumens skaidulų skerspjūvio plotas sumažėjo apie 30 %, miozino ir aktino santykis – daugiau nei perpus, o specifinė raumenų jėga – daugiau nei 60 % (39). Šie duomenys patvirtina, kad CIM gali vystytis net ir nesant klasikinių rizikos veiksnių, o imobilizacija ir fizinio krūvio stoka yra esminiai patogenezei elementai.

Klinikinėje praktikoje dauguma ITS pacientų neatitinka „grynų“ CIP ar CIM kriterijų. Dažniausiai nustatoma mišri forma – kritinių būklių polineuromiopatija (CIPNM), kai vienu metu nustatomi tiek aksoninės polineuropatijos, tiek pirminės miopatijos požymiai (61). CIPNM atspindi sudėtingą kritinės ligos poveikį neuromuskulinei sistemai, kai sisteminis uždegimas, metaboliniai sutrikimai, imobilizacija, hormoniniai pokyčiai ir mikrocirkuliacijos sutrikimas vienu metu veikia tiek nervus, tiek raumenis. Praktiniu požiūriu tai reiškia, kad ICUAW vertinimas ir gydymo strategijos turėtų būti orientuotos į funkcinį silpnumą ir jo padarinius, o ne į griežtą fenotipo klasifikaciją.

Be galūnių raumenų silpnumo, su intensyviaja terapija susijęs raumenų silpnumas gali apimti ir orofaringinius raumenis, todėl daliai pacientų išsivysto disfagija. Ši būklė laikoma funkicine ICUAW išraiška, susijusia tiek su periferinių nervų pažeidimu, tiek su pirminiais raumenų kontraktilumo sutrikimais, ypač esant mišriai CIPNM (9,64). ICUAW nulemta disfagija dažniausiai pasireiškia po ilgesnės DPV ir ekstubacijos, kai susideda bendras neuromuskulinis silpnumas, jutimo sutrikimai ir koordinacijos stoka.

Klinikiniai tyrimai rodo, kad disfagija yra susijusi su didesne aspiracijos ir aspiracinės pneumonijos rizika, vėluojančiu oralinės mitybos atnaujinimu, ilgesne hospitalizacija ir prastesnėmis funkcinėmis baigtimis (65,66). Dėl šių priežasčių disfagija laikytina svarbiu, nors dažnai nepakankamai įvertinamu, ICUAW komponentu, atspindinčiu generalizuotą neuromuskulinės funkcijos sutrikimą sergant kritine liga.

Klinikinė ICUAW išraiška ir diagnostikos algoritmas

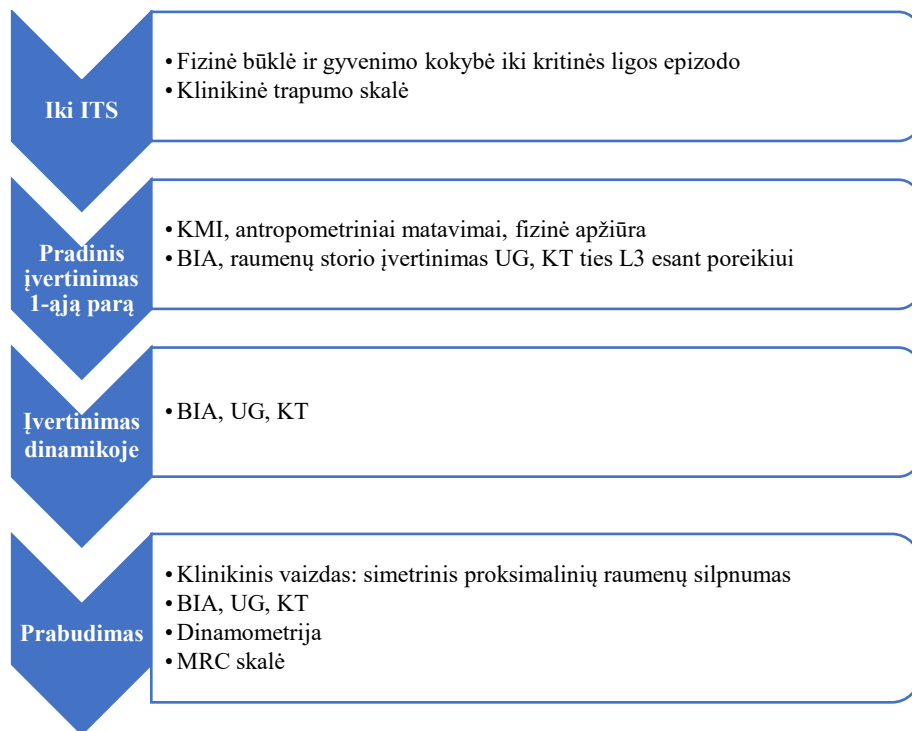
Su intensyviaja terapija susijęs raumenų silpnumas kliniškai pasireiškia kaip difuzinis, simetriškas raumenų jėgos sumažėjimas, dažniausiai proksimalinių galūnių raumenų. Silpnumas nėra susijęs su vienos nervų šaknies ar periferinio nervo pažeidimu ir atsiranda kritinės būklės metu arba po jos, nesant kitos aiškos neurologinės diagnozės (42,67). Šis proksimalinis raumenų silpnumas riboja paciento gebėjimą atlikti paprastus judesius, tokius kaip sėdėjimas, stovėjimas ar galūnių pakėlimas, ir dažnai tampa pirmuoju kliniškai pastebimu ICUAW požymiu. ICUAW dažnai išryškėja ne staiga, o palaipsniui, pacientui pabundant po sedacijos ar mažinant DPV palaikymą. Klinikinėje praktikoje pirmieji požymiai neretai būna funkciniai – pacientas nepajėgia aktyviai judėti lovoje, pakelti galūnių, greitai pavargsta atlikdamas net minimali judesius, o mobilizacija tampa neproporcingai sudėtinga lyginant su kitų organų sistemų būkle (61,64). Būdingas sumažėjęs fizinis ištvermingumas ir greitas nuovargis, net jei jėga iš dalies išlieka.

Vienas kliniškai reikšmingiausių ICUAW aspektų yra kvėpavimo raumenų įsitraukimas, apimantis diafragmą ir tarpšonkaulinius raumenis. Kritinės būklės metu diafragmos raumenų skaidulos greitai atrofuojasi ir praranda kontraktilumą, ypač esant ilgalaikiai DPV (68). Šis reiškinys, dažnai apibūdinamas kaip DPV sukeltas diafragmos disfunkcijos sindromas (VIDD), laikomas svarbia ICUAW sudėtine dalimi. Dėl sumažėjusios kvėpavimo raumenų jėgos pacientams tampa sunku palaikyti spontaninį kvėpavimą, net ir pašalinus pirminę kvėpavimo nepakankamumo priežastį. Tokiais atvejais pastebimi nepaaiškinami atjunkymo nuo DPV sunkumai, kai plaučių mechanika, dujų mainai ir hemodinamika objektyviai gerėja, tačiau pacientas nepajėgia palaikyti pakankamo spontaninio kvėpavimo dėl greito kvėpavimo raumenų išsekimo (3,69).

Klinikinė ICUAW diagnostika remiasi nuosekliu algoritmu. Pirmiausia silpnumas įtariamas pagal klinikinį vaizdą – simetrišką, dažniausiai proksimalinį raumenų silpnumą, sumažėjusią ištvermę ir funkcinę priklausomybę. Antrasis žingsnis – kitų galimų silpnumo priežasčių atmetimas, įskaitant užsitęsusią sedaciją, encefalopatiją ar delyrą, elektrolitų

disbalansą, ūmius centrinės nervų sistemos pažeidimus, spinalinę patologiją, neuromuskulinės jungties sutrikimus ar vaistų liekamąjį poveikį (19,67).

Pacientui esant sąmoningam ir gebančiam bendradarbiauti, gali būti atliekamas klinikinis raumenų jėgos vertinimas, dažniausiai remiantis standartizuotu MRC skalės balų principu, leidžiančiu objektyviai įvertinti silpnumo laipsnį ir jo dinamiką (3). Nors rekomenduojamas tarptautinių gairių, tačiau ITS dažnai šios skalės taikymas yra ribotas. Atliekant klinikinį vertinimą taip pat svarbu nustatyti, ar silpnumas apima kvėpavimo raumenis, ar vyrauja distalinių raumenų ar jutimo sutrikimai, galintys rodyti neuropatinį komponentą. Svarbu pabrėžti, kad ICUAW yra klinikinis sindromas, o ne vien laboratorinis ar histologinis radinys. Nors galutinei fenotipų diferenciacijai (CIP, CIM ar CIPNM) dažnai reikia atlikti elektrofiziologinius tyrimus, kasdienėje klinikinėje praktikoje sprendimai dėl paciento gydymo, mobilizacijos ir reabilitacijos priimami remiantis būtent klinikiu vaizdu (61,64). ICUAW buvimas yra susijęs su ilgesne DPV ir intensyviosios terapijos trukme, didesniu mirštamumu ir blogesnėmis ilgalaikėmis funkcinėmis ir gyvenimo kokybės baigtimis, todėl ankstyvas klinikinis šio sindromo atpažinimas turi esminę prognostinę ir terapinę reikšmę (4,67). Schemiškai raumenų silpnumo diagnostikos algoritmas vaizduojamas 2 paveiksle.



2 paveikslas. ICUAW diagnostikos schema

ICUAW ir raumenų masės nykimo tarpusavio ryšys

Nors raumenų masės nykimas yra vienas pagrindinių kritinės būklės metu vykstančių pokyčių, raumenų masės sumažėjimas ir raumenų silpnumas nėra tapatūs ar visada proporcingi reiškiniai. Klinikiniai ir eksperimentiniai duomenys rodo, kad ICUAW dažnai atspindi ne tik struktūrinius raumenų pokyčius, bet ir reikšmingą raumenų funkcijos pablogėjimą (9,43,64).

ICUAW patofiziologijoje svarbus vaidmuo tenka ne vien raumenų skaidulų skerspjūvio sumažėjimui, bet ir kontraktilumo pažeidimui, sutrikusiai inervacijos ir susitraukimo sąsajai, raumenų membranos jaudrumo pokyčiams bei neuropatiniais komponentams. Ypač tai būdinga kritinės būklės miopatijai, nes dėl miozino netekimo raumenų jėga gali sumažėti neproporcingai labiau nei pati raumenų masė (39,43). N. Cacciani ir bendraautorių atliktas tyrimas parodė, kad ryškus raumenų kontraktilumo sumažėjimas bei miozino ir aktino santykio pokyčiai vystosi anksti ir gali būti iš dalies nepriklausomi nuo bendro raumenų skaidulų skerspjūvio sumažėjimo (39). Šie duomenys patvirtina, kad vien struktūriniai rodikliai ne visuomet adekvačiai atspindi funkcinę raumenų būklę.

Be to, ICUAW dažnai apima ir periferinių nervų pažeidimą, kuris lemia sumažėjusį motorinių neuronų ir jų inervuojamų raumenų skaidulų įtraukimą ir sutrikusį nervinį impulsų perdavimą. Tokiais atvejais raumenų masė gali būti santykinai išsaugota, tačiau raumenų aktyvacija ir jėga išlieka labai sumažėjusi (9,64). Tai dar labiau sustiprina teiginį, kad ICUAW yra kompleksinis neuromuskulinis sindromas, o ne vien raumenų atrofijos padarinys.

Atsižvelgiant į šiuos aspektus, vien tik struktūriniai raumenų vertinimo metodai, tokie kaip raumenų storio matavimas UG ar kūno sudėties analizė BIA metodu, ne visuomet tiksliai atspindi raumenų funkciją ir klinikinį silpnumą. Todėl ICUAW vertinimas turėtų apimti tiek struktūrinius, tiek funkcinius rodiklius, leidžiančius kompleksiskai įvertinti kritine liga sergančio paciento raumenų būklę ir geriau prognozuoti klinikines baigtis (9,43,61,64).

ICUAW prognozinė reikšmė

Su intensyviaja terapija susijęs raumenų silpnumas yra vienas kliniškai reikšmingiausių kritinės būklės padarinių, turintis aiškias sąsajas tiek su ūimomis, tiek su ilgalaikėmis klinikinėmis baigtimis.

ICUAW klinikinė reikšmė ypač išryškėja dėl kvėpavimo raumenų ir periferinių raumenų silpnumo sąveikos su DPV. Silpnesnė diafragmos ir pagalbinių kvėpavimo raumenų funkcija, kartu su sumažėjusia bendra raumenų ištverme, susijusi su sunkesniu ir ilgiau užtrunkančiu atjunkymu nuo DPV, kas lemia dažnesnius nesėkmingus atjungimo bandymus ir ilgesnę DPV trukmę (70,71). ICUAW taip pat siejamas su ilgesne gydymo ITS ir ligoninėje trukme, didesniu slaugos bei reabilitacijos išteklių poreikiu (71). Didelių imčių klinikinėse apžvalgose ir kohortiniuose tyrimuose ICUAW nuosekliai minimas kaip vienas svarbiausių veiksnių, susijusių su užsitęsusia kritine būkle ir uždelstu funkcinio pajėgumo atsigavimu (70,71). Svarbu pabrėžti, kad raumenų funkcijos prastėjimas gali progresuoti ITS gydymosi metu ir išlikti išrašymo momentu, kas turi prognozinę vertę vėlesniam mirštamumui bei funkciniam atsistatymui (4,71,72).

ICUAW siejamas su padidėjusiu mirštamumu tiek hospitalizacijos metu, tiek po išrašymo. Klasikinėse analizėse nustatyta, kad įgytas silpnumas ir sumažėjusi raumenų jėga (pvz., rankos paspaudimo jėga) yra nepriklausomai susiję su blogesnėmis hospitalinėmis baigtimis, įskaitant didesnę mirties riziką (53). G. Hermans ir bendraautorių atliktas perspektyvusis kohortinis tyrimas parodė, kad ICUAW blogina ūmias klinikoines baigtis, didina sveikatos priežiūros kaštus ir yra susijęs su didesniu 1 metų mirštamumu, o silpnumo išlikimas ir jo sunkumas išrašant iš ITS dar labiau padidina vėlesnės mirties riziką (72). Žvelgiant iš ilgalaikės perspektyvos, reikšmingi ir duomenys apie 5 metų baigtis: perspektyvusis stebimasis tyrimas parodė, kad ITS įgytos neuromuskulinės komplikacijos turi įtakos 5 metų sergamumui ir mirštamumui, o net ir nedidelis MRC skalės suminio balo sumažėjimas gali turėti sąsajų su ilgalaikiu mirštamumu, raumenų jėga bei funkcinio pajėgumu (4).

ICUAW yra viena iš esminių fizinio PICS komponentų ašių. Išgyvenusiems pacientams dažnai išlieka sumažėjusi fizinė ištvermė, funkciniai apribojimai, sumažėjusi gyvenimo kokybė ir darbingumas. Ilgalaikių padarinių spektras ypač gerai aprašytas Margaret S. Herridge ir bendraautorių atliktame ARDS išgyvenusių pacientų tyrime: net ir esant normaliai ar beveik normaliai plaučių funkcijai, išlieka reikšmingų fizinės funkcijos ir gyvenimo kokybės sutrikimų. Penkerius metus stebėdami šiuos pacientus tyrėjai nustatė, kad nuolatinė fizinės funkcijos stoka, psichologiniai simptomai ir išaugusi sveikatos priežiūros paslaugų bei kaštų našta išlieka (55). Plačiau vertinant kritinę būklę išgyvenusiųjų populiaciją, sisteminių apžvalgų bei apžvalginių darbų duomenys rodo, kad ilgalaikis fizinis sutrikimas po ITS yra dažnas, o raumenų silpnumas ir atrofija yra vieni reikšmingiausių šiuos sutrikimus lemiančių veiksnių. Kitoje apžvalgoje,

apimančioje raumenų ir skeleto komplikacijas po kritinės būklės, akcentuojama, kad ITS išgyvenusieji patiria ne tik raumenų silpnumą ar atrofiją, bet ir kitus raumenų ir skeleto sutrikimus: lėtinį skausmą, neuromuskulinę disfunkciją, sąnarių problemas, o ilgainiui tai gali palaikyti funkcinį ribotumą ir bloginti gyvenimo kokybę (73). Nėgana to, naujesni duomenys rodo, kad raumenų nykimas ir struktūriniai raumenų pokyčiai gali vykti ne tik gydant ligonį ITS, bet ir perkėlus į stacionaro skyrių: UG vertinamos raumens skerspjūvio ploto mažėjimo tendencijos gali nesulėtėti po gydymosi ITS, nors ir taikomos ankstyvos reabilitacijos priemonės (74).

ICUAW yra patrauklus paciento klinikinės baigties prognozavimo rodiklis, nes jungia kelias baigtis: ūmias – DPV trukmę, atjunkymo sėkmę, gydymo ITS ir ligoninėje trukmę; vidutinio laikotarpio – 3–12 mėn. funkcinę būklę; ilgalaikes – 1–5 metų fizinę funkciją, gyvenimo kokybę ir mirštamumą (4,55,70,72). ICUAW taip pat svarbus kaip sindromas, rodantis, kad vien tik organų funkcijų stabilizavimas intensyviosios terapijos pabaigoje negarantuoja geros paciento funkcinės baigties trajektorijos, todėl būtina anksti identifikuoti pacientus, kuriems ilgalaikių padarinių rizika yra didžiausia, paskatinti juos dalyvauti tikslinėse prevencijos bei reabilitacijos programose (70,71,73).

2.2. Raumenų nykimo nustatymo metodai

2.2.1. Klinikinis raumenų masės įvertinimas

Klinikinis raumenų masės įvertinimas apima antropometrinius matavimus, fizinę apžiūrą ir netiesioginius rodiklius, kurie tradiciškai naudojami mitybos būklei ir kūno sudėčiai vertinti, ypač tuomet, kai instrumentiniai metodai nėra prieinami. Šie metodai yra patrauklūs dėl savo paprastumo, mažų kaštų ir galimybės būti taikomiems prie paciento lovos, tačiau jų tikslumas ir patikimumas kritinių būklių pacientams yra ribotas.

Kūno masės indeksas (KMI) yra plačiausiai naudojamas kūno sudėties rodiklis klinikinėje praktikoje, tačiau jis neatskiria riebalinės ir liesosios kūno masės, todėl nėra tinkamas raumenų masei vertinti. Kritinių būklių pacientams KMI ypač praranda diagnostinę vertę dėl edemos, skysčių perkrovos, greitų svorio svyravimų ir ūmaus katabolizmo. Tyrimai rodo, kad pacientai gali turėti normalų ar net padidėjusį KMI, tačiau kartu reikšmingai sumažėjusią skeleto raumenų masę (pvz., sarkopeninis nutukimas), kuri siejama su blogesnėmis klinikinėmis baigtimis. GLIM konsorciumo ir ESPEN ekspertų rekomendacijose pabrėžiama, kad KMI negali būti naudojamas kaip raumenų

masės vertinimo rodiklis, ypač esant ūminei ligai ar uždegimui, ir turi būti vertinamas tik kartu su kitais fenotipiniais kriterijais (75).

Antropometriniai matavimai tokie kaip blauzdos ar vidurinės žasto dalies apimtis, gali suteikti apytikslę informaciją apie raumenų masę ir yra įtraukti į GLIM diagnostinį algoritmą kaip alternatyva tais atvejais, kai technologiniai metodai neprieinami. Tačiau šių matavimų tikslumas labai priklauso nuo matavimo technikos, vertintojo patirties ir paciento būklės. ITS pacientams antropometrija dažnai yra nepatikima dėl edemos, tvarsčių, kateterių, kontraktūrų ir paciento imobilizacijos. Be to, šie metodai nėra pakankamai jautrūs trumpalaikiams raumenų masės pokyčiams, kurie yra būdingi pirmosiomis kritinės ligos dienomis (76).

Fizinė apžiūra vertinant raumenų sumažėjimą smilkinių, raktikaulių, pečių juostos, šlaunų ir blauzdų srityse, yra svarbi subjektyvi mitybos būklės dalis ir įtraukta į tokias priemones kaip subjektyvų bendrą įvertinimą (SGA). Tačiau fizinė apžiūra yra labai priklausoma nuo vertintojo patirties. R. Barazzoni ir bendraautoriai pabrėžia, kad fizinė apžiūra gali būti naudinga kokybiniam įvertinimui, tačiau ji negali pakeisti kiekybinių raumenų masės matavimų, ypač moksliniuose tyrimuose ar stebint raumenų masės pokyčius per tam tikrą laiką (75). Svarbu pabrėžti, kad klinikiniai raumenų masės vertinimo metodai ITS kontekste neleidžia atskirti raumenų masės nuo skysčių pertekliaus, yra nejautrūs ankstyviems ir greitiems raumenų nykimo pokyčiams, neatspindi raumenų funkcijos, kuri kritinės ligos metu gali blogėti anksčiau nei atsirasti struktūriniai pokyčiai. Dėl šių priežasčių šiuolaikinėse gairėse pabrėžiama, kad klinikinis įvertinimas turėtų būti laikomas papildomu, o ne pagrindiniu raumenų masės nustatymo metodu, ypač ITS pacientams. Kai tik įmanoma, jis turėtų būti derinamas su instrumentiniais metodais, tokiais kaip DEXA, KT, ultragarsas ar BIA (75,77).

2.2.2. Dvigubos energijos rentgeno absorbcijos metodas

Dvigubos energijos rentgeno absorbcijos metodas (DEXA) yra vienas plačiausiai naudojamų kūno sudėties vertinimo metodų, leidžiantis kiekybiškai įvertinti liesąją kūno masę, riebalinį audinį ir kaulinį mineralinį tankį. Metodas pagrįstas skirtinga audinių rentgeno spinduliuotės sugertimi, naudojant dvi skirtingas energijas, todėl galima gana tiksliai atskirti riebalinį ir neriebalinį audinį (78). DEXA plačiai taikomas sarkopenijos diagnostikai, ypač ambulatorinėse ir epidemiologinėse studijose. Privalumai apima palyginti nedidelę jonizuojančiosios spinduliuotės dozę, gerą pakartojamumą ir galimybę gauti segmentinius duomenis (pvz., galūnių liesąją masę), kurie

svarbūs raumenų masei vertinti (79,80). Vis dėlto DEXA turi ir reikšmingų apribojimų. Nors jis ir laikomas vienu tiksliausių kūno sudėties vertinimo metodų – yra jautrus hidratacijos būklei (skaičiuoja raumenų masę per vandens modelį), todėl skysčių balanso pokyčiai gali iškreipti liesosios masės įvertinimą, tiek ją padidindami, tiek sumažindami. Be to, DEXA neleidžia tiesiogiai įvertinti raumenų struktūros ar funkcijos ir neatskiria raumenų nuo kitų liesųjų audinių, tokių kaip organai ar jungiamasis audinys (81). Šie aspektai riboja metodo taikymą tokiomis aplinkybėmis, kai vyksta greiti metaboliniai ar skysčių pokyčiai.

2.2.3. Bioelektrinės varžos analizė

Bioelektrinės varžos analizė (BIA) yra netiesioginis kūno sudėties vertinimo metodas, pagrįstas skirtingu biologinių audinių elektrinės varžos pasiskirstymu. Remiantis gautais parametrais apskaičiuojama liesoji kūno masė, riebalinė masė ir kiti rodikliai, įskaitant fazės kampą, kuris laikomas ląstelių membranų vientisumo ir metabolinės būklės indikatoriumi. BIA privalumai – greitis, paprastumas ir neinvaziškumas, todėl metodas plačiai naudojamas klinikinėje praktikoje ir epidemiologiniuose tyimuose (82,83). Tačiau BIA rezultatų tikslumas labai priklauso nuo hidratacijos būklės, elektrolitų pusiausvyros ir taikomų prognozinų lygčių, kurios ne visada universalios skirtingoms populiacijoms (83,84). Dėl šių priežasčių BIA laikoma tinkamesne populiaciniams ir stebimiesiems tyrimams, o ne aukso standartu individualiam raumenų masės vertinimui, ypač situacijose, kai vyksta greiti skysčių poslinkiai (20,83).

Bioimpedanso spektroskopija (BIS) yra pažangesnė bioelektrinės varžos analizės forma, paremta daugiadažniu impedanso matavimu plačiame dažnių diapazone (nuo kelių kHz iki > 1000 kHz). Skirtingai nei tradicinė vienadažnė ar riboto dažnių skaičiaus BIA, BIS metodu galima modeliuoti atskirai ekstraląstelinio (ECW) ir intraląstelinio vandens (ICW) tūrius, taikant Cole–Cole arba Hanai modelius (82,85). Šis metodas leidžia reikšmingai sumažinti hidratacijos būklės įtaką liesosios kūno masės įvertinimui, nes raumenų masę apskaičiuojama remiantis intraląstelinio vandens komponentu, kuris laikomas labiau atspindinčiu metaboliniu požiūriu aktyvų audinį. Dėl šios priežasties BIS laikomas tikslesniu metodu kūno sudėčiai vertinti tų pacientų, kuriems būdingi skysčių pasiskirstymo sutrikimai (86). Tyrimai rodo, kad BIS leidžia patikimiau diferencijuoti tikrą raumenų masės sumažėjimą nuo pseudoatrofijos, susijusios su skysčių perkrova ar edema, lyginant su įprasta BIA. Ypač tai aktualu klinikinėse situacijose, kuriose vyksta greiti ir

reikšmingi skysčių balanso pokyčiai, pvz., ūminių ligų ar intensyviosios terapijos metu (87). Vis dėlto, nors BIS geriau nei BIA atskiria vandens komponentus, jis yra netiesioginis metodas, paremtas matematiniais modeliais, todėl jo tikslumas priklauso nuo naudojamų prielaidų ir validacijos konkrečiose populiacijose (84).

2.2.4. Kompiuterinė tomografija

Kompiuterinė tomografija (KT) yra laikoma vienu tiksliausių metodų, aukso standartu, raumenų masei ir kokybei vertinti, nes leidžia tiesiogiai vizualizuoti raumenų audinį ir įvertinti tiek skerspjūvio plotą, tiek raumenų tankį, kuris laikomas netiesioginiu raumenų riebalinės infiltracijos ir kokybės rodikliu (88). KT plačiai taikoma onkologijoje ir metabolinių ligų tyrimuose, kur raumenų skerspjūvio plotas L3 slankstelio lygyje naudojamas kaip viso kūno raumenų masės pakaitinis rodiklis. Tyrimai rodo stiprią koreliaciją tarp L3 lygio raumenų ploto ir viso kūno skeleto raumenų masės (89). Svarbus KT privalumas yra galimybė vertinti raumenų kokybę, matuojant Hounsfieldo vienetais išreikštą raumenų tankį. Mažesnis raumenų tankis siejamas su didesne riebaline infiltracija ir blogesnėmis klinikinėmis baigtimis (17). Tačiau metodo taikymą riboja jonizuojančiosios spinduliuotės poveikis, didesnės sąnaudos ir ribotas pakartotinių tyrimų prieinamumas, ypač ilgalaikio stebėjimo tikslu.

2.2.5. Raumenų ultragaras

Raumenų ultragarsinis tyrimas yra vis plačiau taikomas raumenų masės ir struktūros vertinimo metodas, leidžiantis neinvaziškai ir realiuoju laiku įvertinti raumenų storį, skerspjūvio plotą ir echogeniškumą (90,91). Skirtingai nuo DEXA ar KT, ultragarsas (UG) suteikia galimybę tiesiogiai stebėti raumenų struktūrinius pokyčius laikui bėgant. Raumenų storis ir skerspjūvio plotas, vertinami ultragarsu, koreliuoja su kitais raumenų masės matavimo metodais ir su raumenų jėga. Be to, raumenų echogeniškumo padidėjimas laikomas raumenų kokybės pablogėjimo ir riebalinės ar fibrozinės infiltracijos žymeniu (92). Metodas pasižymi dideliu prieinamumu ir saugumu, tačiau jo patikimumas priklauso nuo vertintojo patirties, standartizuotų matavimo protokolų laikymosi ir anatominių orientyrų tikslumo. Be to, skirtingų tyrimų rezultatų palyginamumą sunkina metodologinis heterogeniškumas (93). M. Tillquist ir bendraautoriai įrodė, kad laikantis protokolų, UG nebekelia matavimų variabilumo grėsmės (94).

2.2.6. Magnetinio rezonanso tomografija

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) yra vienas tiksliausių vaizdinimo metodų skeleto raumenų kiekybei (raumenų tūriui, skerspjūvio plotui) ir kokybei (riebalinei infiltracijai, struktūriniais pokyčiams) vertinti. MRT pranašumas – puikus minkštųjų audinių kontrastas ir jonizuojančiosios spinduliuotės nebuvimas, todėl teoriškai jis tinkamas kartotiniams vertinimams. Tačiau praktikoje rutininį MRT taikymą raumenų nykimui stebėti riboja kaštų, prieinamumo ir analizės sudėtingumo veiksniai (95).

MRT leidžia išmatuoti raumenų masę kaip tūrį (segmentuojant raumenų grupes ar visą kūną) arba kaip standartizuotą skerspjūvio plotą (pvz., pilvo ar šlaunies lygyje). Populiacijos kohortoje (n=335) parodoma, kad MRT pagrįsti raumenų masės rodikliai yra stipriai susiję su BIA įverčiais (ypač nenutukusiems pacientams), bet nutukusiems asmenims koreliacija silpnėja, todėl MRT naudinga tais atvejais, kai BIA paklaida didesnė (pvz., esant sarkopeniniam nutukimui).

Klinikinėje praktikoje MRT retai užsakomas vien raumenų nykimo diagnostikai; dažniau raumenų masė iš MRT vaizdų išgaunama kaip papildoma analizė moksliniuose tyrimuose arba didelėse kohortose, taip pat situacijose, kai svarbu įvertinti ne tik kiekį, bet ir raumenų kokybę. MRT išlieka brangus tyrimas, jis yra nemobilus, ilgiau užtrunkantis, jam atlikti reikia patyrusios komandos. Be to, šis tyrimas turi ribojančių veiksnių (metalo prietaisai, pacientų klaustrofobija) ir jis skirtas daugiau klinicinei diagnostikai, o ne raumenų nykimui nustatyti, ir ypač ITS pacientams.

2.2.7. Biopsija

Raumenų biopsija yra invazinis metodas, laikomas aukso standartu raumenų histologinei ir molekulinei analizei. Ji leidžia tiesiogiai įvertinti raumenų skaidulų tipų sudėtį, skerspjūvio plotą, miofibrilių struktūrą, uždegiminius, degeneracinius ir metabolinius pokyčius (96). Iš biopsijos medžiagos galima nustatyti specifinius raumenų nykimo mechanizmus, pavyzdžiui, miozino netekimą, mitochondrijų disfunkciją ar proteolizės aktyvaciją (39). Vis dėlto dėl invazyvumo, galimų komplikacijų ir riboto pakartotinio taikymo biopsija nėra tinkama klinicinei raumenų masės stebėsenai. Ji dažniausiai naudojama moksliniuose tyrimuose ar diferencinės diagnostikos tikslais (19,64).

2.3. Raumenų nykimo nustatymo metodai ITS pacientams

Kritine liga sergantiems pacientams raumenų masės pokyčiai vystosi greitai, tačiau jų objektyvus nustatymas ITS sąlygomis komplikuojamas dėl hemodinamikos nestabilumo, sedacijos, imobilizacijos, edemų ir ryškių skysčių poslinkių. Klinikiniu požiūriu svarbu atskirti metodus, kurie yra realistiškai pritaikomi prie paciento lovos, nuo metodų, kurie yra tikslūs mokslinio tyrimo sąlygomis, bet ITS praktikoje dažnai nepritaikomi arba netinka būklės kitimui stebėti (75).

Raumenų ultragarsas yra vienas praktiškiausių metodų ITS, nes jį galima atlikti nepervežiant paciento, kartotinau ir jis leidžia įvertinti lokalius struktūrinius pokyčius. Literatūroje pabrėžiama, kad UG gali aptikti ankstyvą raumenų nykimą ir yra tinkamas dinamikai stebėti, ypač pirmąją savaitę ITS (97). Pagrindiniai ribojimai: vertintojų matavimų variabilumas, standartizacijos poreikis (matavimo taškai, padėtis, raumenų kompresija davikliu), taip pat tai, kad dažniausiai vertinamas ne viso kūno, o pasirinkto raumens ar kelių raumenų pokytis (13).

BIA patraukli dėl paprastumo ir greičio, tačiau ITS pacientams jos interpretaciją stipriai riboja tai, kad metodas remiasi kūno laidumo savybėmis, kurios tiesiogiai priklauso nuo hidratacijos būklės ir skysčių persiskirstymo. Kritinės būklės atveju (edemos, kapiliarų pralaidumo padidėjimas, skysčių susilaikymas, vazopresoriai) BIA išvestiniai rodikliai gali labiau atspindėti skysčių būklę, o ne struktūrinę raumenų masę (98). Todėl ITS pacientui bioimpedanso matavimai dažniau vertinami kaip papildoma informacija, bet ne kaip raumenų nykimo matas, ypač kai reikalinga tiksli informacija apie raumenų masės kaitą.

Raumenų masės vertinimas KT metodu laikomas labai informatyviu, nes leidžia kiekybiškai įvertinti skerspjūvio plotą ir raumenų kokybę. ITS pacientams KT, kaip raumenų masės įvertinimo metodas, dažnai yra papildomas: tyrimas atliekamas dėl klinikinių indikacijų, o kūno sudėtis įvertinama papildomai. Tyrimai rodo, kad mažas skeleto raumenų plotas KT gali būti susijęs su blogesnėmis baigtimis (99,100). Tačiau metodą riboja spinduliuotė, logistikos kaštai, paciento transportavimo rizika ir tai, kad KT paprastai nėra atliekama vien tik raumenų masei vertinti.

Biopsija leidžia geriausiai įvertinti raumens nykimą: miofibrilių sudėtį, miozino netekimą, uždegiminius ir metabolinius pokyčius, todėl yra labai vertinga moksliniams tyrimams ir diferencinei diagnostikai. N. Cacciani ir bendraautorų tyrimas parodė ryškius struktūrinius ir funkcinis pokyčius per pirmąsias gydymo ITS savaites (39). Vis dėlto dėl invazyvumo, komplikacijų

rizikos ir riboto kartotinio taikymo biopsija nėra tinkama rutinei raumenų masės stebėsenai ITS.

DEXA atlikimą ITS pacientams riboja praktiniai aspektai: paciento transportavimas ir būklė, tyrimo nepatogumas kartotiniam vertinimui, be to, ryškūs skysčių poslinkiai ITS pacientams gali sunkinti liesosios masės interpretaciją. Dėl to raumenų vertinimo metodų hierarchijoje DEXA dažniau figūruoja kaip klinikinių tyrimų metodas už ITS ribų, o prie lovos praktikoje dažniau pasirenkami UG ir BIA (101).

2.3.1. Raumenų ultragarsas

Vienas perspektyviausių prie lovos taikomų metodų yra raumenų ultragarsas, leidžiantis vertinti ne tik raumens storį, skerspjūvio plotą, bet ir echogeniškumą, kas gali atspindėti struktūrinius pokyčius, susijusius su edema, riebaline infiltracija ar miofibrilių pažeidimu (74,91,102,103)

Apžvelgus literatūroje aprašytus tyrimus paaiškėjo, kad kritinių būklių pacientams dažniausiai vertinamas šlaunies keturgalvio raumens kompleksas, ypač tiesusis ir tarpinis platusis šlaunies raumenys, matuojant jų storį bei tiesiojo šlaunies raumens skerspjūvio plotą (CSA) (2,20,104). Kiti praktikoje matuojami raumenys ar jų deriniai – šlaunies keturgalvio raumens storis, taip pat tiesusis pilvo raumuo (97,105). Dalyje darbų vertinamas ir ITS pacientų diafragmos storis, kvėpavimo raumenų būklė, ITS išgyvenamumo, DPV baigčių prognozė (106).

Svarbus UG privalumas – galimybė fiksuoti raumenų pokyčius trumpais intervalais (pvz., kas 2–3 dienas) ir matyti dinamiką per pirmąsias kritinės būklės dienas, kai raumenų nykimas yra intensyviausias (1,2,20,106). Z. Puthucherry ir bendraautorių atliktame perspektyviajame tyrime nustatyta, kad tiesiojo šlaunies raumens CSA per pirmąsias 7–10 dienų reikšmingai mažėja, o raumenų nykimas susijęs su ligos sunkumu (ypač pažeistų organų skaičiumi) (1). Vėlesni darbai patvirtino, kad UG galima nustatyti reikšmingą keturgalvio raumens storio ir/ar CSA sumažėjimą jau per pirmąją savaitę bei tolesnę raumens nykimo dinamiką (20,91,104,106).

UG metodas yra patrauklus, tačiau jo patikimumas priklauso nuo atlikimo protokolo ir operatoriaus. Tyrimai rodo, kad matavimų patikimumas tiek atliekant pakartotinius to paties vertintojo matavimus, tiek tarp skirtingų vertintojų gali būti geras, kai laikomasi aiškių anatominių orientyrų ir vienodų techninių nustatymų. Pavyzdžiui, keturgalvio raumens storio matavimuose aprašyti pakankamai geri intraklasės koreliacijos koeficientai (ICC) rodiškai tiek to paties, tiek skirtingų vertintojų, o raumens storio mažėjimas per pirmą

savaitę siekė ~16 % (104). Metodo validumo klausimas dažnai sprendžiamas lyginant UG su KT kaip aukso standarto metodu. Perspektyvusis daugiacentris VALIDUM tyrimas parodė, kad UG matuotas šlaunies keturgalvio raumens storis koreliuoja su KT išmatuotais raumenų rodikliais, tačiau tuo pačiu išryškino vieną esminių metodinių problemų – UG daviklio prispaudimo jėgą, kuri gali dirbtinai sumažinti matuojamą storį ir pabloginti raumens nykimo dinamikos stebėjimą (102). Kitas darbas parodė, kad UG matuoti šlaunies keturgalvio storis ir tiesiojo šlaunies raumens skerspjūvio plotas vidutiniškai koreliuoja su atliekant KT išmatuota ties L3 raumenų mase ir gali padėti identifikuoti mažą raumenų masę jau guldant pacientą į ITS (AUC iki 0,84) (103). Šie duomenys rodo, kad UG gali būti kliniškai naudingas atrankai ir stebėsenai, tačiau protokolų harmonizacija (orientyrai, matavimo taškas, kompresija davikliu, paciento padėtis) išlieka labai svarbi (91,104). Metodologinius iššūkius apibendrina perspektyvusis tyrimas, kur pabrėžiama, kad tyrimams naudojami nevienodi orientyrai, skirtingi raumenys, nevienodas daviklio spaudimas ir ne visada detalai tai aprašoma, todėl tyrimų rezultatų palyginamumas išlieka ribotas (91).

Vien raumenų storio ar skerspjūvio ploto matavimas neatskleidžia raumenų kokybės blogėjimo. UG leidžia vertinti echogeniškumą, kuris siejamas su raumenų kokybės prastėjimu (pvz., skysčių infiltracija, struktūrinė destrukcija, edema). S. Parry ir bendraautoriai parodė, kad per 10 ITS praleistų dienų padidėjo raumens echogeniškumas, o tarpinio plačiojo šlaunies raumens storis ir echogeniškumas turėjo stiprias sąsajas su funkcija ir jėga pabudus bei išrašant iš ITS, kas leidžia manyti, kad raumenų kokybės parametrai gali papildyti kiekybinius matavimus (2). Naujesnėje daugiacentrėje analizėje echogeniškumo intensyvumo pokyčiai buvo naudojami raumenų kokybei stebėti tiek ITS, tiek vėliau skyriuje, pabrėžiant, kad raumenų nykimas tęsiasi ir po iškėlimo iš ITS (74). Visgi praktikoje echogeniškumo interpretaciją gali sunkinti techniniai UG veiksniai, todėl šio rodiklio standartizacija turi būti dar griežtesnė nei storio ar skerspjūvio ploto (2,74,91).

Dalis tyrimų rodo, kad UG atlikti raumenų matavimai gali būti susiję su prognoze. P. Formenti ir bendraautorių atliktoje perspektyviojoje studijoje tiesiojo šlaunies raumens skerspjūvio plotas, išmatuotas per 48 val. nuo priėmimo į ITS, buvo nepriklausomas 28 dienų mirštamumo prediktorius, o BIA rodikliai prognostinėje analizėje buvo silpnesni (106). Kitame stebimajame tyrime didesnis keturgalvio raumens storio sumažėjimas per pirmą savaitę buvo susijęs su blogesnėmis klinikinėmis baigtimis: ilgesnės DPV rizika ir blogesniu išgyvenamumu (97). ITS pacientams, sergantiems ŪIFN, per 5 dienas fiksuotas ~15 % keturgalvio raumens storio sumažėjimas,

o didesnis raumenų praradimas siejosi su blogesne išrašymo namo tikimybe (107). Taip pat publikacijos, lyginančios UG su BIA, nuosekliai parodo, kad UG jautriai fiksuoja raumenų nykimo dinamiką, o BIA rodikliai kritinės būklės atveju gali būti veikiami skysčių poslinkių (2,106). N. Nakanishi ir bendraautorų duomenimis, UG buvo fiksuojamas progresuojantis raumenų nykimas iki ~22 % 10-ą parą ir šie pokyčiai nekoreliavo su skysčių balansu, o BIA pokyčius skysčių balansas veikė reikšmingai (20). Panašiai P. Formenti ir bendra autoriai nustatė, kad BIVA (bioelektrinės varžos vektorinė analizė, kai bioimpedanso matavimų metu gauti varžos (R) ir reaktyvumo (Xc) rodikliai vertinami kaip vektorius, leidžiantis įvertinti organizmo hidrataciją ir ląstelių masės būklę nepriklausomai nuo kūno sudėties prognozinį lygčių) parametrai mažėjo per savaitę ir buvo naudingi hidratacijos būklei apibrėžti, tačiau nekoreliavo su raumenų UG rodikliais (tiesiojo raumens CSA, diafragmos storis), kas sustiprina išvadą, jog raumenų UG ir BIA rodikliai atspindi skirtingus fiziologinius reiškinius (106).

Pagrindiniai UG privalumai: tyrimas yra neinvazyvus, lengvai pakartojamas ir pritaikomas prie paciento lovos, leidžia stebėti trumpalaikius pokyčius, nereikalauja paciento sąmoningumo ar aktyvaus dalyvavimo, gali papildyti ICUAW diagnostiką ankstyvoje fazėje, kai vertinimas MRC balais dar neįmanomas (2,91,104).

UG ribojimai ir trikdžiai: 1) operatoriaus matavimo rezultatų priklausomybė nuo tyrėjo patirties ir mokymosi kreivė; 2) anatominių orientyrų ir paciento padėties standartizacijos stoka; 3) daviklio prispaudimo jėga; 4) poodinio audinio storis ir nutukimas; 5) lokali edema, tvarsčiai, drenai, žaizdos; 6) echogeniškumo rodiklių jautrumas aparatūros nustatymams ir standartizacijos poreikis (2,74,91,102,104). Dėl šių priežasčių literatūroje nuolat akcentuojama būtinybė detaliai aprašyti atlikimo metodiką ir siekti tarptautinio sutarimo dėl matavimo vietų, daviklio spaudimo jėgos, raumenų parinkimo, kad UG taptų visaverčiu, plačiai palyginamu metodu (15,91).

2.3.2. Bioelektrinės varžos analizė

ITS pacientams BIA yra praktiškas, prie lovos lengvai atliekamas tyrimas, kurio didžiausia reikšmė vertinant raumenų būklę – ankstyvas rizikos nustatymas (ypač per FK/FFM) ir bendros fiziologinės būklės bei hidratacijos dinamikos stebėseną (14,18,108). Tačiau gydymo ITS laikotarpiu BIA naudojimą raumenų vertinimui riboja skysčių poslinkiai ir edemos, dėl ko absoliučios raumenų masės reikšmės pagal lygtis gali nesutapti su

nustatytomis KT metodu ir būti sunkiai interpretuojama jų dinamika. Todėl literatūros šaltiniuose vyrauja nuomonė, kad BIA reikia taikyti kompleksiskai – derinti su kitais metodais (UG/KT) ir klinikiniais duomenimis (14,109). Toliau pateiksime BIA privalumus ir trūkumus, susijusius su paciento gydymu ITS.

BIA privalumai:

1. BIA yra portatyvus metodas, tinkamas dažniems pakartotiniams matavimams, todėl teoriškai tinka rodiklio dinamikai (pvz., kūno sudėties pokyčiams) stebėti be ligonio transportavimo ar apšvitos (110,111).
2. Skirtingai nuo lygtimis skaičiuojamos raumenų masės, FK yra tiesiogiai išmatuojamas iš varžos ir reaktyvumo santykio, todėl literatūroje dažnai interpretuojamas kaip ląstelių integralumo ir bendros paciento būklės, įskaitant mitybos riziką, atspindys.
3. BIA gali būti ypač naudinga kaip ankstyvas rizikos vertinimo įrankis, net jei struktūrinio raumenų nykimo dinamika vėliau išlieka problemiška dėl skysčių poslinkų. Tarptautinis perspektyvusis stebimasis tyrimas („Phase Angle Project“) parodė, kad mažesnė neriebalinė masė ir su ja susiję BIA rodikliai priėmimo į ITS metu siejasi su blogesnėmis klinikinėmis baigtimis (28 dienų mirštamumu) (18).

BIA trūkumai:

1. ITS pacientams būdingi staigūs ECW/ICW pokyčiai, infuzinė terapija, edemos, skysčių persiskirstymas į trečiąjį tarpą, inkstų funkcijos svyravimai. Dėl to BIA rodikliai gali kisti dėl vandens, o ne dėl tikro struktūrinio raumenų pokyčio (22,110). Tai vienas pagrindinių argumentų, kodėl ITS pacientams dažniau rekomenduojama naudoti pradinį BIA parametrus (FK, impedanso vektorius, ECW/TBW ir pan.) ir atsargiai interpretuoti absoliučią SMM/FFM (14,112).
2. W. Looijaard su bendraautorais parodė, kad nors BIA ir KT išvestinė raumenų masė koreliuoja, absoliučios reikšmės tarp metodų gali ryškiai nesutapti, tačiau BIA gali pakankamai gerai identifikuoti mažos raumenų masės populiaciją, kuri nustatoma KT (14). Panašiai D. Kim su bendraautorais, tyrę chirurginius ITS pacientus, gavo gerą koreliaciją tarp KT ir BIA raumenų masės įverčių, tačiau BIA metodu gautos SMM reikšmės buvo nuolat didesnės; koreliacija buvo geresnė vyrams ir blogesnė edemos grupių tiriamiesiems (109).

3. J. Yao su bendraautorais parodė ryšius tarp tam tikrų BIA parametrų ir ligos sunkumo bei mirštamumo; vis dėlto tokie rezultatai dažnai atspindi kompleksinę būklę (edemą, perfuziją, uždegimą), o ne izoliuotą raumenų masę (112). Y. Lee ir kt. taip pat pademonstravo, kad BIA reikšmės gali veikti kaip ligos sunkumo žymenys (113).

Bioimpedanso spektroskopija (BIS) yra BIA metodų šeimos dalis, matuojanti varžą per didesnę dažnių spektrą, todėl teoriškai tiksliau atskiria ECW ir ICW komponentus ir gali būti patrauklesnė esant ryšiam skysčių persiskirstymui. Retrospektyviojoje analizėje, kur vertinta BIS kritinės būklės pacientams, akcentuojama šio metodo klinikinė reikšmė ir ryšiai su funkciniais rodikliais, taip pat minima BIS taikymo logika skysčių balansui vertinti (110). Vis dėlto net ir BIS kontekste išlieka esminė problema: kūno vandens persiskirstymas ITS pacientams yra toks ryškus, kad struktūrinio raumenų nykimo nustatyti vien iš impedanso signalo dažnai nepavyksta be papildomų metodų ar labai griežtų prielaidų (14,109).

Apibendrinant, ITS pacientams BIA labiau tiktų įvertinti per pirmąsias 24–72 val. Jei BIA atliekama anksti, galima gauti bazinį tašką (ypač FK/FFM) ir identifikuoti pacientus, kuriems tikėtina mažesnė raumenų masė gali lemti blogesnes klinikoje baigtis (18,98). Tačiau, net ir pirmomis paromis skysčių terapija gali būti intensyvi, todėl FK interpretacija turi būti siejama su skysčių balansu, edemomis ir klinika (22). BIA, ypač BIVA, BIS, gali būti prasminga sekant skysčių perkrovą, deresuscitaciją, o raumenų masės pokyčių dinamiką geriau interpretuoti kartu su kitais metodais (UG/KT) arba bent jau įvertinus hidraciją (108). BIVA galėtų būti teoriškai patrauklus metodas ITS pacientams, nes mažiau priklauso nuo kūno sudėties prielaidų ir gali geriau atspindėti hidratacijos bei ląstelinės masės santykį. Tačiau kritiškai sergančių pacientų populiacijoje šio metodo interpretacija ir klinikinis pritaikymas kol kas nėra pakankamai standartizuoti, todėl jo pranašumas prieš įprastinę BIA/BIS išlieka diskutuotinas.

2.3.3. Kompiuterinė tomografija

Tyrimai rodo, kad net 60–70 % kritine liga sergančių pacientų jau atvykimo metu turi sumažėjusią raumenų masę, nustatomą KT tyrimuose. Be to, raumenų kokybės rodikliai, pavyzdžiui, mažesnis raumenų tankis, nepriklausomai susiję su didesniu 6 mėn. mirštamumu tų pacientų, kuriems taikoma DPV. Šie duomenys rodo, kad KT leidžia vertinti ne tik sarkopeniją, bet ir funkciškai reikšmingus raumenų pokyčius, turinčius prognostinę vertę kritinės ligos metu (99).

Nepaisant didelio tikslumo, KT naudojimas ITS pacientų raumenų masės stebėsenai yra ribotas dėl kelių priežasčių. KT tyrimas susijęs su jonizuojančiosios spinduliuotės ekspozicija, todėl dažniausiai apsiribojama retrospektyvia KT duomenų analize pacientams, kuriems tyrimas buvo atliktas dėl kitų klinikinių indikacijų (15). Šiam tyrimui pacientą reikia transportuoti iš ITS, o tai esant kritinei būklei gali būti rizikinga ir logistiškai sudėtinga (103). KT nėra tinkama metodika dažnam kartotiniam raumenų nykimo vertinimui, ypač ITS pacientams, todėl jos taikymas šiuo tikslu yra ribotas (16). Dėl šių priežasčių KT dažniausiai naudojama kaip antrinis metodas – raumenų analizė atliekama papildomai, naudojant jau atliktus diagnostinius tyrimus, o ne planuojama specialiai kūno sudėčiai vertinti. Todėl klinikinėje ITS praktikoje KT dažniausiai naudojama kaip etaloninis ar mokslinių tyrimų metodas, o kasdienei raumenų būklės dinamikos stebėsenai vis dažniau pasirenkamos technologijos prie paciento lovos, tokios kaip UG ar BIA (114).

2.4. Veiksniai, darantys įtaką ITS pacientų raumenų nykimo nustatymo metodams

Kritine liga sergančių pacientų raumenų masės vertinimas ITS iš esmės skiriasi nuo analogiškų matavimų stabiliose klinikinėse ar ambulatorinėse populiacijose. ITS sąlygomis organizmas yra nestabilios metabolinės būklės, kuriai būdingi ryškūs skysčių pasiskirstymo, uždegimo, hormoninės reguliacijos ir mikrocirkuliacijos pokyčiai. Dėl to dalis veiksnių daro įtaką ne tik pačiam raumenų nykimo procesui, bet ir naudojamų vertinimo metodų tikslumui bei interpretacijai. Literatūroje siūloma aiškiai atskirti biologinius veiksnius, lemiančius tikrą struktūrinį raumenų pokytį, nuo metodologinių veiksnių, galinčių iškraipyti matavimo rezultatus (52,61).

Vienas svarbiausių metodologinių trikdžių yra pakitęs organizmo skysčių pasiskirstymas. Kritinės ligos metu dėl kapiliarų pralaidumo padidėjimo, sisteminio uždegimo ir infuzinės terapijos didėja ekstraląstelinio vandens kiekis, vystosi intersticinė edema. Šie pokyčiai ypač reikšmingai veikia BIA rezultatus, nes metodas remiasi elektrinės varžos modeliais, kurių prielaida – pastovus liesosios kūno masės hidratacijos santykis (15,82). ITS pacientams šis santykis dažnai yra sutrikęs, todėl BIA gali pervertinti liesąją masę arba atspindėti skysčių perteklių, o ne realius raumenų struktūros pokyčius.

Ultragarsu atlikti matavimai laikomi mažiau priklausomais nuo hidratacijos, nes vertinamas tiesioginis raumens storis. Tačiau intersticinė edema gali padidinti matuojamo audinio storį ir sudaryti klaidingą raumenų

išsaugojimo įspūdį, ypač ankstyvoje kritinės ligos fazėje (94). Taigi net struktūriniai metodai nėra visiškai atsparūs skysčių pokyčiams. Raumenų vertinimas UG pasižymi geru pakartojamumu, tačiau jo tikslumą gali veikti metodikos standartizacijos stoka. Daviklio spaudimas, matavimo kampas, paciento padėtis ir anatominių orientyrų parinkimas gali lemti reikšmingus skirtumus tarp tyrimų (2). Per stiprus spaudimas davikliu gali mechaniškai suspausti minkštuosius audinius ir sumažinti išmatuotą raumens storį, o skirtingas fascijų identifikavimas gali lemti matavimo ribų netikslumus. Vis dėlto, taikant standartizuotus protokolus, intraklasės koreliacijos koeficientas daugelyje tyrimų išlieka aukštas, todėl UG laikomas patikimu dinamikos stebėsenos metodu ITS sąlygomis (104,115).

Kompiuterinė tomografija (KT), vienas tiksliausių kūno sudėties vertinimo metodų, leidžia tiesiogiai apskaičiuoti raumenų skerspjūvio plotą ir audinio tankį, nepriklausomai nuo hidratacijos būklės (88). Tačiau ITS sąlygomis KT naudojimą riboja praktiniai aspektai: tyrimas atliekamas ne raumenų būklei vertinti, o diagnostiniais tikslais, todėl analizuojami atsitiktiniai vaizdai, dažniausiai viename anatominiam lygyje. Dėl to atsiranda atrankos šališkumas, nes vienkartinis skerspjūvis ne visada atspindi viso kūno raumenų dinamiką (116). Be to, KT netinka dažnai kartojamai stebėsenai dėl radiacijos ir logistinių apribojimų.

ITS pacientų organizmas pasižymi greitai kintančia homeostaze. Ankstyvoje kritinės ligos fazėje vyrauja hiperkatabolizmas, atsparumas insulinui, mitochondrijų disfunkcija ir intensyvus baltymų skilimas, todėl kūno sudėties nustatymo metodai, validuoti stabiliose populiacijose, gali netiksliai atspindėti realius pokyčius (24,52). Tai paaiškina, kodėl skirtingais metodais tuo pačiu laikotarpiu gauti rezultatai gali būti nevienodi. Svarbu pabrėžti, kad dalis klinikinių veiksnių daro įtaką raumenų masei, tačiau nėra tiesioginiai matavimo paklaidų šaltiniai. Sisteminis uždegimas, imobilizacija, DPV, sedacija, nepakankamas baltymų tiekimas ar hormoniniai pokyčiai skatina tikrą raumenų atrofiją ir funkcinį silpnumą, bet savaime neiškraipo matavimo technologijos veikimo principo (61,117).

Taigi ITS aplinkoje raumenų vertinimo metodai veikia fiziologiškai ekstremaliomis sąlygomis, kuriomis išryškėja jų teorinės prielaidos ir ribotumai. BIA jautriausiai reaguoja į skysčių pokyčius, UG – į techninį atlikimą ir audinių suspaudimą, o KT pasižymi dideliu tikslumu, tačiau ribotu pritaikomumu dinamikos stebėsenai. Dėl šių priežasčių raumenų būklės vertinimas ITS pacientams turėtų būti interpretuojamas integruojant kelis metodus ir klinikinį kontekstą, o ne remiantis vienu matavimo būdu.

2.5. Raumenų funkciją tiriantys metodai

Raumenų funkcijos vertinimas klinikinėje praktikoje tradiciškai remiasi funkciniais, o ne struktūriniais metodais. Skirtingai nei vaizdiniai ar kūno sudėties tyrimai, šie metodai leidžia įvertinti realią paciento funkcinę būklę – gebėjimą generuoti jėgą, išlaikyti ištvermę ir atlikti kasdienės veiklos judesius. Dažniausiai naudojami metodai yra Medicininių tyrimų tarybos (angl. *Medical Research Council* – MRC) skalė, fizinio pajėgumo testai (pvz., 6 minučių ėjimo testas) ir funkcinės mobilumo skalės. Tačiau jų pritaikomumas kritinių būklių pacientams yra ribotas.

MRC raumenų jėgos skalė yra plačiausiai naudojamas klinikinis metodas ICUAW diagnostikai. Ji vertina šešias abiejų kūno pusių raumenų grupes (peties abduktorius, alkūnės fleksorius, riešo tiesėjus, klubo fleksorius, kelio tiesėjus ir čiurnos dorsifleksorius), kiekvienai skiriant balą nuo 0 iki 5; maksimali suma – 60 balų. ICUAW diagnozė dažniausiai nustatoma, kai MRC suma < 48 balai (36,42,53). MRC metodas nereikalauja specialios įrangos, jis yra validuotas kritinių būklių pacientams, leidžia nustatyti difuzinį simetrišką silpnumą – būdingą ICUAW požymį (9,64). Tyrimai parodė, kad sumažėję MRC balai siejasi su ilgesne DPV trukme, ilgesniu gydymu ITS bei didesniu mirštamumu (52,118). Tačiau, nepaisant paprastumo, MRC skalė turi esminį trūkumą – būtina, kad pacientas bendradarbiautų. Vertinimas galimas tik nesant gilių sedacijos, delyro ar neurologinių pažeidimų, gebant suprasti komandas (9,64). Todėl ankstyvojoje kritinės ligos fazėje šis metodas dažniausiai nepritaikomas, o tai riboja jo naudojimą raumenų nykimo dinamikai stebėti. Be to, MRC vertinimas pasižymi tam tikru subjektyvumu ir variabilumu tarp tyrėjų (64). Svarbiausia – MRC vertina funkciją, bet neleidžia atskirti, ar silpnumas susijęs su raumenų masės netekimu, nervų pažeidimu ar metaboliniais veiksniais.

Šešių minučių ėjimo testas (6MWT) yra standartizuotas metodas, naudojamas fizinei ištvermei ir funkcinėms galimybėms vertinti įvairiose klinikinėse populiacijose. Testas atspindi integruotą kelių sistemų veiklą – raumenų, širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo bei nervų sistemos funkciją (119). Po kritinės ligos 6MWT dažnai naudojamas reabilitacijos laikotarpiu ir yra susijęs su ilgalaikę gyvenimo kokybę bei funkcinio atsistatymo prognoze (55). ITS pacientams šis metodas praktiškai nepritaikomas, nes reikalinga vertikali padėtis ir savarankiškas mobilumas, daugumai pacientų testavimo metu vis dar taikoma DPV ir/ar jų hemodinamika yra nestabili, testu vertinamas bendras fizinis pajėgumas, o ne izoliuota raumenų funkcija

(55,119). Todėl 6MWT labiau atspindi būklę po gydymo ITS, o ne raumenų funkcijos pokyčius ūminėje ligos fazėje.

Pagrindinis raumenų funkciją tiriančių metodų trūkumas yra tas, kad kritinės ligos metu raumenų masės nykimas prasideda per pirmąsias 24–48 valandas, o funkciniai metodai gali būti taikomi tik po kelių dienų ar net savaitių, kai pacientas tampa sąmoningas ir mobilus (52,91). Todėl funkciniai metodai neleidžia anksti nustatyti raumenų nykimo ir atskirti patofiziologinių mechanizmų, taigi yra netinkami raumenų funkcijos dinamikos stebėsenai ITS aplinkoje. Dėl šių priežasčių šiuolaikinėje literatūroje pabrėžiamas poreikis derinti funkcinį įvertinimą su objektyviais struktūriniais metodais (UG, KT, BIA), kurie gali būti taikomi nepriklausomai nuo paciento sąmonės būklės (64,91).

2.5.1. Dinamometrija

Rankos paspaudimo jėgos matavimas dinamometru yra paprastas, greitas ir prie lovos lengvai pritaikomas metodas, leidžiantis kiekybiškai įvertinti bendrą periferinių raumenų jėgą ir funkcinę paciento būklę. ITS kontekste šis metodas dažniausiai naudojamas kaip klinikinis ITS įgyto silpnumo nustatymo pakaitalas, ypač tada, kai siekiama turėti trumpą, standartizuojamą ir pakartojamą jėgos rodiklį, o išsamus raumenų jėgos vertinimas pagal MRC skalę (12 raumenų grupių) yra per ilgas ar nepraktiškas (118).

Svarbiausia dinamometrijos atlikimą ribojanti sąlyga – paciento gebėjimas bendradarbiauti. Metodui reikalingas pakankamas budrumas, dėmesio koncentracija ir komandų vykdymas, taip pat galimybė atlikti maksimalų valingą paspaudimą. N. Ali ir bendraautorių perspektyviajame daugiacentriame tyrime pabrėžiama, kad testai (įskaitant MRC ir sugriebimo jėgą) visavertiškai įmanomi tik pacientui pabudus ir gebant kryptingai atlikti užduotis; būtent todėl dalis ligonių (pvz., giliai seduojami, delyro būsenos ar turintys neurologinį deficitą) ankstyvuojų ligos periodu netinka funkciniam testavimui (118). Papildomos praktinės kliūtys: endotrachėjinis vamzdelis ar tracheostoma (ne tiesiogiai, bet per komfortą ir bendradarbiavimą), rankų trauma ar kontraktūros, ryški edema, skausmas, kateterių lokalizacija, taip pat greitas nuovargis. Klinikoje tai lemia, kad dinamometrija ITS dažnai tampa vėlyvesnio laiko taško matavimu – realiai atliekama, kai pacientas jau yra stabilizuotos būklės ir iš dalies reabilituotas. Dinamometrijos vertė ITS populiacijoje grindžiama tuo, kad paspaudimo jėga koreliuoja su bendru silpnumu ir gali padėti atpažinti ICUAW. N. Ali ir kt. duomenimis, pacientų po gydymo ITS turinčių raumenų silpnumą (apibrėžtą kaip vidutinis MRC < 4), rankos paspaudimo jėga buvo reikšmingai mažesnė; be to, paspaudimo

jėga turėjo gerą diagnostinę gebą identifikuoti ICUAW, rekomenduojant lyčiai specifines ribas (< 11 kg vyrams ir < 7 kg moterims), ir pasižymėjo pakankamu jautrumu ir specifiškumu. Svarbu ir tai, kad paspaudimo jėga nėra tik diagnostinis skaičius – ji susijusi su klinikinėmis baigtimis. Minėtame tyrime ICUAW buvo nepriklausomai susijusi su didesniu mirštamumu ligoninėje (118). Naujesni darbai taip pat rodo dinamometrijos diagnostinį potencialą ICUAW kontekste, ypač jei derinama su kitais funkciniais rodikliais (pvz., diafragmos UG), nors praktinis pritaikomumas vis tiek priklauso nuo paciento budrumo ir komandinio bendradarbiavimo (120).

2.6. COVID-19 ligonių raumenų silpnumas

Nuo pandemijos pradžios tapo aišku, kad COVID-19 nėra vien izoliuota kvėpavimo takų infekcija, bet sisteminė liga, veikianti metabolinius, imuninius ir neuromuskulinius procesus. Sunki ligos eiga pasižymi hiperuždegimine reakcija, citokinų aktyvacija, endotelio disfunkcija ir hiperkataboline būseną, kuri sudaro prielaidas greitam skeleto raumenų nykimui (121,122). Kritinės būklės COVID-19 pacientai dažnai patiria ilgalaikę hipoksiją, metabolinį stresą ir ryškų baltymų skilimo dominavimą, kuris skatina raumenų masės mažėjimą jau pirmosiomis gydymo dienomis (123). Pandemijos metu ITS patyrė precedento neturintį krūvį, o pacientai dažnai buvo gydomi ilgiau, su gilesne sedacija ir ilgesne DPV nei įprastai gydomi ARDS pacientai, kas savaime yra stiprūs ICUAW rizikos veiksniai (124). Šios aplinkybės sukūrė klinikinę situaciją, kur COVID-19 galėjo veikti tiek kaip specifinis, tiek kaip sustiprinantis biologinis veiksnys jau žinomiems kritinės ligos patologiniams mechanizms.

Keli tyrimai parodė, kad COVID-19 ITS pacientams ICUAW pasireiškia labai dažnai. Retrospektyvaus stebimojo tyrimo duomenimis, daugiau nei pusei pacientų, kuriems taikyta invazinė DPV, nustatyti klinikiniai ar elektrofiziologiniai silpnumo požymiai (125). COVID-19 pacientams būdingas difuzinis simetriškas silpnumas, panašus į klasikinę kritinės ligos miopatiją, tačiau neretai lydimas ryškesnio nuovargio ir lėtesnio atsigavimo (126). Po išrašymo iš ITS reabilituojami pacientai išlieka reikšmingai funkciškai apriboti – sumažėja jų mobilumas, savarankiškumas ir fizinis pajėgumas (127). Šie radiniai patvirtina, kad raumenų pažeidimas yra viena svarbiausių PICS dedamųjų COVID-19 kontekste.

Ultragarisiai COVID-19 pacientų tyrimai parodė, kad ARDS atveju periferiniai raumenys greitai atrofuojasi jau pirmąjį gydymo savaitę. M. Umbrello ir bendra autoriai nustatė reikšmingą tiesiojo šlaunies raumens (*m. rectus femoris*) skerspjūvio sumažėjimą bei raumenų echogeniškumo

didėjimą, rodantį struktūros irimą ir edemą (51). Panašius rezultatus pateikė ir kiti tyrėjai, aprašę tiek periferinių, tiek kvėpavimo raumenų (įskaitant diafragmą) nykimą gydymo ITS metu (128). Tačiau svarbus klausimas – ar šie pokyčiai skiriasi nuo ne COVID-19 sukeltos kritinės ligos. Palyginamieji tyrimai parodė, kad raumenų nykimo tempas iš esmės panašus į būdingą kitų etiologijų ARDS, o pagrindiniai lemiantys veiksniai išlieka DPV trukmė, imobilizacija ir sisteminis uždegimas (129).

Nors dauguma klinikinių duomenų rodo bendrus kritinės ligos mechanizmus, pavieniai histopatologiniai tyrimai leido iškelti prielaidą apie specifinį SARS-CoV-2 poveikį raumeniniam audiniui. COVID-19 pacientų raumenų biopsinėje medžiagoje rasti ir aprašyti mitochondrijų pažeidimai, autofagijos aktyvacija ir viruso antigenų aptikimas miocituose paskatino svarstyti apie tiesioginį viruso dalyvavimą miopatijos patogenezėje (130). Šie radiniai rodo, kad COVID-19 gali veikti kaip papildomas pažeidžiantis veiksnys, tačiau klinikinėje praktikoje šis mechanizmas tikriausiai nėra dominuojantis ir negali paaiškinti visų funkcinių sutrikimų. Funkciniai tyrimai po COVID-19 gydymo ITS atskleidė reikšmingą fizinės funkcijos sumažėjimą, kuris gali išlikti mėnesius ar metus. Pacientams nustatomas sumažėjęs raumenų stiprumas, ištvermė ir didesnis nuovargis, kas siejama su prastesne gyvenimo kokybe (131). Vis dėlto, palyginus COVID-19 sukeltu ARDS sirgusius pacientus su klasikiniu ARDS sirgusiais pacientais, kai kuriuose tyrimuose nerasta blogesnių ilgalaikių fizinių rezultatų COVID grupėje, o dalis rodiklių net buvo panašūs ar geresni (132). Tai leidžia manyti, kad funkcinį deficitą daugiausia lemia kritinės ligos sunkumas ir gydymo veiksniai, o ne specifinis viruso poveikis. Tyrimai, lyginantys COVID-19 ir kitų etiologijų ITS pacientus, dažnai neranda reikšmingų nei raumenų masės, nei jėgos skirtumų, jei pacientų būklės sunkumas ir gydymo trukmė panašūs (133). Tai atitinka hipotezę, kad COVID-19 miopatija daugeliu atvejų yra kritinės ligos miopatijos variantas, o ne visiškai naujas klinikinis fenomenas.

Literatūros duomenys rodo, kad COVID-19 gali turėti tiek nespecifinį, tiek galimai specifinį poveikį skeleto raumenims. Tačiau ITS pacientų raumenų nykimą pirmiausia lemia universalūs kritinės ligos veiksniai – hiperkatabolizmas, imobilizacija, DPV, uždegimas ir energijos disbalansas. COVID-19 šiuos mechanizmus greičiau sustiprina, nei sukuria naujus. Tai paaiškina, kodėl kai kuriuose tyrimuose nepastebėta esminių struktūrinių ar funkcinių skirtumų tarp COVID-19 ir ne COVID-19 pacientų, gydomų ITS.

3. TYRIMO METODIKA

Šis mokslinis tyrimas atitinka Helsinkio deklaracijos principus (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>).

Biomedicininiam tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-17-954-459.

Tyrimą atliko darbo autorė, padedama Vilniaus universiteto studentų.

3.1. Tiriamieji ir jų atranka

Dalyvauti tyrime buvo pasiūlyta visiems pilnamečiams asmenims, hospitalizuotiems į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų 1-ąjį (nuo 2017 m. gruodžio 30 d. iki 2019 m. sausio 31 d. be COVID-19 infekcijos) ir D (nuo 2021 m. vasario 1 d. iki 2021 m. kovo 31 d. su COVID-19 infekcija) intensyviosios terapijos skyrius.

Siekiant palyginti du raumenų nykimo metodus ITS pacientams: BIA ir raumenų UG, planuota į tyrimą įtraukti 100 ITS pacientų.

3.1.1. Įtraukimo ir atmetimo kriterijai

Įtraukimo kriterijai:

1. Tiriamųjų amžius ≥ 18 metų.
2. Geras lietuvių arba rusų kalbos mokėjimas.
3. Pasirašę informuoto asmens sutikimo formą dalyvauti tyrime pacientai arba jų artimieji.
4. Organų funkcijų nepakankamumo įvertis (SOFA) $\geq 3b$.
5. Gydomosi ITS trukmė 7 dienos.
6. Atlikti visi 3 matavimai.

Atmetimo kriterijai:

1. Gydomo ITS trukmė < 4 dienos.
2. Pacientai, turintys implantuotą elektrinį širdies stimuliatorių (EŠS).
3. Atlikta galūnių amputacija.

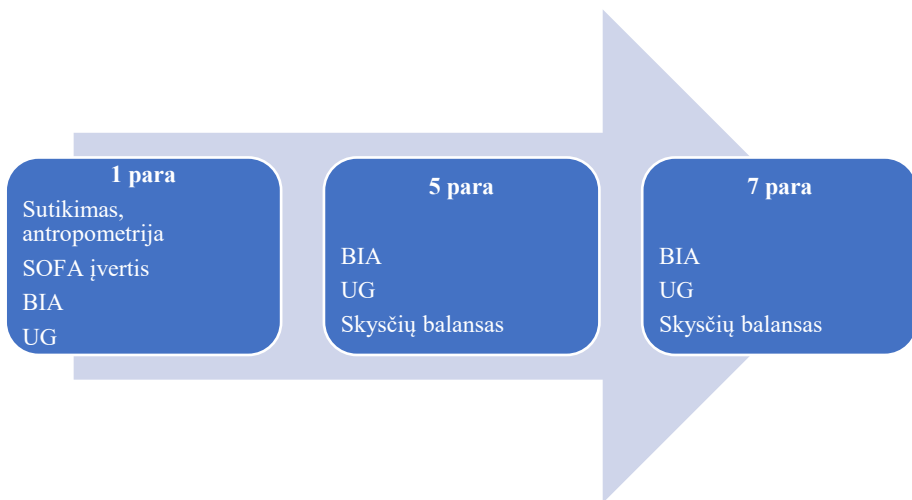
3.2. Tyrimo eiga

Nuo 2017 m. gruodžio iki 2019 m. sausio ir nuo 2021 m. vasario iki 2021 m. kovo tretinio lygio Vilniaus universitetinėje ligoninėje Santaros klinikose buvo atliekamas vienacentris perspektyvusis tyrimas. Tyrimas buvo atliktas gavus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimą. Iš

kiekvieno tyrimo dalyvio buvo gautas raštiškas informuoto asmens sutikimas dalyvauti tyrime. Į tyrimą buvo įtraukti atrankos kriterijus atitinkantys pilnamečiai pacientai, patekę į ITS.

Visi pacientai buvo pasverti naudojant svėrimo lovoje svarstyklės. Nutukusiems ($KMI \geq 30$) pacientams buvo naudojamas koreguotas kūno svoris pagal formulę. Ūgis buvo matuojamas centimetrine juosta (gulint ant nugaros ištiesinus lovą) arba klaujantis nurodytuoju paciento arba jo artimųjų.

BIA ir UG matavimai atlikti 1-ą dieną (per pirmąsias 24 val. nuo patekimo į ITS), 5-ą dieną ir 7-ą dieną. Suminis skysčių balansas įvertintas 5-ą ir 7-ą dienomis. Visus matavimus atliko vienas tyrėjas (3 pav.).



3 paveikslas. Tyrimo eigos schema

3.2.1. Pacientai ir klinikinių duomenų rinkimas

Tyrimo dalyvavo pilnamečiai ≥ 18 metų amžiaus pacientai, gerai mokantys lietuvių arba rusų kalbą, patekę į ITS ir pasirašę (arba jų artimieji) informuoto asmens sutikimo formą.

Rinkti duomenys:

1. Demografiniai ir antropometriniai duomenys: lytis, amžius, ūgis, svoris, KMI.
2. Klinikiniai duomenys: guldymo į ITS priežastis ir pagrindinė diagnozė.
3. Ligonio būklės vertinimo skalės: NRS-2002, APACHE II, SOFA.
4. Gydymosi ITS trukmė.
5. Mirštamumas ITS.
6. Invazinės DPV, NIV ir HFOT trukmė.

7. Taikytas maitinimas, jo būdas: per os, enterinis, parenterinis ar jų derinys, gautas kcal ir baltymo kiekis kg kūno masės per parą .
8. Skysčių balansas.
9. Pakaitinės inkstų terapijos naudojimas.
10. Laboratoriniai tyrimai: laktatas (kasdien, maksimali vertė), CRB (1-ą, 5-ą ir 7-ą dienomis), prokalcitoninas, albuminas (5-ą dieną).

3.3. Tyrimo metodika

Atliekant BIA ir UG vertinimus, pacientai gulėjo ant nugaros ištiesinus lovą 10 minučių, rankos buvo atitrauktos nuo liemens 15° kampu, kojos išskėstos per pečių plotį. BIA ir UG atlikti 1-ą dieną (per pirmąsias 24 val. nuo patekimo į ITS), 5-ą dieną ir 7-ą dieną. Suminis skysčių balansas įvertintas 5-ą ir 7-ą dienomis. Raumenų jėga skaitmeniniu dinamometru matuota išgyvenusiems pacientams išrašymo iš ITS dieną.

3.3.1. Bioelektrinės varžos analizė

Bioelektrinės varžos analizės (BIA) metodu matuojama žmogaus kūno varža, kurią sudaro elektrinė varža (R (*Resistance*, Ω) – atspindi kūno skysčių (ypač ekstraląstelinio vandens) kiekį) ir reaktyvinė varža (X_c (*Reactance*, Ω) – susijusi su ląstelių membranų gebėjimu kaupti elektros krūvį, t. y. ląstelių vientisumu), siekiant įvertinti kūno sudėtį. Fazės kampas (FK, laipsniais) yra nepriklausomas rodiklis, nesiskiriantis nuo tradicinių regresinių lygčių, naudojamų kūno sudėčiai vertinti. Jis apskaičiuojamas pagal formulę:

$$\text{Fazės kampas}^\circ = \arctan(R/X_c) \times 180/\pi$$

BIA naudojama kūno sudėčiai įvertinti ir kiekybiškai apskaičiuoti. Kai kintamoji srovė pereina per kūną, sveikos ląstelių membranos, veikdamos kaip kondensatoriai, kaupia elektros energiją ir sulėtina srovės tekėjimą. Ši delsa, atsirandanti srovei pereinant per ląstelių membranas ir audinių jungtis, lemia fazinį skirtumą tarp srovės ir įtampos, kuris kiekybiškai išreiškiamas kaip FK. FK atspindi ląstelių sveikatą, ypač membranų vientisumą ir funkciją, ir yra pripažintas mitybos būklės bei mitybos nepakankamumo žymuo. Jis taip pat pasitvirtino kaip mirštamumo ir sergamumo prognozinis rodiklis. Be to, tyrimai parodė sąsają tarp mažesnio FK ir sutrikusios raumenų funkcijos, ypač mažesnės raumenų apimties bei jėgos.

BIA metodu nustatomi ne tik FK ir griaučių raumenų masė (SMM), bet ir intraląstelinis vanduo (ICW), ekstraląstelinis vanduo (ECW) bei bendrasis kūno vanduo (TBW). ICW/TBW santykis, kurio rodmuo įprastai yra apie 0,67, rodo TBW dalį, esančią ląstelėse, ir yra ląstelių masės bei vientisumo

rodiklis. Sveikiems asmenims apie du trečdalius TBW yra tarpląstelinis vanduo; sumažėjęs ICW/TBW santykis gali reikšti ląstelių dehidrataciją ar mažesnę ląstelių masę. ECW/TBW santykis, kurio rodmuo įprastai yra apie 0,33, rodo vandens dalį tarpląstelinėje erdvėje; padidėjęs santykio rodmuo gali reikšti skysčių kaupimąsi ar uždegimą.

Be to, liesosios kūno masės hidratacijos indeksas (FFMH), apskaičiuojamas kaip $TBW/FFM \times 100 \%$, nusako liesosios masės sudėtyje esančio vandens procentą, taip atspindėdamas liesųjų audinių hidratacijos būklę. Sveikų asmenų populiacijoje FFMH paprastai siekia 73–75 %; nukrypimai gali rodyti dehidrataciją, skysčių perkrovą ar kūno sudėties pokyčius ((134).

Šiame tyrime BIA matavimai atlikti naudojant InBody S10 prietaisą (Biospace, Seulas, Pietų Korėja). Tai vieno dažnio, fazei jautrus BIA prietaisas, naudojantis pastoviosios dažnio kintamąją srovę (400 μA , 50 kHz). Pacientui gulint, atitraukus galūnes viena nuo kitos ir nuo kūno, aštuoni kontaktiniai elektrodai buvo uždėti ant visų keturių galūnių pagal gamintojo protokolą: ant abiejų rankų – ant nykščio ir vidurinio piršto ir ant abiejų kojų – tarp kulkšnies kaulų ir kulnų (4 pav.). Buvo nustatytas FK (laipsniais), apskaičiuoti ICW/TBW ir ECW/TBW santykiai bei išreikštas FFMH procentais. Buvo analizuoti procentiniai FK ir FFMH pokyčiai tarp 1-os ir 5-os dienos bei tarp 1-os ir 7-os dienos. ICW/TBW ir ECW/TBW santykiai buvo vertinti 1-ą, 5-ą ir 7-ą dienomis. Pirmos dienos matavimai buvo laikomi atskaitos tašku.



4 paveikslas. BIA matavimo metodika gulinčiam pacientui (ilustracija parengta autorės naudojant ChatGPT)

3.3.2. Raumenų ultragarsas

Raumenų ultragarsas yra neinvazinis diagnostinis metodas, naudojantis ultragarso bangas raumenų struktūrai ir būklei vizualizuoti. Šis metodas plačiai taikomas medicinoje siekiant įvertinti traumų, uždegimo ar kitų patologijų poveikį raumens audiniui.

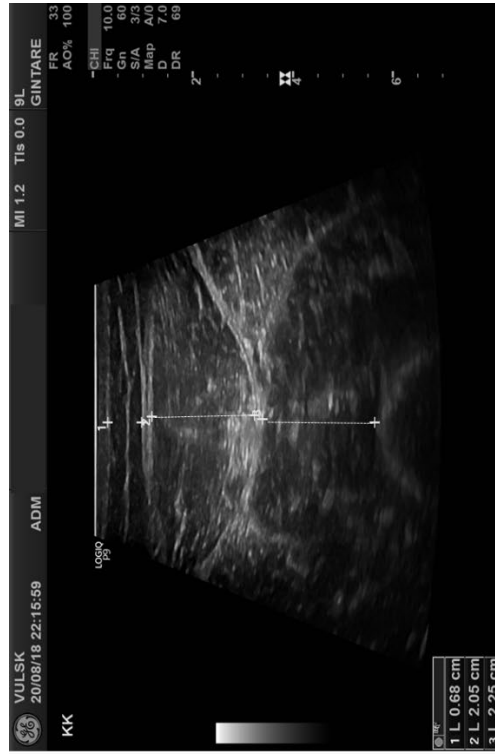
UG vertinimui naudotas GE LOGIQ P9 aparatas (GE HealthCare Technologies Inc., JAV) su 10–12 MHz dažnio daugiajuosčiu linijiniu davikliu, raumenų ir skeleto režimu. Daviklis laikomas skersai galūnės, 90 laipsnių kampu su oda, buvo padengtas vandens pagrindo geliu; spaudimas nebuvo taikomas. Gavus skersinį raumens vaizdą, jo storis (centimetrais) buvo matuojamas matavimo žymekliu. Buvo vertinti šie raumenys: dvigalvis žasto raumuo (*m. biceps brachii*) (ranką laikant delnu į viršų, matavimo taškas – dviejų trečdalių atstumu tarp peties sąnario ir alkūnės linkio) (5 pav.), tiesusis (*m. rectus femoris*) ir tarpinis platusis (*m. vastus intermedius*) šlaunies raumenys (koją laikant tiesią, matavimo taškas – viduryje tarp priekinio viršutinio klubakaulio dyglio ir kelio girnelės) (6 pav.). Vertinti suminiai raumenų storiai atskirai ir visi kartu, kai buvo atliekama lyginamoji BIA ir UG analizė.

Kiekvieno UG tyrimo metu buvo atliekami trys matavimai, po to apskaičiuotas jų vidurkis. Matavimo vietos buvo pažymėtos odos žymekliu, kad būtų užtikrintas tikslus to paties taško pasirinkimas vėlesniems matavimams. Pirmos dienos raumenų storio vertinimai buvo laikomi atskaitos tašku, o 5-os ir 7-os dienų matavimų skirtumai buvo pateikiami procentiniu pokyčiu nuo 1-os dienos.

Numatytais tyrimo laiko momentais (1-ą, 5-ą ir 7-ą gydymo parą) visiems įtrauktiems pacientams buvo atlikti tiek ultragarsiniai, tiek BIA matavimai pagal protokolą.



5 paveikslas. Dvigalvio žasto raumens matavimo metodika (ilustracija parengta autorės naudojant ChatGPT) ir UG vaizdas iš atliktų matavimų



6 paveikslas. Tiesiojo ir tarpinio plačiojo šlaunies raumenų matavimo metodika (ilustracija parengta autorės naudojant ChatGPT) ir UG vaizdas iš atliktų matavimų

3.3.3. Skysčių balansas

Skysčių balansas buvo stebimas viso gydymo ITS metu, atsižvelgiant į galimą jo poveikį raumenų masės matavimams. Skysčių suvartojimas apėmė į veną lašintas infuzijas ir geriamuosius skysčius (jei pacientas galėjo gerti), medikamentus, kraujo produktus, enterinę ir parenterinę mitybą. Skysčių netekimas apėmė šlapimą, kraujo netekimą, netekimą per drenus, skrandžio aspiraciją bei šalinamą skysčio kiekį taikant inkstų pakaitinę terapiją. Nematuoti netiesioginiai skysčių netekimai. Kaupiamasis skysčių balansas buvo apskaičiuotas sudedant dieninius skysčių balansus 5-ą ir 7-ą dienomis.

3.3.4. Dinamometrija

Raumenų jėga buvo vertinta išgyvenusiems pacientams išrašymo iš ITS dieną, naudojant dinamometrą „Jamar Plus Digital Hand Dynamometer“ (Jungtinė Karalystė). Prieš matavimus paciento paprašyta atsisėsti ir ištiesti ranką per alkūnę (7 pav.). Buvo atlikti trys matavimai dominuojančia ranka, darant 30 sek. pauzę tarp bandymų. Užfiksuotas trijų matavimų vidurkis. Raumenų silpnumas buvo apibrėžtas kaip < 11 kg jėga vyrams ir < 7 kg moterims. Taip pat buvo apskaičiuota liekamoji raumenų jėga, išreikšta procentais nuo normos pagal amžių ir lytį. Referencinės vertės paimtos iš F. Landi ir kt. atlikto tyrimo, kuriame dinamometru buvo ištirta 11 448 dalyviai (135).



Raumenų jėgos matavimas
rankiniu dinamometru

7 paveikslas. Raumenų jėgos matavimo metodika naudojant skaitmeninį dinamometrą (ilustracija parengta autorės naudojant ChatGPT)

3.4. Statistinė analizė

Aprašomoji statistika buvo taikoma kiekybinių ir kokybinių duomenų suvestinei: kiekybiniai duomenys pateikti kaip vidurkis ($\pm$ standartinis nuokrypis, SN), o kokybiniai – kaip dažnių lentelės ir procentinės dalys. Porinis Stjudento t testas buvo naudotas parametru pokyčiams tarp nuoseklių laiko momentų įvertinti. Vienfaktorinė dispersinė analizė (ANOVA) taikyta vidurkių skirtumams vertinti, kai lygintos trys ar daugiau grupių; Bonferroni pataisa naudota poriniams palyginimams.

Vienmatės ir daugiamatės tiesinės regresijos analizės buvo atliktos siekiant įvertinti įvairių kintamųjų įtaką fazės kampui (FK) ir bendram raumenų storiui. Vienmatės ir daugiamatės tiesinės regresijos analizės buvo taikytos siekiant įvertinti įvairių kintamųjų įtaką fazės kampui ir bendrajam raumenų storiui. Daugiamatė tiesinė regresija buvo atlikta dviem etapais: pirmajame etape į modelį įtraukti veiksniai, surinkti pacientui patekus į intensyviosios terapijos skyrių, o antrajame – tik su ligos eiga ir taikytu gydymu susiję veiksniai. Be to, buvo apskaičiuoti standartizuoti beta koeficientai (β) su 95 % pasikliautinais intervalais (PI). Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$ (dvipusis kriterijus). Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant Statistical Analysis System (SAS) programinį paketą (9.2 versija, SAS Institute, Cary, Šiaurės Karolina, JAV) ir RStudio programinę įrangą, 2024.09.1 versiją.

Reikšmingų individualių pokyčių analizė buvo grindžiama FK ir ultragarsu matuoto raumenų storio (RS) pokyčių dydžiu: ΔFK (1–5 paros ir 1–7 paros) bei ΔRS (1–5 paros ir 1–7 paros).

Lyginant COVID-19 nesergančius pacientus su sergančiais COVID-19 infekcija atlikta papildoma analizė. Kiekybiniai kintamieji buvo tikrinti dėl pasiskirstymo normalumo, taikant Shapiro–Wilko testą. Jei pasiskirstymo normalumas buvo patvirtintas, vidurkių skirtumai vertinti taikant parametrinius testus: nepriklausomoms imtims – Studento t testą, priklausomoms imtims – porinį Studento t testą. Jei normalumo sąlyga nebuvo tenkinama, taikyti neparametriniai testai: nepriklausomoms imtims – Kruskalio–Walliso ir Manno–Whitney U testai, priklausomoms imtims – Friedmano ir Wilcoxon pasirašytų rangų testai.

Kokybinių kintamųjų (kategorinių duomenų) tarpusavio ryšiai buvo vertinti naudojant chi kvadrato (χ^2) testą. Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$. Duomenų analizė atlikta naudojant IBM SPSS Statistics programinę įrangą, 26 versiją.

Siekiant sumažinti pradinių (bazinių) charakteristikų skirtumus tarp intensyviosios terapijos pacientų, sergančių ir nesergančių COVID-19, buvo atlikta porinė atvejų parinktis (PSM). Polinkio balas buvo apskaičiuotas naudojant logistinės regresijos modelį, į kurį buvo įtraukti šie kintamieji: amžius, SOFA balas priėmimo metu, mitybos nepakankamumo rizikos įvertis (NRS-2002), kumuliacinė DPV trukmė per pirmąsias 7 gydymo paras ir miorelaksantų kumuliacinė trukmė. Kūno masės indeksas sąmoningai nebuvo įtrauktas į modelį, siekiant pagerinti grupių suderinamumą, kadangi jo pasiskirstymas tarp grupių buvo nevienodas ir nepriklausomai turėjo ribotą prognozinę vertę intensyviosios terapijos sukkelto raumenų silpnumo atžvilgiu.

Atitikmenų parinkimui buvo taikytas artimiausio kaimyno 1:1 metodas be pakartotinio atrinkimo, naudojant kalibrą (leistiną skirtumo ribą), lygų 0,3 logito standarto nuokrypio nuo polinkio balo. Ši kalibro reikšmė pasirinkta siekiant optimalios grupių pusiausvyros ir maksimalaus suderintų porų skaičiaus. Iš viso buvo gautos 23 suderintos poros.

4. REZULTATAI

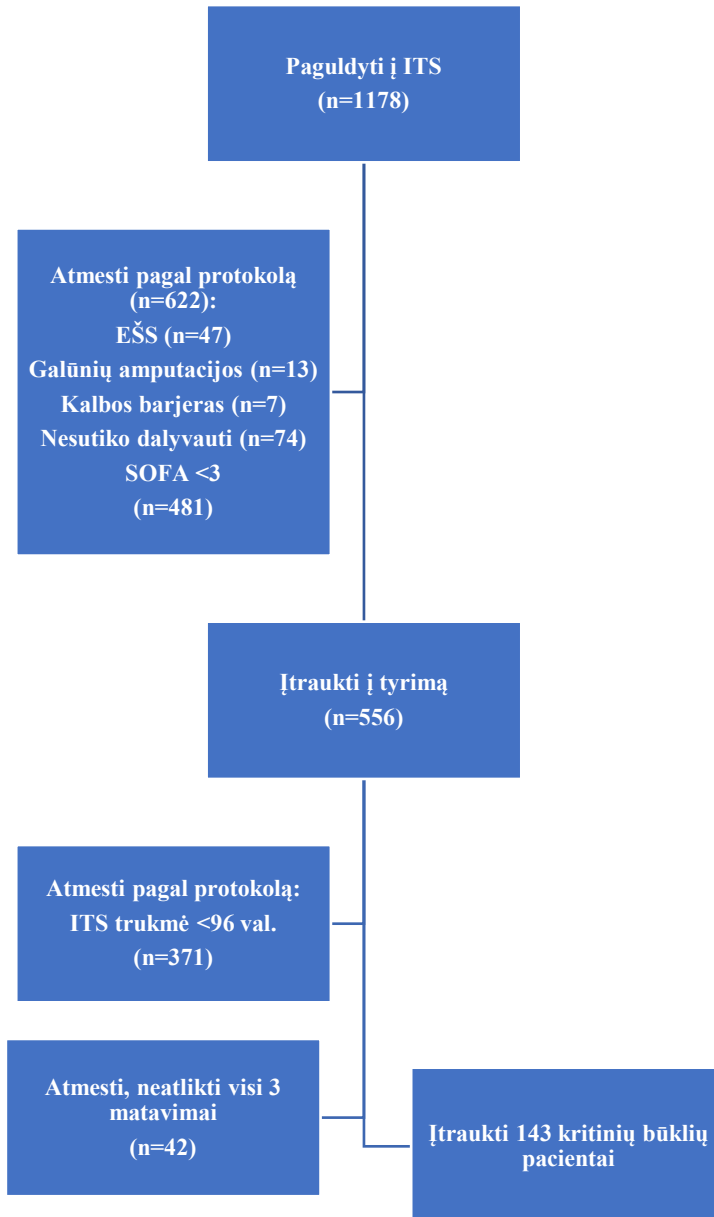
4.1. Imties charakteristika

Šiame perspektyviajame stebimajame tyrime formalus išankstinis imties dydis nebuvo apskaičiuotas; siekta įtraukti visus per nustatytą laikotarpį įtraukimo kriterijus atitikusius pacientus, o į galutinę analizę įtraukti tik tie, kuriems buvo atlikti visi trys suplanuoti matavimai.

Nuo 2017 m. gruodžio iki 2019 m. sausio ir nuo 2021 m. vasario iki 2021 m. kovo į ITS paguldyta 1178 pacientai. Pirmuoju atrankos etapu atmesti 622 pacientai, neatitikę įtraukimo kriterijų: SOFA < 3 balai – 481 pacientas, EŠS buvimas – 47, amputuotos galūnės – 13, dėl kalbos barjero – 7 pacientai, 74 pacientai nesutiko dalyvauti tyrime. Antruoju etapu iš likusių 556 pacientų atmesta 371 pacientas dėl trumpesnės nei 96 val. gydymo trukmės ir 42 pacientai, kuriems nebuvo atlikti visi trys numatyti matavimai. Į galutinę analizę buvo įtraukti 143 kritinės būklės pacientai. Tiriamųjų atrankos schema pateikiama 8 paveiksle.

Imties amžiaus vidurkis buvo 56,1 m., dauguma buvo vyrai – 69,2 %, tiriamųjų vidutinis KMI siekė 31,3 kg/m². Dauguma pacientų (69,2 %) buvo terapinio profilio, iš jų 41,9 % hospitalizuoti dėl ūminio kvėpavimo nepakankamumo (tarp jų 29,4 % – dėl COVID-19 pneumonijos), 16,1 % – dėl ūminio pankreatito. Pagal būklės sunkumo skales pacientų vidutiniai įverčiai buvo tokie: APACHE II – 16,6 balo, SOFA pirmąją parą – 6,7 balo, o mitybos nepakankamumo rizika pagal NRS-2002 – 3,9 balo. Pacientai, kuriems nustatytas dauginis organų disfunkcijos sindromas (DODS), pagal suminių organų nepakankamumo skaičių pasiskirstė panašiai – daugiausia buvo pacientų, turinčių trijų organų nepakankamumą (22,4 %). Pagal atskiras sistemas šokas nustatytas 65,7 %, ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas (ŪIFN) – 81,1 %, ūminis kvėpavimo nepakankamumas (ŪKN) – 54,5 %, ūminis kepenų nepakankamumas – 19,6 %, kraujodaros sistemos pažeidimas – 37,1 %, centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimas – 21,0 % pacientų. Invazinė DPV atlikta 80,4 % pacientų (jos vidutinė trukmė – 14,21 paros), o pakaitinė instų terapija (PIT) – 37,1 % pacientų. Nuolatinė intraveninė sedacija skirta 73,4 % pacientų (vidutinė trukmė – 13,4 paros), o miorelaksantai – 53,1 % pacientų (vidutinė trukmė – 3,8 paros). Suvartotas energijos kiekis per parą siekė vidutiniškai 16,6 kcal/kg, o paros baltymų kiekis – 0,9 g/kg; šie rodikliai buvo apskaičiuoti pagal faktinį peroraliniu, enteriniu ir (ar) parenteriniu būdu gautą maistinių medžiagų kiekį. Tiriamųjų uždegimo žymenų koncentracijos buvo padidėjusios: vidutinis CRP – 277

mg/l, procalcitonino (PCT) – 26,7 µg/l, o albumino koncentracija buvo žema – vidutiniškai 23,6 g/l. Kumuliacinis skysčių balansas penktąją gydymo parą siekė +1465 ml, o septintąją – +825 ml. Vidutinė gydymo intensyviosios terapijos skyriuje (ITS) trukmė buvo 18,6 paros, ITS mirštamumas – 35 %. Išsami pacientų charakteristika pateikiama 1 lentelėje.



8 paveikslas. Pacientų atrankos schema

1 lentelė. Pacientų charakteristika

Parametras	N (%)	Vidurkis	SN
Amžius, m.	143	56,1	13,9
Vyrai	99 (69,2)		
KMI, kg/m ²	143	31,3	8,6
Pacientų profilis			
Terapiniai	99 (69,2)		
Parametras	N (%)	Vidurkis	SN
Chirurginiai	42 (29,4)		
Traumatologiniai	2 (1,4)		
Diagnozė hospitalizacijos metu			
Ūminis pankreatitas	23 (16,1)		
Ūminis kvėpavimo nepakankamumas	60 (41,9)		
COVID-19 pneumonija	42 (29,4)		
Po chirurginių operacijų	17 (11,9)		
Kepenų cirozė	14 (9,8)		
Sepsis	8 (5,6)		
Kardiovaskulinės ligos	7 (4,9)		
Metabolinės ligos	2 (1,4)		
Politrauma	2 (1,4)		
Kitos	10 (7,0)		
Standartizuotos klinikinės vertinimo skalės			
SOFA (1 diena)	143	6,7	3,4
APACHE II	143	16,6	7,02
NRS-2002	143	3,9	1,4
DODS suma			
1 organo nepakankamumas	26 (18,2)		
2 organų nepakankamumas	27 (18,9)		
3 organų nepakankamumas	32 (22,4)		
4 organų nepakankamumas	30 (21,0)		
5 organų nepakankamumas	17 (11,9)		
6 organų nepakankamumas	3 (2,1)		
Šokas	94 (65,7)		
ŪKN	116 (81,1)		
ŪIFN	78 (54,5)		
Ūminis kepenų nepakankamumas	28 (19,6)		
Kraujodaros nepakankamumas	53 (37,1)		
CNS pažeidimas	30 (21,0)		
Parametras	N (%)	Vidurkis	SD
Organų funkcijų palaikymo terapijos			
DPV trukmė, d. (%)	115 (80,4)	14,2	17,93

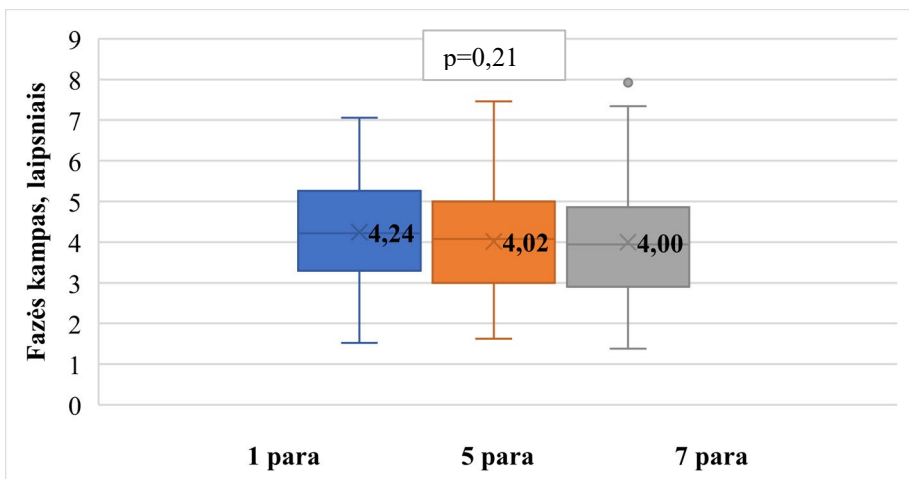
Parametras	N (%)	Vidurkis	SN
NIV trukmė, d (%)	8 (5,6)	1,73	2,11
HFOT trukmė, d. (%)	36 (25,2)	5,51	3,99
PIT	53 (37,1)		
Parametras	N (%)	Vidurkis	SN
CVVHDF, val.	37 (25,9)	61,5	167,55
Intraveninės sedacijos trukmė, d.	105 (73,4)	13,4	16,42
Miorelaksantų trukmė, d.	76 (53,1)	3,8	3,67
Energijos ir baltymų suvartojimas			
Kcal/kg/d.	143	16,6	5,43
Baltymas g/kg/d.	143	0,9	0,34
Laboratoriniai parametrai			
CRB, mg/l	143	277	153
Prokalcitoninas, µg/l	143	26,7	60,1
Albuminas, g/l	143	23,6	5,64
Laktato maksimali koncentracija, mmol/l	143	4,9	3,81
Suminis skysčių balansas			
5 dienos	143	1465	4214
7 dienos	143	825	5238
Gydymosi trukmė ITS, d.	143	18,6	16,9
ITS mirštamumas	50 (35,0)		

4.2. Bioelektrinė varžos analizė

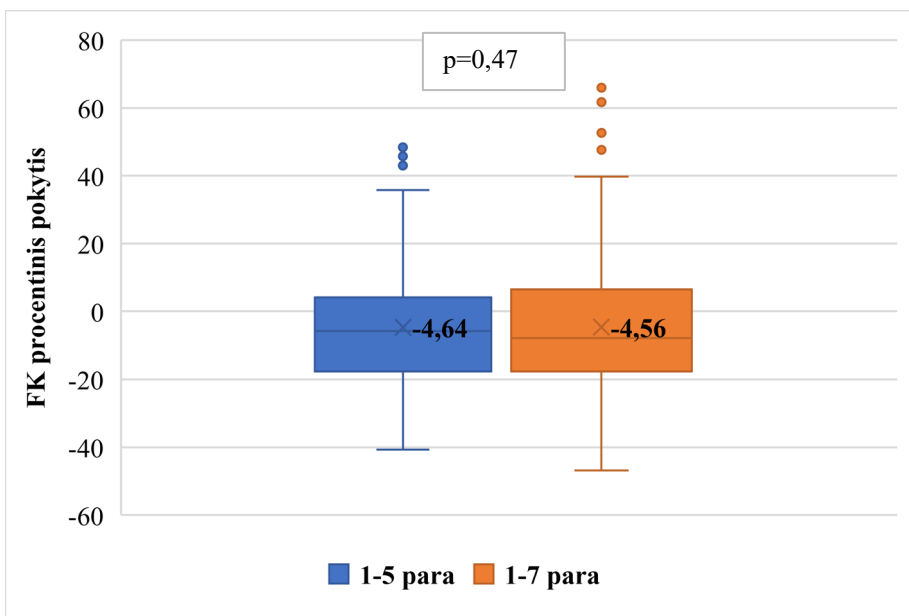
BIA matavimai buvo atlikti trijuose laiko taškuose: 1-ą, 5-ą ir 7-ą intensyviosios terapijos gydymo parą. Analizuoti šie parametrai: fazės kampas (FK), liesoji kūno masė (FFM), skeleto raumenų masė (SMM), jų dinamikos pokyčiai ir kūno hidracijos indeksas (FFMH).

Fazės kampas

Vidutinės FK reikšmės ir jų standartiniai nuokrypiai (SN) 1-ą, 5-ą ir 7-ą dienomis buvo atitinkamai 4,24° (1,26), 4,02° (1,31) ir 4,0° (1,32). Statistinė analizė parodė, kad tarp šių reikšmių reikšmingų skirtumų nėra ($p = 0,21$) (9 pav.). Vertinant vidutinį procentinį FK pokytį tarp 1-os ir 5-os dienos (–4,64 % (17,56)) ir tarp 1-os ir 7-os dienos (–4,56 % (20,54)), statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 0,47$) (10 pav.).



9 paveikslas. Vidutinės FK reikšmės 1-ą, 5-ą ir 7-ą paromis

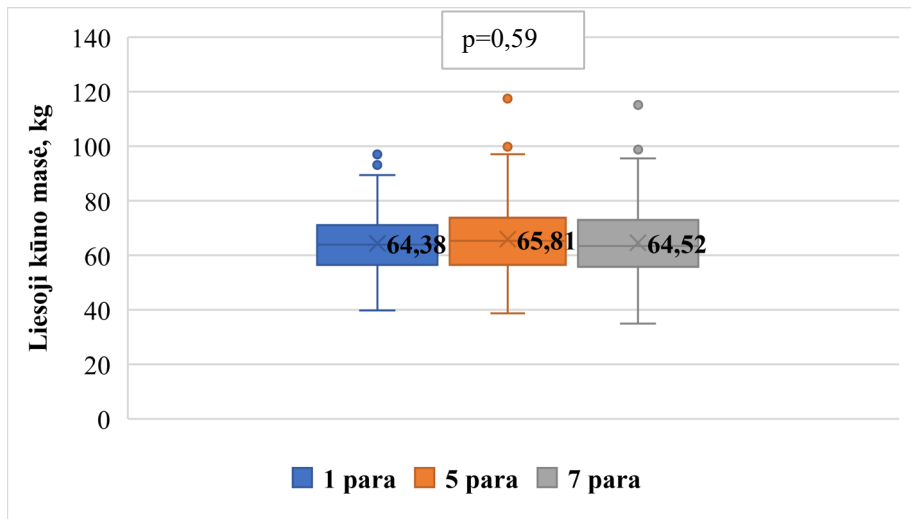


10 paveikslas. Procentinis FK pokytis tarp 1-os ir 5-os bei tarp 1-os ir 7-os parų

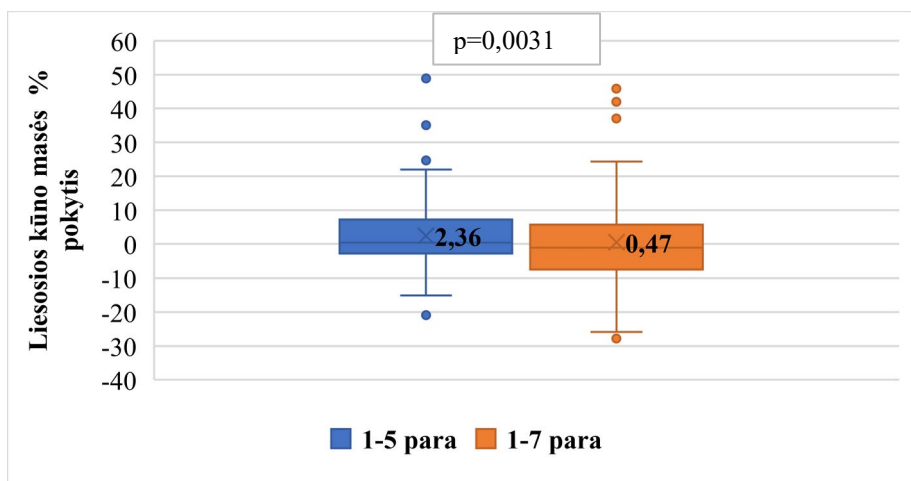
Liesoji kūno masė

Įvertinta matuojant BIA liesoji kūno masė ir jos procentinis pokytis laike. Vidutinės FFM reikšmės ir jų standartiniai nuokrypiai (SN) 1-ą, 5-ą ir 7-ą dienomis buvo atitinkamai 64,38 kg (12,056), 65,81 kg (13,25) ir 64,52 kg (13,51). Statistinė analizė parodė, kad tarp šių reikšmių reikšmingų skirtumų

nenustatyta ($p = 0,21$) (11 pav.). Vertinant vidutinį procentinį FFM pokytį tarp 1-os ir 5-os dienos (2,36 % (2,6)) ir tarp 1-os ir 7-os dienos (0,47 % (1,89)), gautas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p = 0,0031$) (12 pav.).



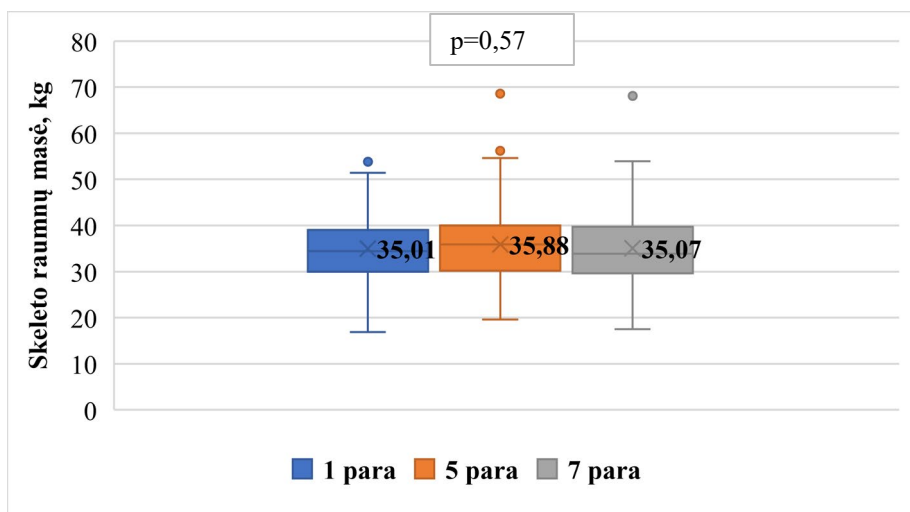
11 paveikslas. Liesosios kūno masės vidutinės reikšmės 1-ą, 5-ą ir 7-ą paromis



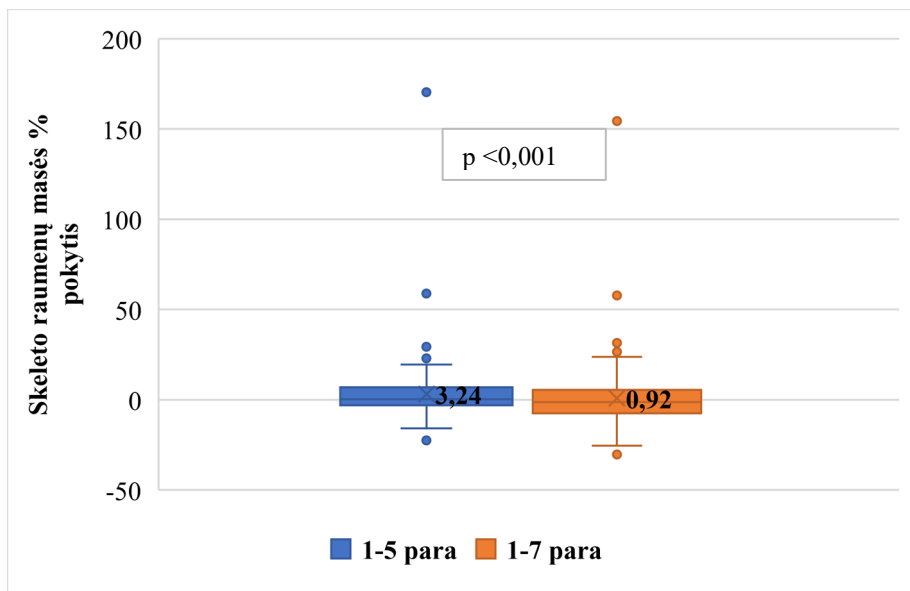
12 paveikslas. Liesosios kūno masės procentinis pokytis tarp 1-os ir 5-os bei tarp 1-os ir 7-os parų

Skeleto raumenų masė

Įvertinta skeleto raumenų masė ir jos procentinis pokytis laike. Vidutinės SMM reikšmės ir jų standartiniai nuokrypiai (SN) 1-ą, 5-ą ir 7-ą dienomis buvo atitinkamai 35,01 kg (7,29), 35,88 kg (7,88) ir 35,07 kg (8,02). Statistinė analizė parodė, kad tarp šių reikšmių reikšmingų skirtumų nenustatyta ($p = 0,57$) (13 pav.). Vertinant vidutinį procentinį SMM pokytį tarp 1-os ir 5-os dienos (3,24 % (16,93)) ir tarp 1-os ir 7-os dienos (0,92 % (17,5)), gautas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,001$) (14 pav.).



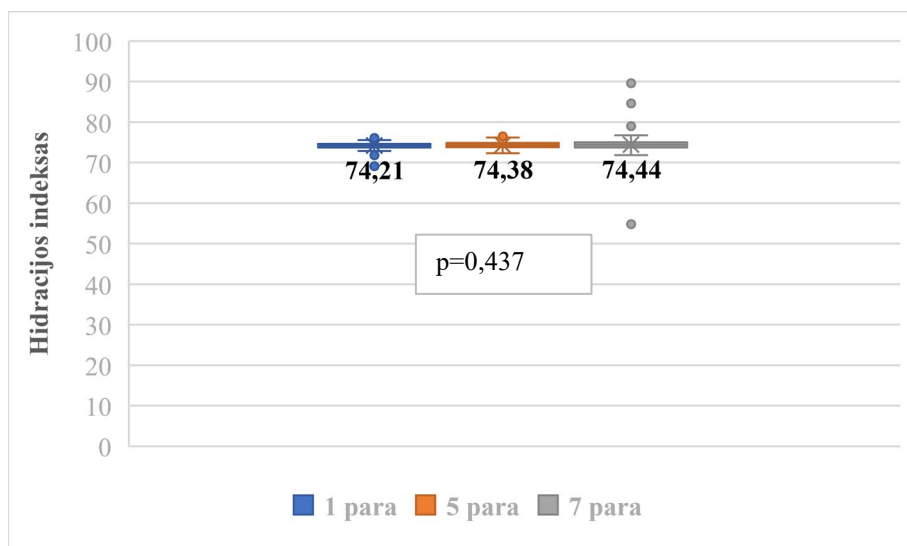
13 paveikslas. Skeleto raumenų masės vidutinės reikšmės 1-ą, 5-ą ir 7-ą paromis



14 paveikslas. SMM procentinis pokytis tarp 1-os ir 5-os bei tarp 1-os ir 7-os parų

Hidracijos indeksas

Įvertintos hidracijos indekso vidutinės reikšmės ir jų standartiniai nuokrypiai (SN) 1-ą, 5-ą ir 7-ą dienomis buvo atitinkamai 74,21 % (0,79), 74,38 % (0,84) ir 74,44 % (2,44). Statistinė analizė parodė, kad tarp šių reikšmių reikšmingų skirtumų nėra ($p = 0,57$) (15 pav.).



15 paveikslas. Hidracijos indekso vidutinės reikšmės 1-ą, 5-ą ir 7-ą paromis

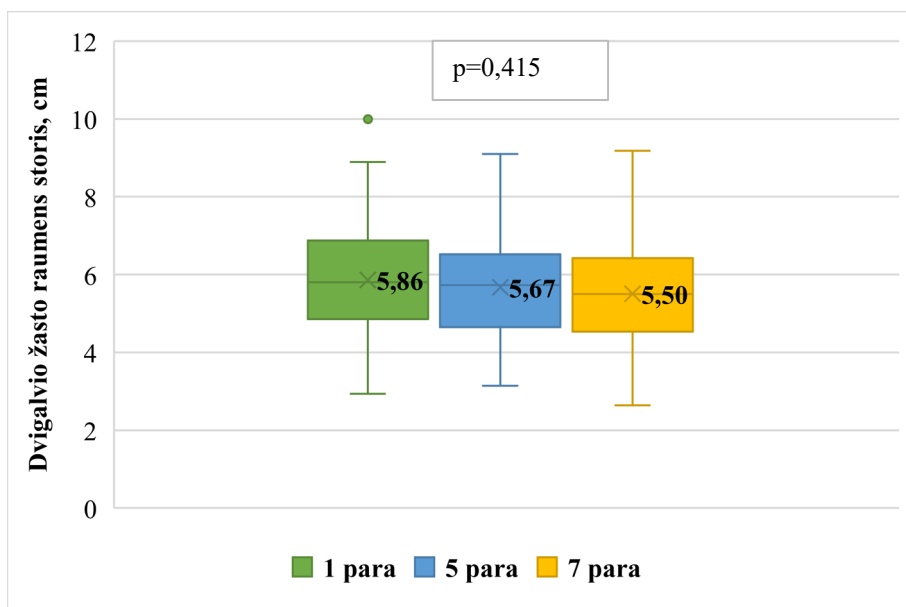
Nors BIA analizė parodė nežymų FFM ir SMM didėjimą 5-ą parą, šis pokytis, tikėtina, atspindi teigiamą skysčių balansą, o ne tikrą raumenų masės augimą. Tai patvirtina ir FK mažėjimo tendencija, rodanti ląstelinio integralumo blogėjimą. Kadangi BIA parametrai, ypač FFM ir SMM, yra jautrūs kūno vandens pokyčiams, jų interpretacija intensyviosios terapijos pacientams turi būti atliekama kartu su skysčių balanso ir hidracijos indekso vertinimu.

4.3. Raumenų ultragarsas

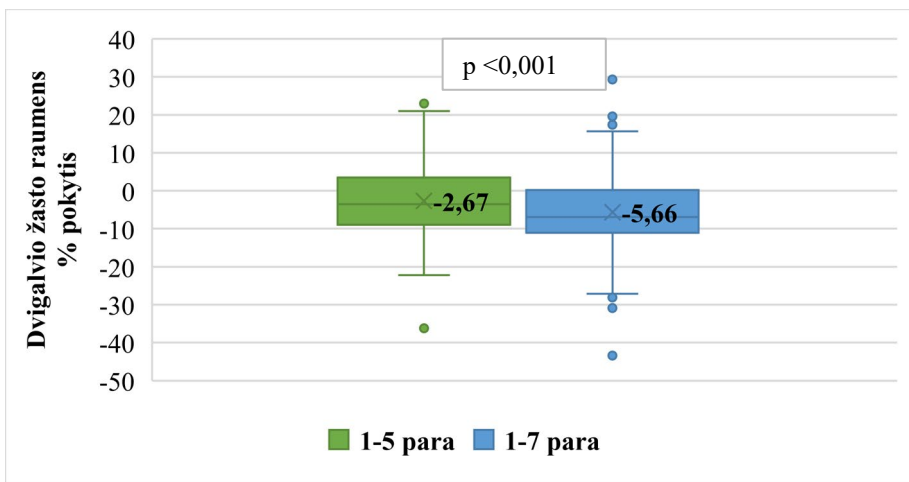
Raumenų (dvigalvio žasto, tiesiojo ir tarpinio plačiojo šlaunies) storio matavimai buvo atlikti trijuose laiko taškuose: 1-ą, 5-ą ir 7-ą intensyviosios terapijos parą. Analizei buvo taikoma matavimų suma, apskaičiuotas vidutinis (SN) santykinis raumenų storio pokytis nuo pradinės vertės (1 diena). Vertinimas atliktas naudojant ultragarsinį (UG) galūnių raumenų skerspjuvio storio matavimą (cm).

Dvigalvis žasto raumuo (*m. biceps brachii*)

Vertinta abiejų rankų dvigalvio žasto raumens storio suma. Vidutinės šio raumens reikšmės (SN) 1-ą, 5-ą ir 7-ą dienomis buvo atitinkamai 5,86 cm (2,02), 5,67 cm (1,94) ir 5,50 cm (1,28). Atliekant statistinę analizę, reikšmingų skirtumų tarp šių laiko taškų nenustatyta ($p = 0,415$) (16 pav.). Įvertinus vidutinį procentinį raumens storio pokytį, nustatyta, kad tarp 1-os ir 5-os dienos raumuo sumažėjo vidutiniškai $-2,67\%$ (9,07), o tarp 1-os ir 7-os dienos $-5,66\%$ (10,40), šie pokyčiai buvo statistiškai reikšmingi ($p < 0,001$) (17 pav.).



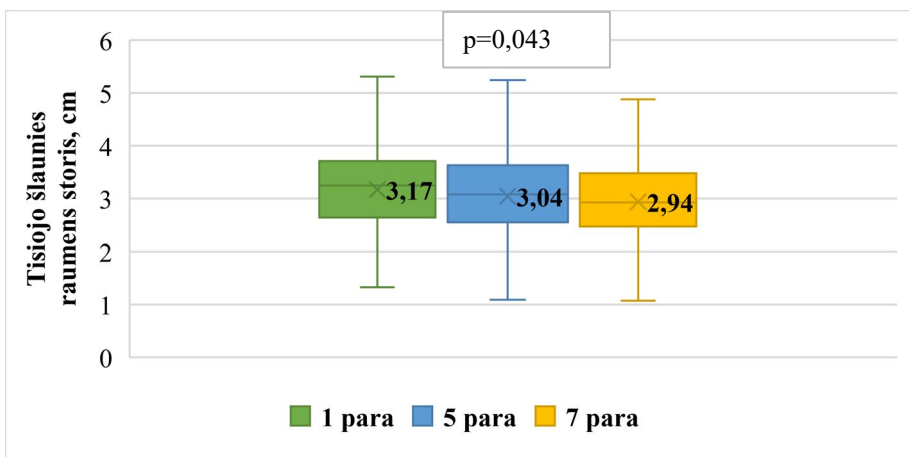
16 paveikslas. Vidutinės dvigalvio žasto raumens reikšmės 1-ą, 5-ą ir 7-ą paromis



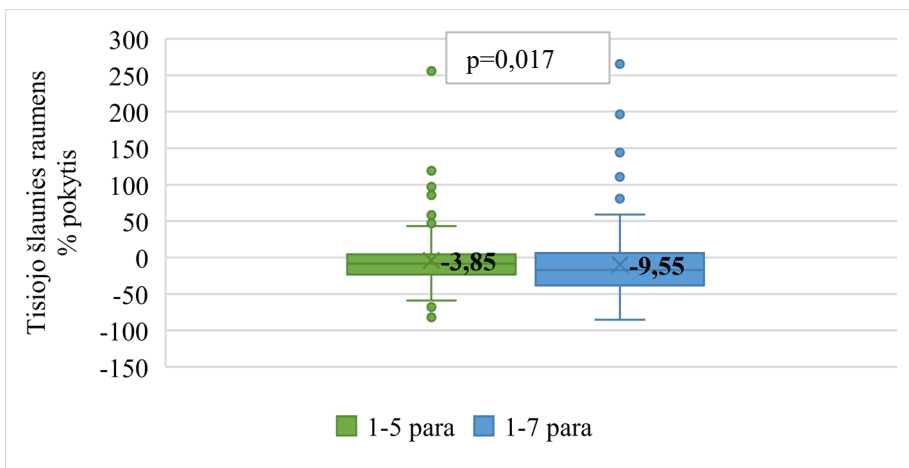
17 paveikslas. Dvigalvio žasto raumens procentinis pokytis tarp 1-os ir 5-os bei tarp 1-os ir 7-os parų

Tiesusis šlaunies raumuo (*m. rectus femoris*)

Analizuota abiejų kojų tiesiojo šlaunies raumenų storių suma. Vidutinės reikšmės (SN) 1-ą, 5-ą ir 7-ą dienomis sudarė atitinkamai 3,17 cm (0,78), 3,04 cm (0,77) ir 2,94 cm (0,76). Tarp šių reikšmių nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p = 0,043$) (18 pav.). Santykinis pokytis rodo, kad per pirmąsias penkias gydymo paras raumuo sumažėjo vidutiniškai $-3,85\%$ (36,69), o per septynias paras $-9,55\%$ (44,81), skirtumai statistiškai reikšmingi ($p < 0,001$) (19 pav.).



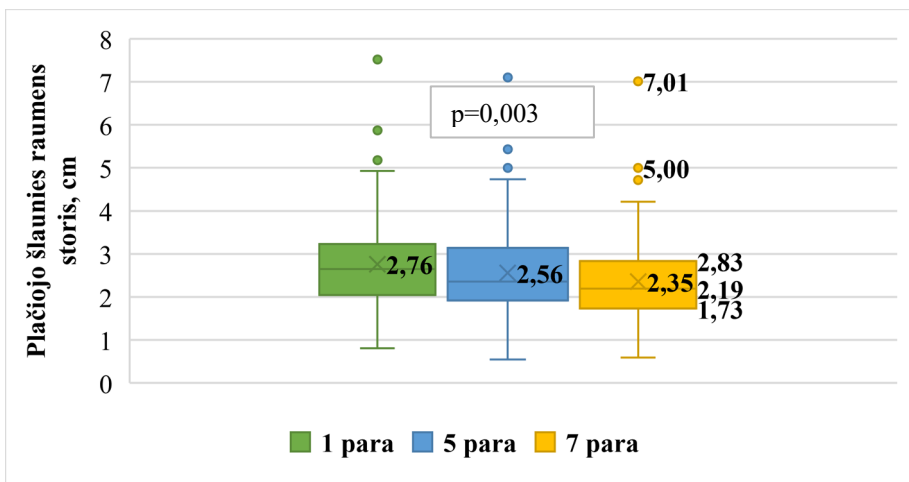
18 paveikslas. Vidutinės tiesiojo šlaunies raumens reikšmės 1-ą, 5-ą ir 7-ą paromis



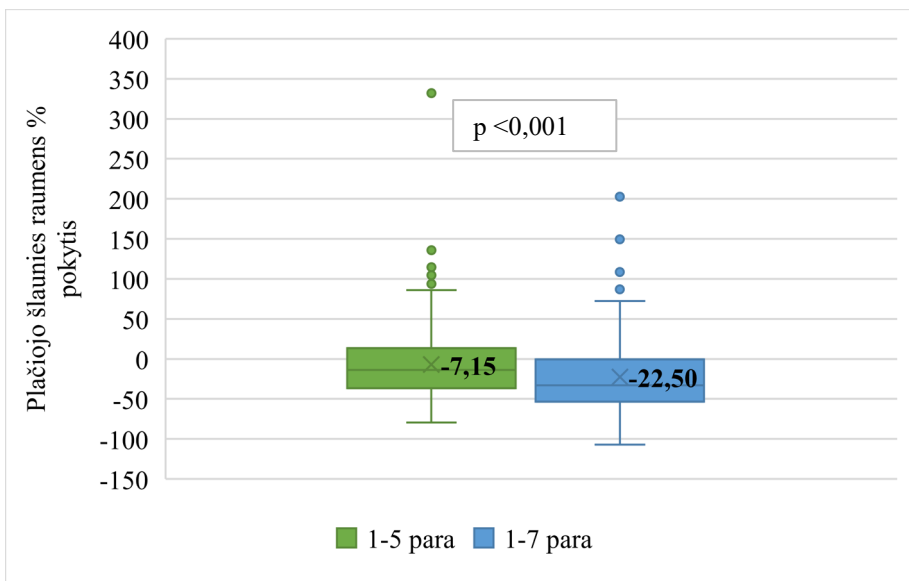
19 paveikslas. Tiesiojo šlaunies raumens procentinis pokytis tarp 1-os ir 5-os bei tarp 1-os ir 7-os parų

Tarpinis platusis šlaunies raumuo (*m. vastus intermedius*)

Vertinta abiejų kojų tarpinio plačiojo šlaunies raumens storio suma. Vidutinės reikšmės (SN) 1-ą, 5-ą ir 7-ą dienomis buvo atitinkamai 2,76 cm (1,08), 2,56 cm (1,00) ir 2,35 cm (0,95). Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp laiko taškų ($p = 0,003$) (20 pav.). Vertinant santykinį pokytį, tarp 1-os ir 5-os dienos raumuo sumažėjo vidutiniškai $-7,15\%$ (51,32), o tarp 1-os ir 7-os dienos – net $-22,5\%$ (49,56); abiem atvejais pokyčiai buvo statistiškai reikšmingi ($p < 0,001$) (21 pav.).



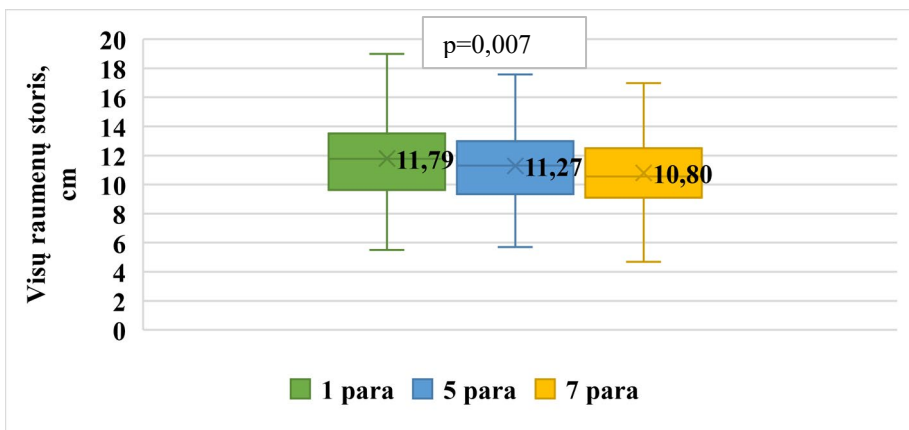
20 paveikslas. Vidutinės tarpinio plačiojo šlaunies raumens reikšmės 1-ą, 5-ą ir 7-ą paromis



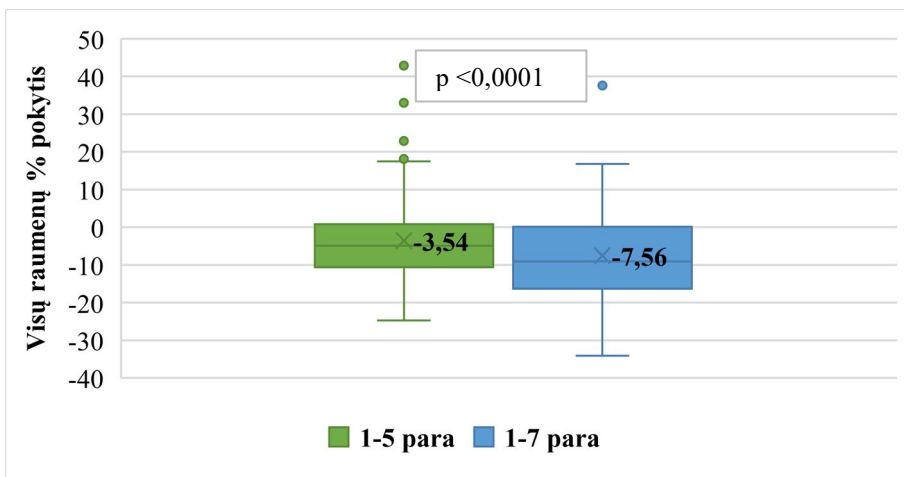
21 paveikslas. Tarpinio plačiojo šlaunies raumens procentinis pokytis tarp 1-os ir 5-os bei tarp 1-os ir 7-os parų

Visi raumenys

Analizuota visų tirtų raumenų abipus storių suma. Vidutinės reikšmės (SN) 1-ą, 5-ą ir 7-ą dienomis siekė atitinkamai 11,79 cm (2,81), 11,27 cm (2,56) ir 10,80 cm (2,53). Tarp šių reikšmių nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p = 0.007$) (22 pav.). Vertinant santykinius pokyčius, bendras raumenų storis sumažėjo -3.54% (10,9) per 5 dienas ir -7.56% (11,82) per 7 dienas ($p < 0.0001$) (23 pav.).



22 paveikslas. Vidutinės raumenų storio reikšmės 1-ą, 5-ą ir 7-ą paromis

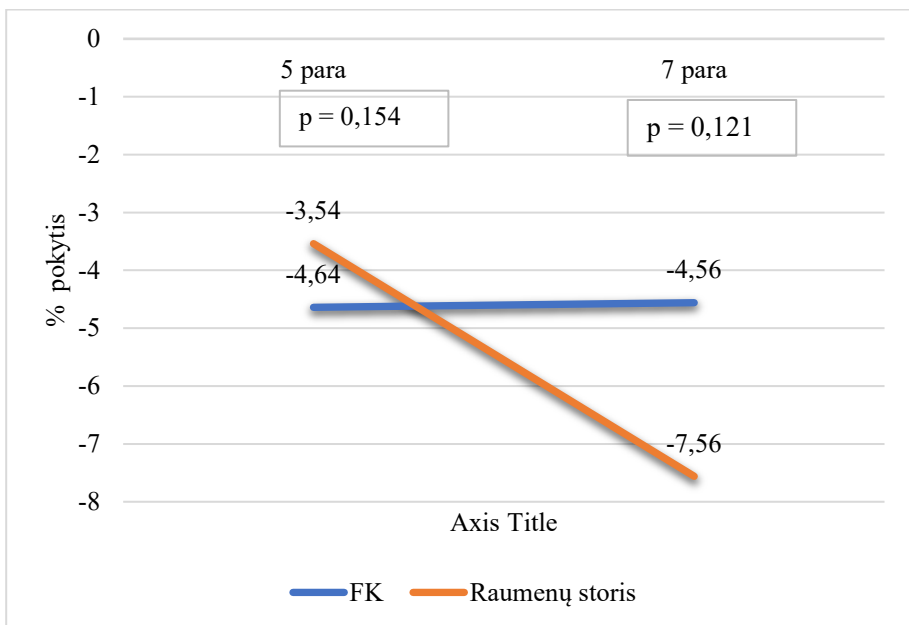


23 paveikslas. Raumenų procentinis pokytis tarp 1-os ir 5-os bei tarp 1-os ir 7-os parų

Vertinant intensyvosios terapijos skyriaus pacientų raumenų nykimą ultragarsu, didžiausi struktūriniai pokyčiai pastebėti šlaunies raumenų – tiesiojo ir ypač tarpinio plačiojo raumens. Pastarasis per 7 dienas sumažėjo vidutiniškai net 22,5 %. Vertinant visų tirtų raumenų bendrą storį, nustatytas statistiškai reikšmingas nykimas tiek absoliučiais dydžiais, tiek procentiškai, o bendras raumenų sumažėjimas per 7 dienas buvo daugiau nei dvigubai didesnis nei per pirmąsias 5 paras.

4.4. Bioelektrinės varžos analizės ir ultragarso palyginimas

Siekiant nustatyti, ar ITS pacientams BIA būdu matuojami parametrai koreliuoja su UG vertinamu raumenų storio, buvo atlikta koreliacinė analizė. Rezultatai parodė, kad santykinis procentinis raumenų storio pokytis (matuotas UG) nekoreliavo su procentiniu fazės kampo (FK) pokyčiu (matuotu BIA), vertinant tiek tarp 1-os ir 5-os ($p = 0,154$), tiek tarp 1-os ir 7-os ($p = 0,121$) gydymo intensyvosios terapijos skyriuje dienų. Šie rezultatai grafiškai pateikiami 24 paveiksle.



24 paveikslas. FK ir raumenų storio procentinio pokyčio palyginimas laike

4.5. Veiksniai, darantys įtaką raumenų nykimo vertinimo metodams

Daugiamatės tiesinės regresijos modelis buvo taikytas siekiant nustatyti veiksniai, turėjusius didžiausią įtaką BIA ir UG matavimams.

Keli nepriklausomi veiksniai buvo reikšmingai susiję su FK pokyčiais: lytis, amžius, KMI, SOFA balas, mitybos nepakankamumo rizikos įvertinimas (NRS-2002), DPV trukmė per pirmąją gydymo savaitę, albumino ir CRB koncentracijos bei skysčių balansas. Ypač reikšmingą įtaką FK pokyčiams 5-ą ir 7-ą dienomis turėjo KMI bei skysčių balansas (2 lentelė).

UG matuotiems raumenų storio pokyčiams reikšmingą įtaką turėjo NRS-2002 balas, savaitės skysčių balansas, CRB lygis ir inkstų pakaitinė terapija. Visi šie veiksniai turėjo statistiškai reikšmingą poveikį stebėtiems raumenų storio pokyčiams (3 lentelė).

Nei suvartotas baltymų, nei kalorijų kiekis neturėjo ryšio nei su FK, nei su raumenų storio dinamikos pokyčiais.

2 lentelė. Daugiamatės regresijos modeliai fazės kampo pokyčiui vertinti

Priklausomas kintamasis Parametras	FK pokytis (laipsniais) (1-a – 5-a para)	FK pokytis (laipsniais) (1-a – 7-a para)
	Įvertis (95 % PI) p reikšmė	
KMI	0.033 (0,008; 0,058) 0.011	0.031 (0,003; 0,059) 0.030
5-os paros SB	-0,00006 (-0,00010; -0,00003) < 0,001	n.s.
7-os paros SB	n.s.	-0.00006 (-0,00008; -0,00003) < 0,001

3 lentelė. Daugiamatės regresijos modeliai ultragarsu matuotam santykiniam raumenų storio pokyčiui vertinti

Priklausomas kintamasis Parametras	Raumenų storio pokytis (%) (1-a – 5-a para)	Raumenų storio pokytis (%) (1-a – 7-a para)
	Įvertis (95 % PI) p reikšmė	
NRS-2002 balas	2,035 (0,259; 3,810) 0,025	2,880 (0,902; 4,858) 0,005
CRB	-0,029 (-0,042; -0,015) < 0,001	n.s.
PIT	n.s.	9,533 (3,898; 15,168) 0,010
7-os paros SB	0,00057 (0,00018; 0,00094) 0,004	0,00056 (0,00007; 0,00103) 0,028

4.6. Bioelektrinę varžos analizę ir ultragarso matavimus veikiantys faktoriai

Atliktas detalesnis ITS pacientų raumenų nykimo tyrimo metodų (BIA ir UG) vertinimas juos palyginus 5-ą ir 7-ą parą pagal skysčių balansą, uždegimo ir hipoperfuzijos lygį.

4.6.1. Skysčių balansas

Pacientai buvo suskirstyti į keturias grupes pagal kumuliacinį skysčių balansą (SB): neigiamas (<-1000 ml), neutralus (-1000 iki 1000 ml), vidutiniškai teigiamas (1000–3000 ml) ir ryškiai teigiamas (> 3000 ml).

FK absoliutaus pokyčio laipsniais reikšmė sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau tarp pradinio matavimo ir 5-os dienos tarp neigiamo ir

neutralaus, vidutiniškai bei ryškiai teigiamo SB grupių ($p < 0,001$). FK procentinio pokyčio reikšmė statistiškai reikšmingai 5-ą parą sumažėjo tarp neigiamo ir vidutiniškai bei ryškiai teigiamo SB grupių ($p < 0,001$). FFM, SMM ($p = 0,015$) ir hidracijos indekso procentinis pokytis statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp neigiamo ir ryškiai teigiamo SB grupių ($p < 0,001$). Tiek ICW/TBW, tiek ECW/TBW santykiai statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp visų grupių ($p < 0,001$).

Septintos paros FK absoliutaus pokyčio laipsniais reikšmė statistiškai reikšmingai sumažėjo tarp neigiamo ir ryškiai teigiamo SB grupių ($p = 0,015$), kaip ir FK procentinio pokyčio ($p = 0,007$), hidracijos indekso procentinio pokyčio ($p = 0,04$) bei ECW/TBW santykio ($p = 0,004$) reikšmės. FFM procentinio pokyčio reikšmės statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp neigiamo bei neutralaus ir ryškiai teigiamo SB grupių ($p < 0,001$). SMM procentinio pokyčio reikšmės 7-ą parą statistiškai reikšmingais skyrėsi tarp neigiamo ir vidutiniškai bei ryškiai teigiamo SB grupių ($p = 0,009$). Tačiau ICW/TBW santykio reikšmės statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,057$).

Skysčių balansas reikšmingos įtakos UG matavimams (raumenų storio absoliučiam bei procentiniam pokyčiui) nei 5-ą ($p = 0,267$ ir $p = 0,134$), nei 7-ą ($p = 0,36$ ir $p = 0,448$) dieną neturėjo. Išsami palyginamoji analizė pateikiama 4 ir 5 lentelėse.

4 lentelė. BIA ir UG matavimų skirtumai tarp skysčių balanso grupių, lyginant 5-os ir 1-os dienos duomenis

Skysčių balanso grupės		Neigiamas (<-1000 ml)		Neutralus (-1000 iki 1000 ml)		Vidutiniškai teigiamas (1000 iki 3000 ml)		Ryškiai teigiamas (> 3000 ml)	
Parametrai	n	Vidurkis (SN)	n	Vidurkis (SN)	n	Vidurkis (SN)	n	Vidurkis (SN)	p reikšmė
FK (°) pokytis	37	0.24 (0.714) ***,***	29	-0.21 (0.493) *	34	-0.44 (0.796) **	43	-0.47 (0.695) ***	<0.001
FK % pokytis	37	5.89 (16.792) **,***	29	-3.45 (13.308)	34	-8.04 (18.1) *	43	-11.82 (16.255) **	<0.001
FFM % pokytis	37	-2.17 (4.762) *	29	1.67 (6.844)	34	2.91 (11.502)	43	6.29 (8.889) *	<0.001
FFMH % pokytis	37	73.99 (0.629) *	29	74.3 (0.597)	34	74.4 (0.852)	43	74.74 (0.987) *	<0.001
SMM % pokytis	37	-1.97 (5.015) *	29	1.31 (7.311)	34	2.39 (13.273)	43	9.7 (26.533) *	0.015
ICW/TBW	37	0.6 (0.016) **,***	29	0.59 (0.013) ***	34	0.59 (0.018) **,****	43	0.58 (0.02) **,****,****	<0.001
ECW/TBW	37	0.4 (0.016) **,***	29	0.41 (0.013) ***	34	0.41 (0.018) **,****	43	0.42 (0.02) **,****,****	<0.001
Raumenų storio (cm)	37	-0.79 (0.963)	29	-0.57 (1.07)	34	-0.51 (1.372)	43	-0.25 (1.34)	0.267
pokytis									
Raumenų storio % pokytis	37	-5.61 (7.748)	29	-5.05 (9.111)	34	-3.98 (12.084)	43	-0.38 (12.833)	0.134

Statistškai reikšmingi skirtumai tarp skysčių balanso grupių (Bonferroni koreguoti poriniai palyginimai):

* $p < 0,05$ – palyginti su neigiamu balansu

** $p < 0,05$ – palyginti su neutraliu balansu

*** $p < 0,05$ – palyginti su vidutiniškai teigiamu balansu

**** $p < 0,05$ – palyginti su ryškiai teigiamu balansu

5 lentelė. BIA ir UG matavimų skirtumai tarp skysčių balanso grupių, lyginant 7-os ir 1-os dienos duomenis

Skysčių balanso grupės	Neigiamas (<-1000 ml)			Neutralus (-1000 iki 1000 ml)			Vidutiniškai teigiamas (1000 iki 3000 ml)			Ryškiai teigiamas (> 3000 ml)		
	Parametrai	n	Vidurkis (SN)	n	Vidurkis (SN)	n	Vidurkis (SN)	n	Vidurkis (SN)	n	Vidurkis (SN)	p reikšmė
Skysčių balanso grupės	FK (°) pokytis	55	-0.02 (0.775) *	17	-0.2 (1.076)	30	-0.21 (0.726)	41	-0.59 (0.931) *	41	-0.59 (0.931) *	0.015
	FK % pokytis	55	1.29 (18.035) *	17	-1.69 (25.744)	30	-5.3 (20.295)	41	-13.05 (19.246) *	41	-13.05 (19.246) *	0.007
	FFM % pokytis	55	-3.56 (8.897) *	17	-3.22 (7.893) **	30	2.84 (15.18)	41	5.65 (11.782) **	41	5.65 (11.782) **	<0.001
	FFMH % pokytis	55	74.12 (0.916) *	17	75.08 (3.834)	30	73.7 (3.683)	41	75.14 (1.774) *	41	75.14 (1.774) *	0.040
	SMM % pokytis	55	-4.04 (9.438) **	17	-3.68 (8.256)	30	6.83 (31.534) *	41	5.13 (11.494) **	41	5.13 (11.494) **	0.009
	ICW/TBW	55	0.6 (0.014)	17	0.57 (0.13)	30	0.59 (0.021)	41	0.58 (0.03)	41	0.58 (0.03)	0.057
Raumenų storio (cm) pokytis	ECW/TBW	55	0.4 (0.014) *	17	0.4 (0.016)	30	0.41 (0.021)	41	0.42 (0.03) *	41	0.42 (0.03) *	0.004
		55	-1.25 (1.326)	17	-0.89 (1.054)	30	-0.82 (1.139)	41	-0.82 (1.593)	41	-0.82 (1.593)	0.360
	Raumenų storio % pokytis	55	-9.41 (10.592)	17	-7.59 (8.944)	30	-6.97 (10.782)	41	-5.5 (14.788)	41	-5.5 (14.788)	0.448

Statistiškai reikšmingi skirtumai tarp skysčių balanso grupių (Bonferroni koreguoti poriniai palyginimai):

* $p < 0,05$ – palyginti su neigiamu balansu

** $p < 0,05$ – palyginti su neutraliu balansu

4.6.2. Uždegimas

Papildomai buvo vertinta uždegimo įtaka raumenų nykimui. Pacientai buvo suskirstyti į tris grupes pagal CRB koncentraciją 5-ą ir 7-ą dienomis: < 100 mg/l, 100–200 mg/l ir > 200 mg/l. Tyrimo rezultatai parodė, kad 5-ą ir 7-ą dienomis BIA matavimai (FK, FFM, FFMH ir SMM, taip pat ICW/TBW ir ECW/TBW pokyčiai) tarp CRB grupių nesiskyrė. Išsami palyginamoji analizė pateikiama 6 ir 7 lentelėse.

6 lentelė. BIA ir raumenų UG matavimų pokyčiai tarp 5-os ir 1-os dienos, lyginant pagal CRB koncentracijas

CRB koncentracija		< 100 mg/l		100–200 mg/l		> 200 mg/l	
Parametrai	n	Vidurkis (SN)	n	Vidurkis (SN)	n	Vidurkis (SN)	p reikšmė
FK (°) pokytis	66	–0.28 (0.543)	32	0.01 (0.813)	45	–0.32 (0.914)	0.124
FK % pokytis	66	–6.11 (13.491)	32	1.88 (19.656)	45	–7.11 (20.329)	0.055
FFM % pokytis	66	2.06 (6.487)	32	3.12 (13.21)	45	2.27 (8.378)	0.858
SMM % pokytis	66	1.62 (7.104)	32	3.09 (14.628)	45	5.73 (26.263)	0.457
ICW/TBW	66	0.59 (0.019)	32	0.6 (0.02)	45	0.59 (0.02)	0.699
ECW/TBW	66	0.41 (0.019)	32	0.4 (0.019)	45	0.41 (0.02)	0.686
Raumenų storio (cm) pokytis	66	–0.19 (1.193) *	32	–0.52 (1.298)	45	–1 (1.024) *	0.002
Raumenų storio % pokytis	66	–0.45 (12.183) *	32	–4.42 (10.536)	45	–7.43 (7.474) *	0.003

* Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp CRB grupių < 100 mg/l ir > 200 mg/l ($p < 0,05$)

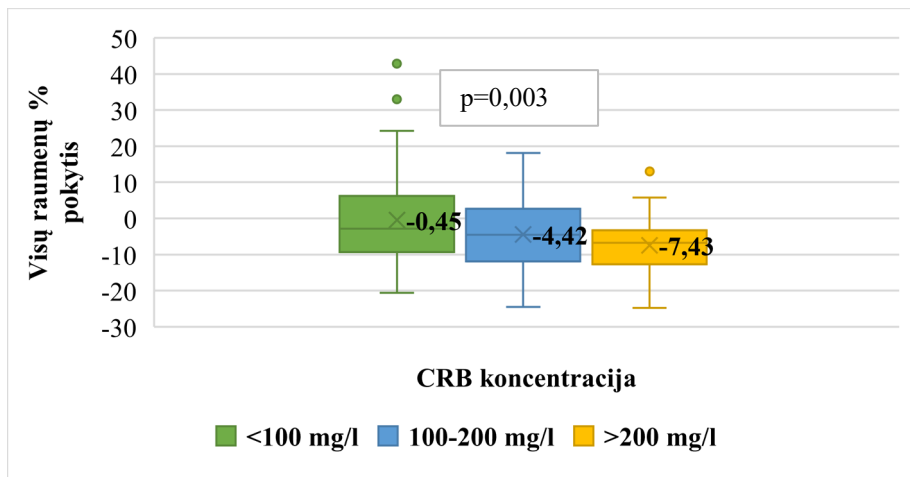
7 lentelė. BIA ir raumenų UG matavimų pokyčiai tarp 7-os ir 1-os dienos, lyginant pagal CRB koncentracijas.

CRB koncentracija		< 100 mg/l		100–200 mg/l		> 200 mg/l	
Parametrai	n	Vidurkis (SN)	n	Vidurkis (SN)	n	Vidurkis (SN)	p reikšmė
FK (°) pokytis	65	–0.2 (0.821)	45	–0.24 (0.675)	33	–0.34 (1.187)	0.753
FK % pokytis	65	–4.16 (20.24)	45	–4.39 (16.896)	33	–5.56 (25.681)	0.949
FFM % pokytis	65	–0.89 (9.853)	45	0.62 (13.193)	33	2.93 (13.353)	0.320
SMM % pokytis	65	–1.32 (9.815)	45	2.57 (26.251)	33	3.06 (14.168)	0.378
ICW/TBW	65	0.6 (0.019)	45	0.59 (0.021)	33	0.58 (0.097)	0.435
ECW/TBW	65	0.4 (0.019)	45	0.41 (0.021)	33	0.4 (0.028)	0.105
Raumenų storio (cm) pokytis	65	–0.69 (1.413) *	45	–1.16 (1.345)	33	–1.36 (1.1) *	0.040
Raumenų storio % pokytis	65	–4.95 (12.89)	45	–9.43 (11.847)	33	–10.15 (8.293)	0.052

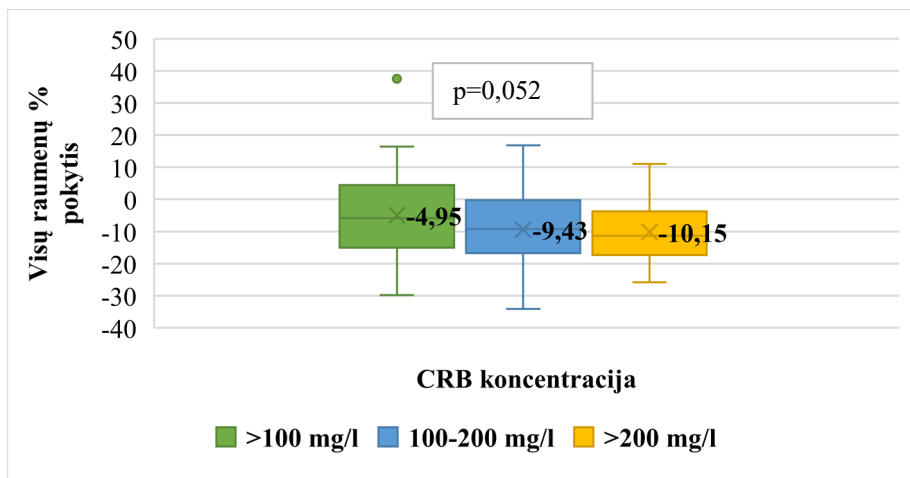
* Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp CRB grupių < 100 mg/l ir > 200 mg/l ($p < 0,05$)

Aukštesnės CRB koncentracijos serume buvo reikšmingai susijusios su ryškesniu raumenų masės nykimu: 5-ą dieną UG matavimai parodė statistiškai

reikšmingą skirtumą tiek absoliučių reikšmių ($p = 0,002$), tiek procentinių pokyčių ($p = 0,003$); 7-ą dieną statistškai reikšmingas skirtumas išliko tik absoliučių raumenų storio matavimų ($p = 0,04$). Išsami palyginamoji analizė pateikiama 6 ir 7 lentelėse ir vaizduojama 25 ir 26 pav.



25 paveikslas. Raumenų storio procentinis pokytis tarp 5-os ir 1-os dienos pagal CRB koncentracijas



26 paveikslas. Raumenų storio procentinis pokytis tarp 7-os ir 1-os dienos pagal CRB koncentracijas

4.6.3. Hipoperfuzija

Norėdami įvertinti raumenų nykimą kaip galimą audinių hipoperfuzijos žymenį, pacientus suskirstėme į tris grupes pagal didžiausią laktato

koncentraciją 5-ą ir 7-ą parą: < 1,5 mmol/l, 1,5–2,5 mmol/l ir > 2,5 mmol/l. Statistiškai reikšmingas FK ir jo procentinio pokyčio skirtumas buvo nustatytas 5-ą dieną ($p = 0,015$ ir $p = 0,007$) bei 7-ą dieną ($p < 0,001$ ir $p < 0,001$), kaip parodyta 27 ir 28 pav. Tačiau kitų BIA parametrų ar UG raumenų matavimų reikšmingų skirtumų nenustatėme (8 ir 9 lentelės).

8 lentelė. BIA ir raumenų UG matavimų pokyčiai tarp 5-os ir 1-os dienos pagal laktato koncentracijas

Laktato koncentracija		< 1,5 mmol/l		1,5–2,5 mmol/l		> 2,5 mmol/l		p reikšmė
Parametrai	n	Vidurkis (SN)		Vidurkis (SN)		Vidurkis (SN)		
FK (°) pokytis	45	-0.11 (0.864) *		-0.15 (0.716) **		-0.56 (0.499) *.**		0.015
FK % pokytis	45	-1.54 (19.715) *		-2.73 (17.548) **		-13.28 (10.572) *.**		0.007
FFM % pokytis	45	3.21 (11.516)		1.53 (7.774)		2.94 (6.694)		0.573
SMM % pokytis	45	2.99 (12.439)		3.76 (22.203)		2.48 (6.661)		0.936
ICW/TBW	45	0.6 (0.022)		0.59 (0.019)		0.59 (0.015)		0.107
ECW/TBW	45	0.4 (0.022)		0.41 (0.018)		0.41 (0.015)		0.101
Raumenų storio (cm) pokytis	45	-0.42 (1.271)		-0.57 (1.142)		-0.54 (1.304)		0.800
Raumenų storio % pokytis	45	-2.69 (10.004)		-3.94 (11.022)		-3.88 (12.131)		0.823

* Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp laktato grupių < 1,5 mmol/l ir > 2,5 mmol/l

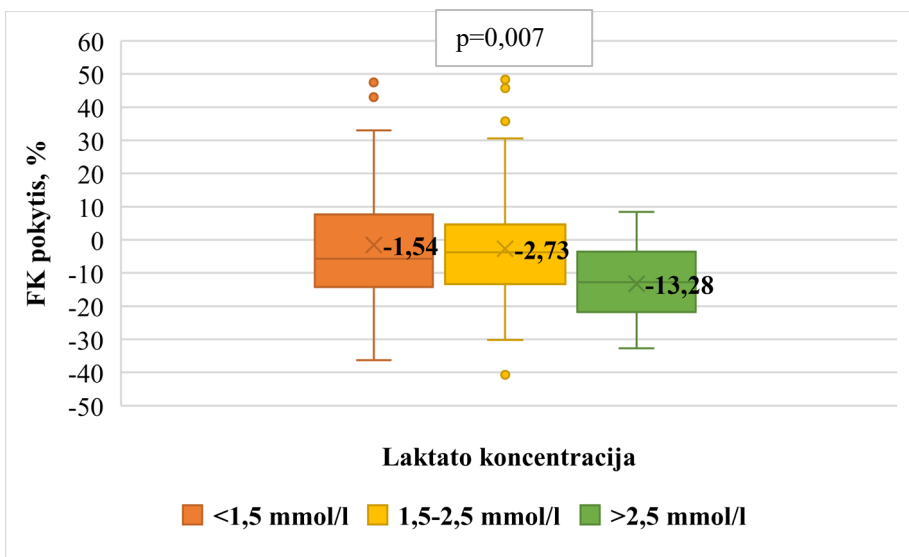
** Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp laktato grupių 1,5–2,5 mmol/l ir > 2,5 mmol/l

9 lentelė. BIA ir raumenų UG matavimų pokyčiai tarp 7-os ir 1-os dienos pagal laktato koncentracijas

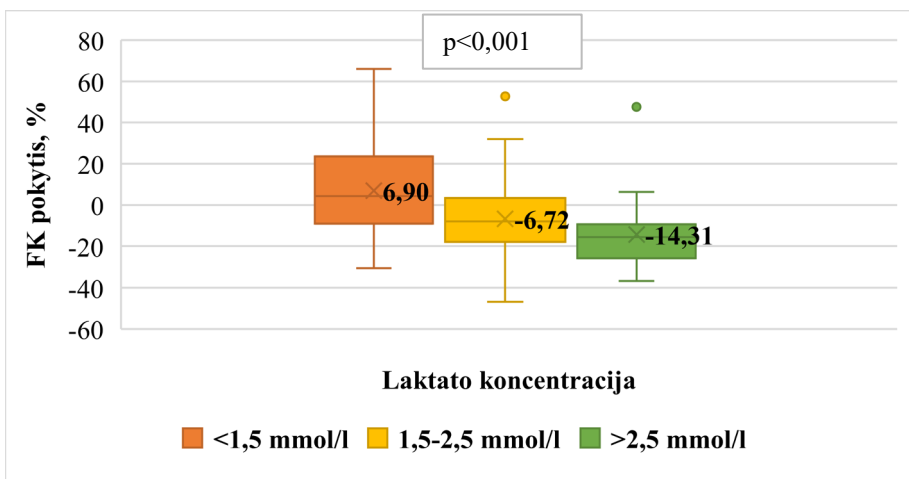
Laktato koncentracija		< 1,5 mmol/l		1,5–2,5 mmol/l		> 2,5 mmol/l		
Parametrai	n	Vidurkis (SN)	n	Vidurkis (SN)	n	Vidurkis (SN)	p reikšmė	
FK (°) pokytis	35	0.21 (0.876) *.**	86	−0.32 (0.834) *	22	−0.66 (0.75) **	<0.001	
FK % pokytis	35	6.9 (23.43) *.**	86	−6.72 (18.037) *	22	−14.31 (17.62) **	<0.001	
FFM % pokytis	35	−2.31 (15.754)	86	1.02 (10.632)	22	2.73 (8.289)	0.234	
SMM % pokytis	35	2.88 (31.648)	86	−0.04 (9.657)	22	1.51 (7.891)	0.701	
ICW/TBW	35	0.6 (0.03)	86	0.59 (0.06)	22	0.59 (0.021)	0.211	
ECW/TBW	35	0.4 (0.03) *.**	86	0.41 (0.018) *	22	0.41 (0.02) **	0.013	
Raumenų storio (cm) pokytis	35	−1.07 (1.155)	86	−1.03 (1.437)	22	−0.73 (1.29)	0.603	
Raumenų storio % pokytis	35	−8.04 (9.678)	86	−7.86 (12.729)	22	−5.63 (11.499)	0.708	

* Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp laktato grupių < 1,5 mmol/l ir 1,5–2,5 mmol/l

** Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp laktato grupių < 1,5 mmol/l ir > 2,5 mmol/l



27 paveikslas. FK procentinis pokytis tarp 5-os ir 1-os dienos pagal laktato koncentraciją



28 paveikslas. FK procentinis pokytis tarp 7-os ir 1-os dienos pagal laktato koncentraciją.

4.7. COVID-19 pacientų rezultatai

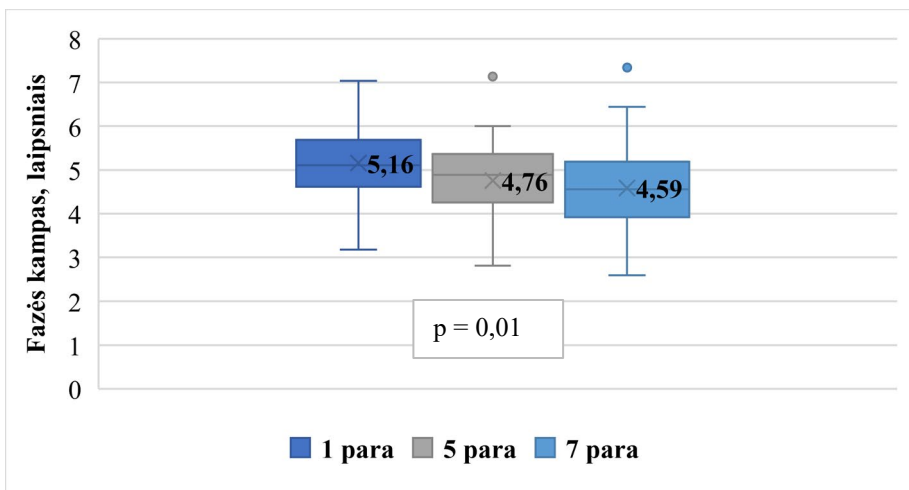
Nuo 2021 m. vasario iki 2021 m. kovo į ITS paguldyta 101 COVID-19 pneumonija sergantis pacientas. Pirmajame atrankos etape atmesti 38 pacientai, neatitikę įtraukimo kriterijų: SOFA < 3 balai – 22 pacientas, EŠS buvimas – 2, amputuotos galūnės – 2 pacientai, 12 pacientų nesutiko dalyvauti tyrime. Antrajame etape iš likusių 63 pacientų dėl gydymosi trukmės,

trumpesnės nei 96 val., atmesti 8 pacientai. Į galutinę analizę buvo įtraukti 42 kritinės būklės COVID-19 pneumonija sergantys pacientai. Tiriamųjų atrankos schema pateikiama 33 paveiksle.

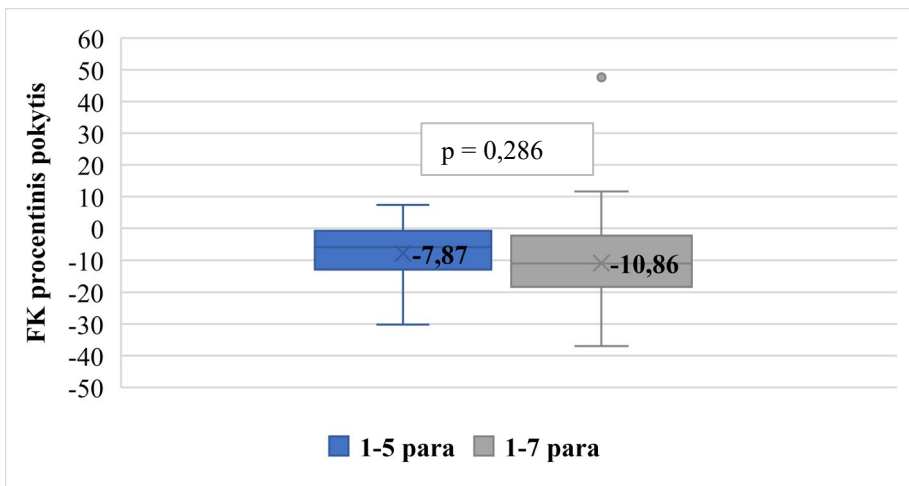
Imties amžiaus vidurkis buvo 77,2 m., kiek daugiau nei pusė buvo vyrai – 59,5 %, tiriamųjų vidutinis KMI siekė 33,96 kg/m². Visi pacientai buvo terapinio profilio, hospitalizuoti dėl COVID-19 pneumonijos sukulto ŪKN. Pagal būklės sunkumo skales vidutiniškai pacientai įvertinti: APACHE II – 12,69 balo, SOFA pirmąją parą – 4,02 balo, o mitybos nepakankamumo rizika pagal NRS-2002 – 4,64 balo. Blogiausias vidutinis PaO₂/FiO₂ (P/F) santykis buvo 58,39. Invazinė DPV taikyta 64,3 % pacientų, jos vidutinė trukmė – 9,83 dienos. NIV taikyta 4,8 % šių pacientų, HFOT – 85,7 %, (jos vidutinė trukmė buvo 4,72 dienos), o PIT – 26,2 % pacientų. Nuolatinė intraveninė sedacija buvo skiriama 76,24 % pacientų, o miorelaksantai – 57,14 % pacientų. Suvartotas energijos kiekis per parą siekė vidutiniškai 15,89 kcal/kg, o baltymų paros kiekis – 0,92 g/kg; šie rodikliai buvo apskaičiuoti pagal faktinį peroraliniu, enteriniu ir (ar) parenteriniu būdu gautą maistinių medžiagų kiekį. Tiriamųjų uždegimo žymenų koncentracijos buvo padidėjusios: vidutinis CRP – 252 mg/l, albumino vidutinė koncentracija – 25,6 g/l. Kumuliacinis skysčių balansas penktą gydymo parą siekė –616 ml, o septintą –1181 ml. Įvertinta šių pacientų raumenų jėga iškėlimo iš ITS dieną siekė vidutiniškai 24,3 kg, o liekamoji raumenų jėga, įvertinus pagal lytį ir amžių, sudarė 69 %. Vidutinė gydymosi ITS trukmė buvo 17,12 paros, ITS mirštamumas – 35,7 %. Išsami pacientų charakteristika pateikiama 10 lentelėje.

Fazės kampas matuojant BIA

Vidutinės FK reikšmės ir jų standartiniai nuokrypiai (SN) 1-ą, 5-ą ir 7-ą dienomis buvo atitinkamai 5,16° (0,78), 4,76° (0,88) ir 4,59° (0,96). Statistinė analizė parodė, kad skirtumas tarp šių reikšmių yra statistiškai reikšmingas ($p = 0,01$) (29 pav.). Vertinant vidutinį procentinį FK pokytį tarp 1-os ir 5-os dienos (–7,87 % (9,57)) ir tarp 1-os ir 7-os dienos (–10,86 % (15,31)), statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 0,286$) (30 pav.).



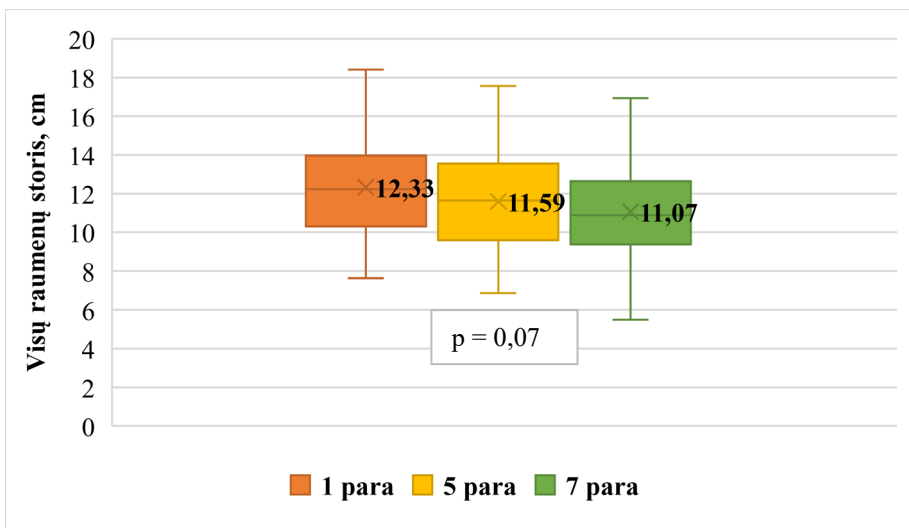
29 paveikslas. COVID-19 pacientų vidutinės FK reikšmės 1-ą, 5-ą ir 7-ą paromis



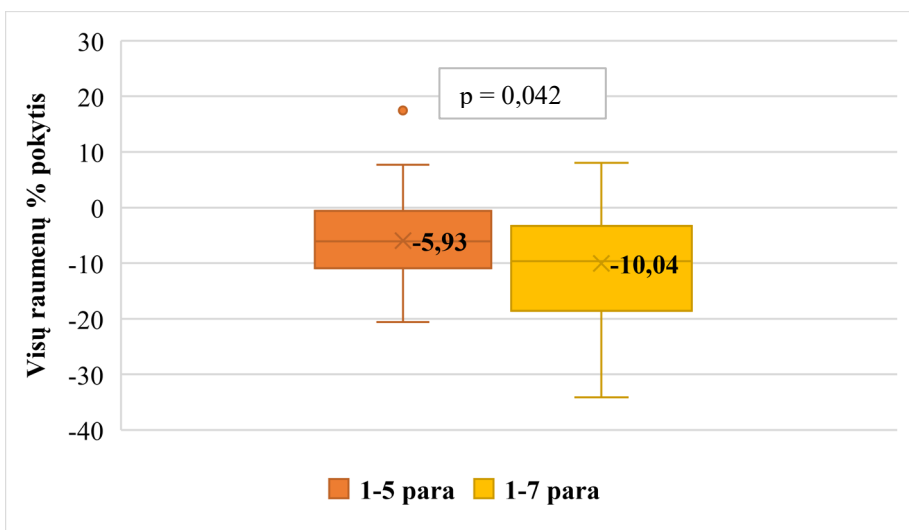
30 paveikslas. COVID-19 pacientų procentinis FK pokytis tarp 1-os ir 5-os bei tarp 1-os ir 7-os parų

Raumenų ultragarsas

Analizuota visų tirtų raumenų abipus storių suma. Vidutinės reikšmės (SN) 1-ą, 5-ą ir 7-ą dienomis siekė atitinkamai 12,33 cm (2,81), 11,59 cm (2,56) ir 11,07 cm (2,53). Tarp šių reikšmių negauta statistiškai reikšmingo skirtumo ($p = 0,07$) (31 pav.). Vertinant santykinius pokyčius, bendras raumenų storis sumažėjo $-5,93\%$ (10,9) per 5 dienas ir $-10,04\%$ (11,82) per 7 dienas ($p = 0,042$) (32 pav.).



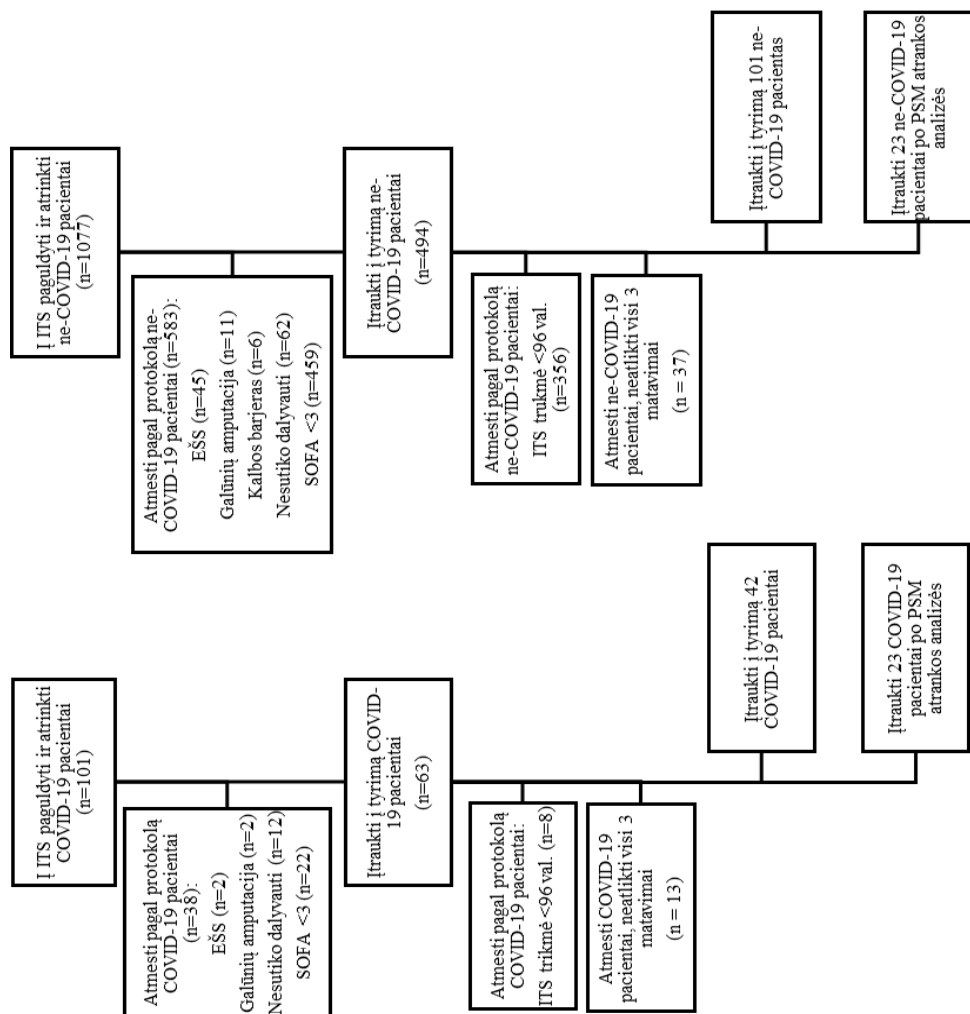
31 paveikslas. COVID-19 pacientų vidutinės raumenų storio reikšmės 1-ą, 5-ą ir 7-ą paromis



32 paveikslas. COVID-19 pacientų raumenų procentinis pokytis tarp 1-os ir 5-os bei tarp 1-os ir 7-os parų

4.8. COVID-19 pacientų ir ne COVID-19 pacientų rezultatų palyginimas

Atlikta papildoma analizė, kur palygintos dvi atskiros kohortos: pacientų be COVID-19 (n=101) ir pacientų, gydytų dėl COVID-19 (n=42) (33 pav.).



33 paveikslas. COVID-19 pacientų ir ne COVID-19 pacientų atrankos schema

Pacientų, gydytų ITS dėl COVID-19 ir be jo, charakteristikos reikšmingai skyrėsi. COVID-19 pacientai dažniau buvo nutukę ($p < 0,0001$), turėjo mažesnius APACHE II balus (12,69 vs. 18,2; $p < 0,0001$), taip pat mažesnius SOFA balus 1-ą dieną (4,02 vs. 7,90; $p < 0,0001$) ir 7-ą dieną (4,36 vs. 6,16; $p = 0,007$). Tuo pačiu metu jiems buvo nustatyta didesnė mitybos nepakankamumo rizika pagal NRS-2002 skalę (4,64 vs. 3,60; $p < 0,0001$). Invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija rečiau taikyta COVID-19 pacientams (64,3 % vs. 87,1 %; $p = 0,003$), kas greičiausiai atspindi dažnesnę didelės tėkmės deguonies terapijos taikymą. Nepaisant to, jiems buvo nustatytas reikšmingai blogesnis P/F santykis (arterinio kraujo deguonies dalinio slėgio ir įkvėpiamo deguonies frakcijos santykis) (58,39 vs. 114,05; $p < 0,0001$), o miorelaksantai pirmą gydymo ITS savaitę buvo skirti beveik dvigubai dažniau ($p < 0,001$). Svarbu pabrėžti, kad COVID-19 pacientai dažniau pasiekdavo neigiamą kaupiamąjį skysčių balansą tiek 5-ą dieną ($p < 0,0001$), tiek 7-ą dieną ($p < 0,0001$), kas galėjo turėti įtakos raumenų masės vertinimui.

Siekiant eliminuoti pradinės grupių skirtis, buvo atlikta porinė atvejų parinktis (PSM) naudojant artimiausio kaimyno 1:1 algoritmą ir gautos 23 poros pacientų. Po suderinimo COVID-19 pacientai išliko reikšmingai dažniau nutukę, taip pat liga jiems išliko sunkesnė pagal APACHE II ir SOFA 1-os dienos balus. Jie taip pat turėjo neigiamesnį skysčių balansą ir blogesnius oksigenacijos rodiklius, jiems rečiau buvo taikoma invazinė DPV. Išsamios pacientų charakteristikos prieš suderinimą ir po jo pateiktos 10 lentelėje.

10 lentelė. COVID-19 pacientų ir ne COVID-19 pacientų charakteristika

Parametras	Nesuderinta kohorta			Suderinta kohorta		
	Ne COVID-19 pacientai (n = 101)	COVID-19 pacientai (n = 42)	p reikšmė	Ne COVID-19 pacientai (n = 23)	COVID-19 pacientai (n = 23)	p reikšmė
Amžius, metais	55,3 ± 11,31	77,2 ± 8,49	0,333	57,3 ± 10,74	56,6 ± 12,42	0,84
Vyriškioji lytis	73,3 %	59,5 %	0,115	60,9 %	47,8 %	0,375
KMI, kg/m ²	28,9 ± 6,24	33,96 ± 6,92	<0,0001	27,6 ± 5,78	34,82 ± 8,5	0,002
Pacientų profilis						
Terapinis, n (%)	57 (56,4)	42 (100)				
Chirurginis, n (%)	42 (41,6)	-				
Trauma, n (%)	2 (2,0)	-				
Diagnozė hospitalizacijos metu, n (%)	23 (22,8)	-				
Ūminis pankreatitas	18 (17,8)	42 (100)				
UKN	17 (16,7)	-				
Pooperaciniai	14 (13,9)	-				
Kepenų cirozė	8 (7,9)	-				
Sepsis	7 (6,9)	-				
Kardiovaskulinės ligos	2 (2,0)	-				
Metabolinės ligos	2 (2,0)	-				
Politrauma	10 (10,0)	-				
Kitos	18,2 ± 7,23	12,69 ± 4,64	<0,0001	16,44 ± 5,26	12,44 ± 4,36	0,007
APACHE II balas	7,9 ± 3,17	4,02 ± 2,02	<0,0001	6,17 ± 3,11	4,44 ± 2,25	0,035
SOFA balas, 1-a diena						
SOFA balas, 7-a diena	6,16 ± 3,89	4,36 ± 2,44	0,007	5,0 ± 3,06	4,13 ± 2,6	0,305
NRS-2002 balas	3,6 ± 1,30	4,64 ± 1,21	<0,0001	4,09 ± 1,47	4,65 ± 1,11	0,149
DPV, n (%)	88,0 (87,1)	27 (64,3)	0,003	21 (91,3)	12 (52,2)	0,003
Trukmė, dienomis	12,1 ± 19,21	9,83 ± 10,07	0,812	11,88 ± 14,83	9,03 ± 9,91	0,449

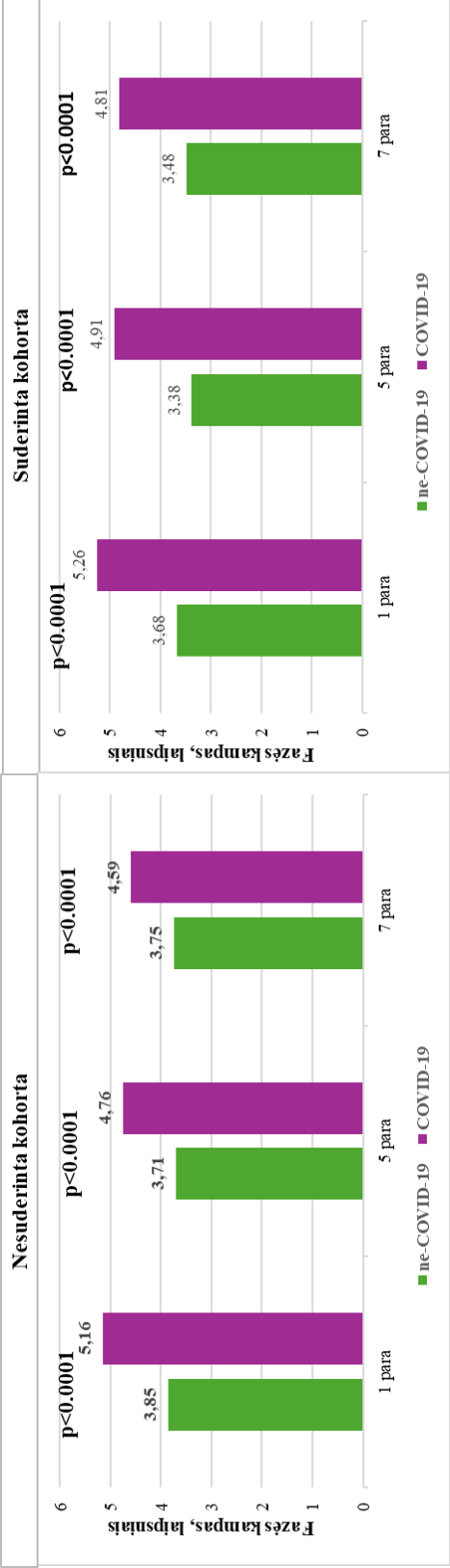
	Nesuderinta kohorta				Suderinta kohorta		
	Ne COVID-19 pacientai (n = 101)	COVID-19 pacientai (n = 42)	p reikšmė		Ne COVID-19 pacientai (n = 23)	COVID-19 pacientai (n = 23)	p reikšmė
Parametras							
DPV 7 dienos	73 (72,3)	26 (61,9)	0,238		16 (69,6)	11 (47,8)	0,134
NIV, n (%) Trukmė, dienomis	-	2 (4,76) 0,83 ± 3,9	-		-	8,7 0,06 ± 0,21	-
HFOT, n (%)	-	36 (85,7)	-		-	82,6	-
Trukmė, dienomis		4,72 ± 4,2				4,42 ± 4,02	
P/F blogiausias, 7 dienos	114,05 ± 59,02	58,39 ± 15,83	< 0,0001		108,7 ± 49,43	63,22 ± 16,57	< 0,0001
Sedacija, 7 dienos, n (%)	26 (61,9)	77 (76,24)	0,215		17 (73,9) 3,83 (2,93)	12 (52,2) 2,87 (3,22)	0,127 0,298
Relaksantai, 7 dienos, n (%)	35 (34,65)	24 (57,14)	0,001		13 (56,5) 0,96 (1,72)	11 (47,8) 0,96 (1,4)	0,555 1,000
Mityba							
E kcal/kg/d.	16,9 ± 5,55	15,89 ± 5,10	0,307		17,6 ± 6,38	16,74 ± 5,64	0,628
Baltymas g/kg/d.	0,8 ± 0,33	0,92 ± 0,37	0,268		0,92 ± 0,35	0,97 ± 0,41	0,609
PIT	42 (41,6)	11 (26,19)	0,083		7 (30,4)	4 (17,4)	0,3
CRB, mg/l	287 ± 157,75	252,47 ± 141,21	0,201		275,33 ± 154,63	233 ± 131,06	0,322
Albuminas, g/l	22,8 ± 5,69	25,61 ± 5,07	0,007		21,87 ± 5,69	26,17 ± 4,84	0,009
Suminis SB, 5-a para, ml	2330 ± 4420	-616 ± 2749	< 0,0001		2656 ± 3512	-714 ± 2794	0,001
Suminis SB, 7-a para, ml	1660 ± 5616	-1181 ± 3500	< 0,0001		2229 ± 3889	-1317 ± 3816	0,003
Gydymo ITS trukmė, dienos	19,2 ± 19,19	17,12 ± 9,56	0,597		18,04 ± 14,03	16,61 ± 10,05	0,692
Dinamometrija, kg	26,83 ± 15,77	24,28 ± 17,44	0,431		20,82 ± 13,6	23,98 ± 15,69	0,431
Liekamosios raumenų jėgos %	71,98 ± 36,65	69,09 ± 41,81	0,839		67,46 ± 42,61	71,63 ± 38,62	0,839
Mirštamumas ITS	35 (34,70)	15 (35,7)	1,0		9 (39,1)	6 (26,1)	0,345

Duomenys pateikti kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis arba n (%)

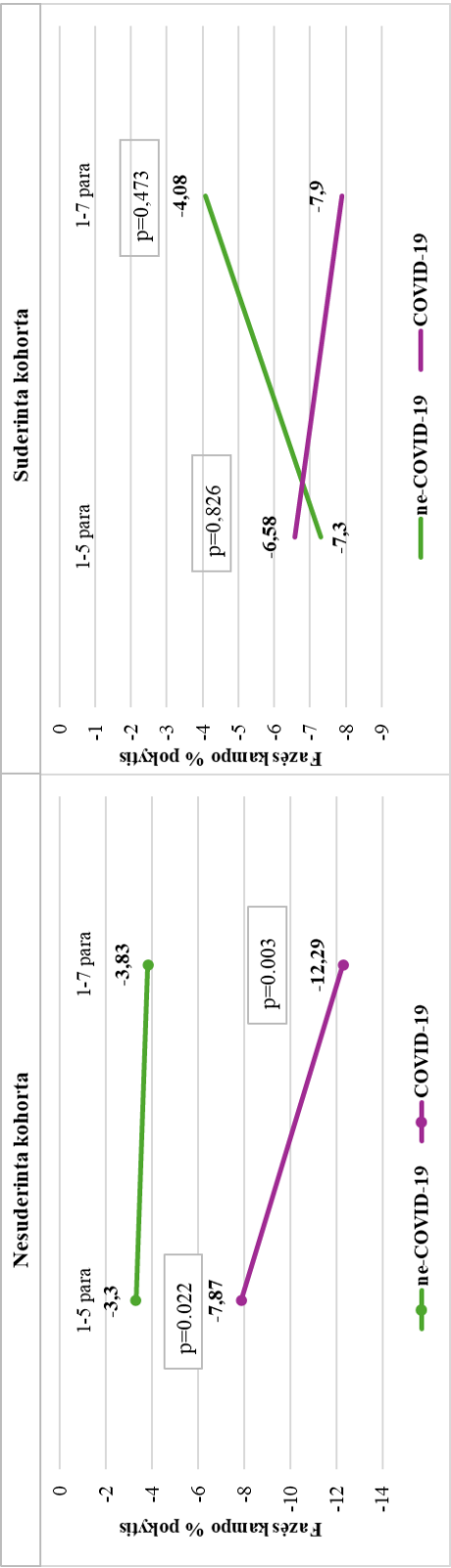
FK palyginimas tarp grupių

Vidutinės FK reikšmės ($\pm$ SN) buvo reikšmingai blogesnės ne COVID-19 grupėje nei COVID-19 grupėje visomis matavimo dienomis: 1-ą dieną ($5,16 \pm 0,78$ vs. $3,85 \pm 1,23$; $p < 0,0001$), 5-ą dieną ($4,76 \pm 0,88$ vs. $3,71 \pm 1,35$; $p < 0,0001$) ir 7-ą dieną ($4,59 \pm 0,96$ vs. $3,75 \pm 1,38$; $p < 0,0001$) (34 pav.). Reikšmingas skirtumas tarp grupių nustatytas ir pagal FK procentinius pokyčius: tarp 1-os ir 5-os dienos ($-7,87 \% \pm 9,57 \%$ vs. $-3,30 \% \pm 19,85 \%$; $p = 0,022$) bei tarp 1-os ir 7-os dienos ($-12,29 \% \pm 12,35 \%$ vs. $-3,83 \% \pm 19,25 \%$; $p = 0,003$) (35 pav.). Kitų BIA parametrų, įskaitant TBW, liesą kūno masę, procentinį liesosios masės pokytį ar griaučių raumenų masės pokytį, reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta. Grupės viduje lyginant FK tarp 5-os ir 7-os dienų reikšmingų pokyčių taip pat nenustatyta (ne COVID-19 grupė: $p = 0,374$; COVID-19 grupė: $p = 0,143$).

Po PSM reikšmingi absoliutūs FK skirtumai tarp grupių išliko visomis matavimo dienomis. Tačiau procentinių FK pokyčių tarp 1–5 ir 1–7 dienų skirtumai tarp grupių nebebuvo statistiškai reikšmingi. Kiti BIA parametrai po suderinimo taip pat nepakito. Grupės viduje lyginant FK tarp 5-os ir 7-os dienos reikšmingų pokyčių nenustatyta (ne COVID-19 grupė: $p = 0,674$; COVID-19 grupė: $p = 0,138$). Išsamūs FK rezultatai prieš ir po PSM pateikti 34 ir 35 pav



34 paveikls. FK palyginimas 1-ā, 5-ā ir 7-ā ITS gydymo dienomis pacientams, sergantiems ir nesergantiems COVID-19. Suderinta kohorta po PSM taikymo.

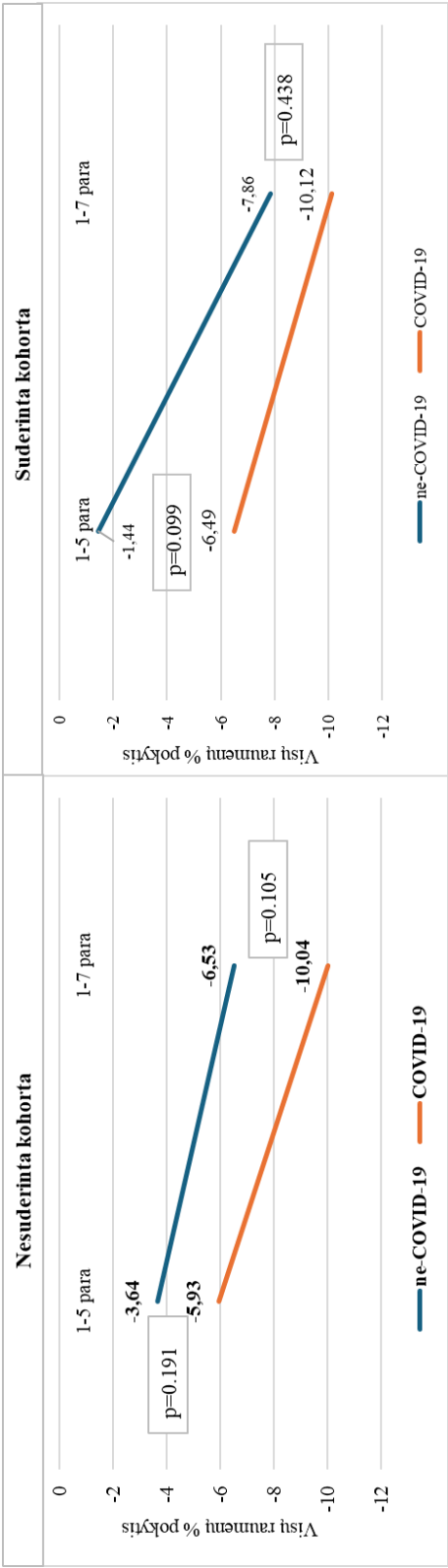


35 paveikslas. Fazės kampo procentiniai skirtumai tarp grupių ITS gydymosi metu, kai FK, matuotas BIA, pateikiamas kaip procentinis pokytis laikui bėgant, pradinio atskaitos tašku laikant 1-os dienos reikšmes, suderintoje kohortoje po PSM taikymo.

Ultragarso matavimų palyginimas tarp grupių

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp COVID-19 ir ne COVID-19 grupių, vertinant raumenų storio pokyčius UG metodu, nenustatyta: tarp 1-os ir 5-os dienos ($-5,93 \% \pm 8,11 \%$ vs. $-3,64 \% \pm 9,99 \%$; $p = \text{n.s.}$) bei tarp 1-os ir 7-os dienos ($-10,04 \% \pm 10,01 \%$ vs. $-6,53 \% \pm 12,39 \%$; $p = \text{n.s.}$). Tačiau grupės viduje laikui bėgant nustatytas reikšmingas raumenų storio mažėjimas abiejose grupėse: ne COVID-19 ($p = 0,009$) ir COVID-19 ($p = 0,02$).

Po PSM reikšmingų skirtumų tarp grupių pagal UG matuotus raumenų storio pokyčius tarp 1–5 ir 1–7 dienų taip pat nenustatyta. Vis dėlto reikšmingo raumenų masės nykimo tendencija grupės viduje laikui bėgant išliko abiejose grupėse: ne COVID-19 ($p = 0,003$) ir COVID-19 ($p = 0,018$) (36 pav.).

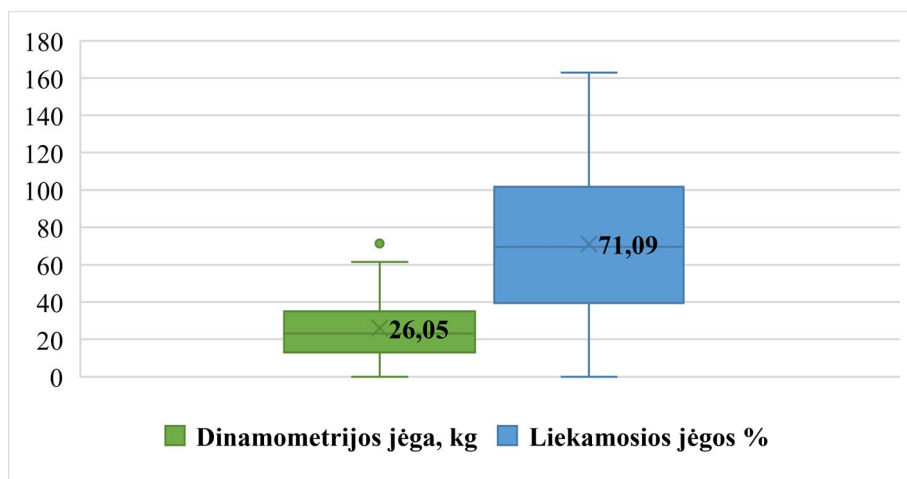


36 paveikslas. Raumenų storio procentiniai skirtumai tarp grupių ITS gydymosi metu, kai raumenų storis, matuotas ultragarsu, pateikiamas kaip procentinis pokytis laikui bėgant, pradinio atskaitos tašku laikant pirmos dienos reikšmes, suderintoje kohortoje po PSM taikymo.

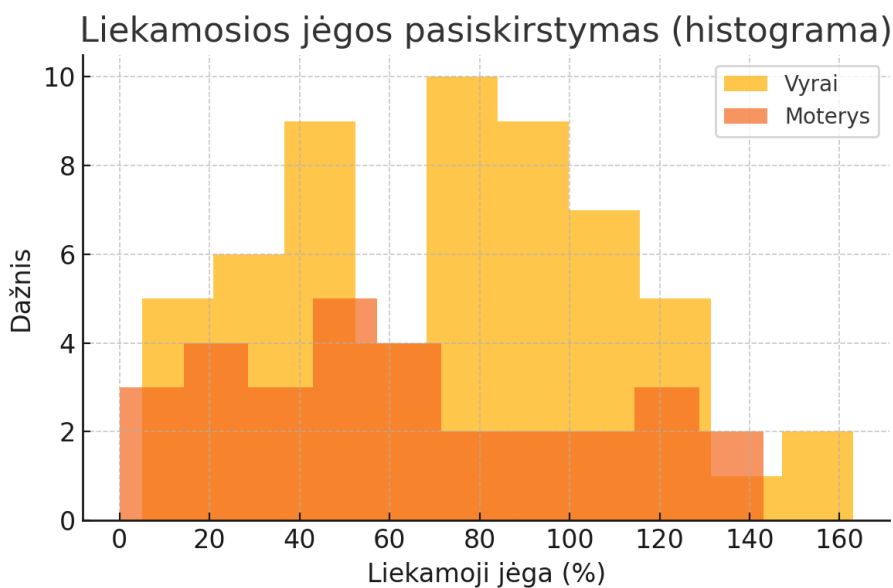
4.9. Dinamometrija

Išvykimo iš intensyviosios terapijos skyriaus dieną buvo įvertinta išgyvenusių pacientų raumenų jėga, naudojant rankinį dinamometrą. Taip pat apskaičiuotas liekamosios raumenų jėgos procentas pagal amžiaus ir lyties norminius dydžius. Vertinimo metu 88 pacientai (58 vyrai ir 30 moterų) galėjo atlikti rankos paspaudimo testą. Vidutinė rankos raumenų jėga siekė 26,05 kg (SN 16,24) (37 pav.), vyrų – 31,35 kg (SN 16,58), o moterų – 15,8 kg (SN 9,31) ($p < 0,001$). Bendras raumenų silpnumo dažnis sudarė 14,77 %; tarp vyrų (jėga < 11 kg) – 10,34 %, tarp moterų (jėga < 7 kg) – 23,33 % ($p = 0,122$). Bendros kohortos liekamoji raumenų jėga siekė 71,09 % (SN 38,09) (30 pav.), vyrų – 73,96 % (SN 37,14), o moterų – 65,55 % (SN 39,91) ($p = 0,342$).

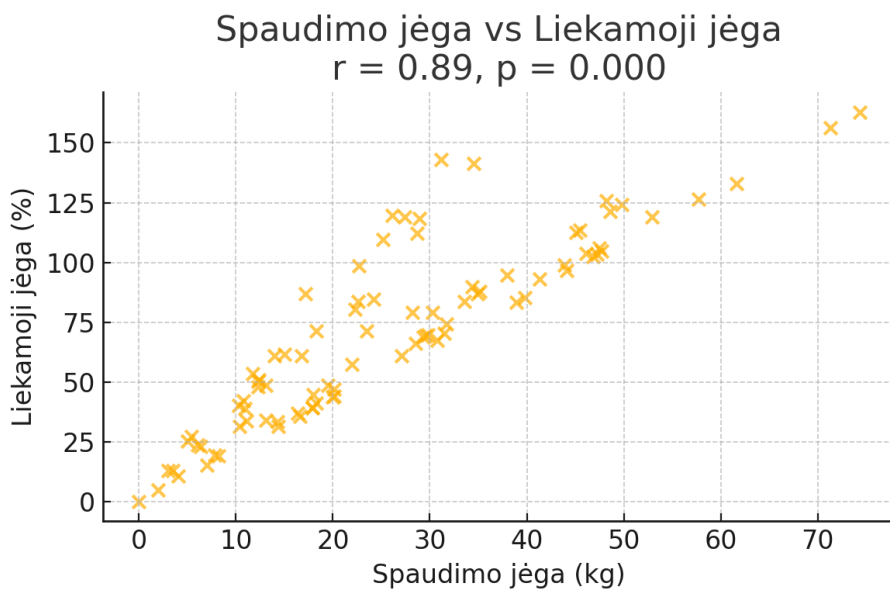
Nors moterų absoliuti paspaudimo jėga išvykimo iš ITS dieną buvo statistiškai reikšmingai mažesnė nei vyrų, nei raumenų silpnumo dažnis, nei liekamosios jėgos procentas tarp lyčių reikšmingai nesiskyrė. Vidutiniškai moterų liekamoji raumenų jėga buvo 8,41 % mažesnė (žr. 38 pav. histogramą). Tarp absoliučios raumenų jėgos ir liekamosios raumenų jėgos nustatyta labai stipri teigiama koreliacija, kuri buvo statistiškai reikšminga (Pearson $r = 0,89$; $p < 0,001$) (39 pav.).



37 paveikslas. Raumenų jėga matuojant dinamometru iškėlimo iš ITS dieną ir liekamosios jėgos procentas pagal lytį ir amžių



38 paveikslas. Liekamosios jėgos (%) pasiskirstymas (histograma) tarp vyrų ir moterų



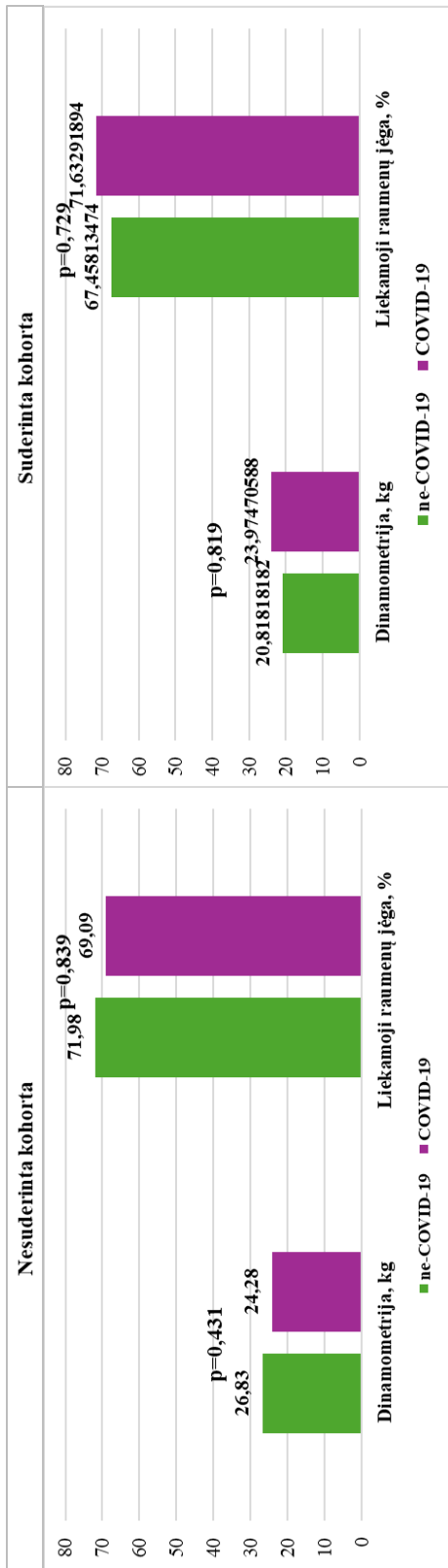
39 paveikslas. Koreliacija tarp raumenų spaudimo jėgos (kg) ir liekamosios raumenų jėgos (%). Kuo didesnė spaudimo jėga (kg), tuo didesnis ir liekamosios jėgos procentas.

Raumenų jėgos palyginimas tarp grupių (COVID-19 vs. ne COVID-19)

Raumenų silpnumo dažnis pagal rankos dinamometriją buvo 9,84 % ne COVID-19 grupėje ir 25,93 % COVID-19 grupėje ($p = 0,099$, Odds Ratio 3,21, 95 % PI: [0.96, 10.70]). COVID-19 grupė turėjo apie 3 kartus didesnę tikimybę raumenų silpnumui vystytis. Tačiau kadangi apatinė galimybių santykio (CI) riba (0,96) yra mažesnė už 1, šis skirtumas nėra statistiškai patikimas.

Absoliuti raumenų jėga, matuojama dinamometru išrašant iš ITS, tarp grupių reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,431$). Reikšmingų skirtumų nenustatyta ir pagal liekamąją raumenų jėgą ($p = 0,839$).

Po PSM raumenų silpnumo dažnio pagal rankos dinamometriją skirtumai taip pat nebebuvo reikšmingi: 27,3 % ne COVID-19 grupėje ir 17,6 % COVID-19 grupėje ($p = 0,544$). Šie rezultatai po PSM išliko nuoseklūs (40 pav.).



40 paveikslas. Raumenų jėgos, išmatuotos dinamometru, skirtumai pacientams, sirgusiems ir nesirgusiems COVID-19: išgyvenusiujų rankų raumenų jėga (kg) išrašymo iš intensyviosios terapijos skyriaus dieną, įvertinta rankų spaudimo dinamometru; liekamoji raumenų jėga procentais apskaičiuota pagal amžiaus ir lyties normą; tiriamosios grupės suderintos pagal PSM.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Raumenų masės vertinimas ITS pacientams yra sudėtingas dėl nuoseklios metodikos stokos ir reikšmingos skysčių balanso svyravimų įtakos kritinės būklės pacientams. Šio tyrimo rezultatai patvirtino, kad raumenų masės ir funkcijos pokyčiai intensyviosios terapijos metu yra ankstyvi, reikšmingi ir jiems turi įtakos daugelis veiksnių. Nustatyta, kad per pirmąsias septynias gydymo ITS dienas pacientams reikšmingai mažėjo raumenų storis, ypač šlaunies tiesiojo ir tarpinio plačiojo, o šių pokyčių BIA matavimai patikimai neatspindėjo. Be to, raumenų funkcijos įvertinimas dinamometrija išrašymo dieną atskleidė reikšmingą jėgos sumažėjimą bei aukštą raumenų silpnumo dažnį, ypač moterų grupėje.

Mūsų tyrimas buvo sutelktas į du prie ITS paciento lovos pritaikomus raumenų masės nykimo vertinimo metodus – BIA ir raumenų UG. Per stebėjimo savaitę FK pokyčių nors ir pastebėta, tačiau jie nebuvo statistiškai reikšmingi. Tyrimo metu nustatyta, kad pacientai į ITS pateko turėdami žemas FK reikšmes (3,9° (SN 1,23)), kurios gydymo metu šiek tiek kito, tačiau reikšmingo skirtumo tarp 1-os, 5-os ir 7-os dienų nerasta. Tačiau raumenų nykimas nustatytas matuojant UG ir buvo statistiškai reikšmingas.

Ūmus griaučių raumenų nykimas yra aktuali medicininė problema kritine liga sergantiems pacientams. Vidutiniškai šie pacientai praranda apie 2 % griaučių raumenų per dieną per pirmąją hospitalizacijos ITS savaitę (21). Raumenų masės netekimas yra susijęs su nepalankiomis baigtimis ir didesniu mirštamumu (10). Dažniausiai naudojami raumenų masei matuoti vaizdiniai metodai yra MRT, UG, KT ties L3 ir DEXA. Tačiau dauguma šių metodų atima daug laiko ir sunkiai pritaikomi kritinės būklės pacientams. BIA yra naujas, lengvai taikomas metodas, neseniai pradėtas naudoti raumenų nykimui, skysčių balansui ir ITS pacientų prognozei vertinti.

Mūsų atlikta daugiamatė regresinė analizė parodė, kad FK pokyčius nepriklausomai galėjo įtakoti lytis, amžius bei KMI ir skysčių balansas 5-ą ir 7-ą dienomis. Šie veiksniai tikriausiai atspindi skirtingą pradinę kūno sudėtį, raumenų ir riebalinio audinio santykį bei vandens pasiskirstymo ypatumus. Vyresnis amžius gali būti susijęs su mažesne pradine raumenų mase ir kitokiu ląstelinio bei ekstraląstelinio vandens santykiu, o didesnis KMI gali komplikuoti bioimpedanso rodiklių interpretaciją dėl didesnio kūno sudėties heterogeniškumo. Todėl fazės kampo vertinimas ITS pacientams turėtų būti grindžiamas ne vien absoliučia rodiklio reikšme ar jo dinamika, bet ir platesniu klinikiu kontekstu, įskaitant demografinius ir antropometrinius veiksnius bei skysčių balansą. Kaip nurodyta A. Bosy-Westphal tyrime, KMI tiesiogiai veikia patį BIA matavimą (136), o tai sutampa su mūsų duomenimis.

Tiesinės regresijos analizėje, vertinant UG matuotus raumenų storio pokyčius, reikšmingą poveikį turėjo NRS-2002 skalės balas, CRB, inkstų pakaitinė terapija ir 7-os dienos skysčių balansas. NRS-2002 yra priemonė, naudojama ne tik IT pacientų mitybos rizikai vertinti, bet ir mirštamumui prognozuoti (137) bei kitoms hospitalinėms baigtims, tokioms kaip gydymo trukmė, pakartotinė hospitalizacija ITS ir mirštamumas ligoninėje (138). Mūsų tyrime raumenų masės mažėjimą lėmė prasta pacientų mitybos būklė pagal NRS-2002 skalę hospitalizacijos IT pradžioje. CRB taip pat turėjo įtakos raumenų nykimui, o tai patvirtina kiti tyrimai, parodę, kad uždegiminis atsakas lemia raumenų nykimą IT pacientams. CRB įtaką raumenų nykimui histologiškai įrodė Wahlin-Larsson ir kt. (139) bei BIA matuodami SMM ir rankų jėgą – Liu ir kt. (140). Panašių tyrimų, kaip ir mūsų, yra atlikta. N. Nakanishi ir kolegos lygino BIA ir UG metodų taikymą vertinant ITS pacientų raumenų nykimą (20). Jų tyrime nustatytas reikšmingas raumenų storio pokytis UG, tačiau BIA parodė tik nereikšmingą FK sumažėjimą, kas atitinka mūsų duomenis. Autoriai nustatė gana ryškų raumenų nykimą – iki 18,2 % 7-ą dieną ir 21,8 % 10-ą dieną. Mūsų tyrime nustatytas mažesnis, bet vis tiek reikšmingas santykinis raumenų storio pokytis. Tai galima paaiškinti tuo, kad mūsų imtis buvo didesnė, o pacientai – mažiau sunkūs (APACHE II balas 18,2 lyginant su N. Nakanishi ir bendraautorių balu 28). Kaip ir N. Nakanishi ir bendraautorių tyrime, raumenų masės pokyčių pagal BIA procentai nekoreliavo su UG rezultatais ($p = 0,69$), panašiai kaip ir mūsų tyrime ($p = 0,14$). Ryškų raumenų nykimą nustatė ir S. Parry ir bendraautoriai, naudodami UG IT pacientų raumenų nykimui vertinti (2). Tačiau tai buvo mažos apimties tyrimas su sunkiais pacientais (APACHE II > 23). Atsižvelgdami į mūsų ir šiuos rezultatus, manome, kad UG yra patikimesnis metodas vertinant raumenų nykimą ITS pacientams.

BIA taikymo raumenų nykimui vertinti įrodymai nėra tokie aiškūs. Mūsų tyrimas parodė, kad šie du metodai nekoreliuoja tarpusavyje. Iš tiesų pastebėta neigiama koreliacija tarp metodų: 5-ą ir 7-ą dieną UG matuojama raumenų masė mažėjo, o BIA matuotas FK netgi didėjo. Šie rezultatai rodo, kad BIA yra netinkamas metodas raumenų masės dinamikai vertinti ITS pacientams, tikėtina, dėl didelės skysčių balanso įtakos šiam metodui, kas gali nulemti netikslius matavimus. Mūsų rezultatai atskleidė FK skirtumus tarp teigiamo ir neigiamo skysčių balanso grupių 5-ą ir 7-ą dienomis. Be to, nustatytas reikšmingas FK sumažėjimas 7-ą dieną, palyginti su 1-a diena, ir tai buvo susiję su skysčių balansu. Kitų tyrimų, nagrinėjusių infuzinės terapijos valdymą ir perkrovą skysčiais ITS pacientams (21,22), rezultatai rodo panašią tendenciją. Nustatėme, kad teigiamas skysčių balansas turėjo statistiškai reikšmingą įtaką BIA parametrams: FK ir ECW/TBW reikšmingai sumažėjo,

o FFM ir SMM padidėjo esant teigiamam skysčių balansui. Tyrimai, atlikti su hemodializuojamais ir ITS pacientais, parodė panašius rezultatus: teigiamas skysčių balansas turėjo statistiškai reikšmingą įtaką tiems patiems BIA parametrams. R. Cleymaet su bendraautoriais neseniai atliktame tyrime nustatė, kad BIA parametrai yra stipriai priklausomi nuo hidratacijos būklės, taip pat nuo mitybos, amžiaus ir lyties (134). Remiantis šiais duomenimis, galima daryti išvadą, kad BIA yra reikšmingai veikiama hidratacijos būklės ir gali būti naudinga vertinant skysčių balansą, tačiau ne raumenų nykimą. Galime teigti, kad BIA gali būti naudojama kaip raumenų nykimo žymuo tik koregavus skysčių homeostazę.

Metodų skirtumai ir skirtinga skysčių balanso įtaka gali būti paaiškinami skirtingais fizikiniais principais, kuriais šie metodai remiasi. BIA vertina bendrą kūno impedansą, kuris atspindi atsparumą kintamajai srovei ir susideda iš dviejų elementų: pasipriešinimo (R) ir reaktyvumo (Xc). Pasipriešinimas rodo įtampos sumažėjimą dėl elektros srovės tekėjimo, atspindėdamas laidumą per joninius tirpalus. Reaktyvumas atspindi srovės tėkmės delsą, matuojamą fazės poslinkiu, ir susijęs su dielektrinėmis savybėmis, tokiomis kaip ląstelių membranų talpa. Akivaizdu, kad elektros laidumas yra proporcingas vandens ar elektrolitų kiekiui (141). Esant reikšmingam teigiamam skysčių balansui, audinių edema gali iškraipyti BIA matavimus ir lemti netikslius raumenų nykimo įverčius.

UG metodas paremtas struktūrų vaizdinimu ultragarsu dėl ultragarso bangų atspindžio, lūžio ir slopinimo. Vandens gausiuose audiniuose, pavyzdžiui, raumenyse, ultragarsas gali prasiskverbti ir būti iš dalies atspindėtas bei lūžti sandūrose, suteikdamas informacijos apie gilesnes struktūras (142). Dėl skirtingo ultragarso bangų atspindžio kartu su minimaliu lūžiu ir slopinimu, gali būti pateikiamas skirtingų audinių vaizdas. Yra nuogastavimų, kad audinių edema gali pabloginti UG vaizdų kokybę sukeldama artefaktus. Naujausias tyrimas parodė, kad skysčių balanso svyravimai paveikė poodinio audinio storį, bet neturėjo reikšmingos įtakos raumenų masei, kas leidžia manyti, jog vandens perteklius labiau linkęs kauptis poodiniuose audiniuose (20). Kito tyrimo duomenimis, poodinė edema ITS pacientams gali būti lengvai aptikta UG vaizdinimu, o teigiamas skysčių balansas nedaro reikšmingos įtakos raumenų masei vertinant UG (143). Tyrimų, nagrinėjančių skysčių balanso įtaką UG matavimams, trūksta. Nors šio reiškinio klinikinė reikšmė – būtent skysčių balanso įtaka raumenų storiui, matuotam UG – išlieka neaiški, atlikome papildomą analizę siekdami tai iširti. Nagrinėjome, kaip teigiamas skysčių balansas veikia UG pagrįstą raumenų nykimo diagnostiką. Be to, tyrėme sisteminio uždegiminio atsako ir hipoperfuzijos lygio sąsajas su kiekvienu iš šių metodų (BIA ir UG). Kalbant apie

UG taikymą raumenų nykimui vertinti, mūsų tyrimas parodė, kad teigiamas skysčių balansas neturėjo įtakos matavimams. Hipotetiškai tai galima paaiškinti ICW ir ECW pokyčiais raumenyse. Tyrimai su sveikais savanoriais, nagrinėję vandens molekulių judėjimą raumenų audinyje, parodė, kad esant dehidratacijai raumenų tūris sumažėja ir vėliau atsistato esant euvolemijai (144,145). Tai leidžia manyti, kad skysčių būklė nekeičia raumenų struktūros ar jų UG vaizdo. Kitas tyrimas, atliktas su vyresnio amžiaus pacientais, sergančiais sarkopenija, parodė, kad bendras vandens kiekis raumenyse išlieka nepakitęs (146), tačiau jis persiskirsto iš intraląstelinio į ekstraląstelinį tarpą. Vis dėlto šis persiskirstymas gali būti vertinamas UG metodu, nes jis nedaro įtakos pačiai raumenų struktūrai. Atsižvelgdami į šiuos duomenis, darome išvadą, kad UG yra patikimesnis metodas raumenų nykimui vertinti, net esant ryškiai teigiamam skysčių balansui.

Vertindami uždegimo įtaką raumenų storiui, matuotam UG, nustatėme statistiškai reikšmingus skirtumus tarp trijų pacientų grupių, suskirstytų pagal CRB lygį (< 100 , $100\text{--}200$ ir > 200 mg/l), lygindami 5-os ir 7-os dienos duomenis. BIA reikšmės tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Daugybė tyrimų parodė ryšį tarp uždegiminio atsako ir raumenų nykimo masto (38,147,148). Pernelyg aktyvuota uždegimo kaskada sukelia raumenų nykimą lemiančius mechanizmus: padidėjusią proteolizę, baltymų sintezės slopinimą ir sutrikusią raumenų regeneraciją, o tai galiausiai sąlygoja griaučių raumenų nykimą (38). Padidėję uždegiminių citokinų lygiai tiesiogiai susiję su sumažėjusia raumenų mase (147,148). Mūsų tyrime UG reikšmės atspindėjo tą pačią tendenciją.

Audinių perfuzija, vertinta pagal aukščiausią išmatuotą laktato koncentraciją ($< 1,5$, $1,5\text{--}2,5$ ir $> 2,5$ mmol/l), neturėjo įtakos UG matavimams. Tačiau statistiškai reikšmingi FK ir jo procentinio pokyčio skirtumai buvo nustatyti tiek 5-ą, tiek 7-ą dieną. Kitiems BIA parametrams laktato lygis neturėjo įtakos. Tai įdomūs rezultatai, kuriuos galima paaiškinti tuo, kad FK yra ląstelių membranos vientisumo ir funkcijos, o ne vien raumenų masės ar tūrio žymuo. ITS pacientams padidėjęs laktato kiekis greičiausiai atspindi sutrikusį deguonies pristatymą ir mitochondrijų disfunkciją – būklės, kurios gali sukelti ląstelių edemą, membranų pažeidimą ir pakitusią audinių talpą, o visa tai tiesiogiai veikia fazės kampą. Priešingai, UG atspindi struktūrinius, o ne funkcinis pokyčius. Tai, tikėtina, paaiškina, kodėl nėra UG rezultatų pokyčių, nepaisant skirtingų laktato koncentracijų.

Šie tyrimai bei mūsų rezultatai rodo, kad UG yra tinkamas metodas raumenų masei stebėti edemą turintiems kritinės būklės pacientams. Tačiau kyla klausimų dėl tyrėjų tarpusavio variacijos ir matavimų pakartojamumo (94). Mūsų tyrimą taip pat galėjo veikti šie trūkumai, tačiau regresijos analizė buvo koreguota pagal skysčių balansą ir kitus kintamuosius. Matavimų variacija buvo minimali, nes visus matavimus atliko vienas tyrėjas. Žinoma,

tam tikrų matavimų neatitikčių galėjo pasitaikyti, nes UG reikšmės gali paveikti paciento padėtis ar tyrėjo individualūs veiksniai. Vis dėlto manome, kad šie veiksniai reikšmingai nepaveikė mūsų rezultatų. Remiantis naujausiu tyrimu, instruktoriaus ir mokinių atliktų raumenų UG matavimų skirtumas neviršijo 5 % (149).

Papildomai atlikome tęstinį tyrimą, į kurį įtraukėme ITS pacientus, sergančius ūminiu kvėpavimo nepakankamumu dėl COVID-19 pneumonijos, ir palyginome jų raumenų nykimą su ITS pacientų, nesirgusių COVID-19. Siekiant sumažinti pradinį klaidinančių veiksnį ir užtikrinti tikslesnį raumenų nykimo baigčių palyginimą, buvo atlikta PSM analizė. Nors tai sumažino imties dydį, tačiau leido užtikrinti subalansuotą grupių palyginimą. Abi kohortos reikšmingai skyrėsi. COVID-19 pacientai dažniau buvo nutukę, – tai yra žinomas šios ligos rizikos veiksnys, kaip nurodo P. van der Voort ir bendraautoriai (150), – tačiau turėjo mažesnius ligos sunkumo balus pagal APACHE II ir SOFA skales, kas atitiko E. Wilfong ir bendraautorių (151) pateiktus duomenis. COVID-19 pacientams taip pat rečiau reikėjo invazinės DPV (64,28 % vs. 88,00 %) nei pacientams be COVID-19, kas labiau atspindi dažnesnį didelės tėkmės deguonies terapijos (HFOT) taikymą šios grupės pacientams. Įrodyta, kad šis gydymo būdas mažina intubacijų, hospitalinių infekcijų dažnį ir mirštamumą, kaip parodė D. Obradovic, G. Beduneau ir J. Frat bei jų bendraautorių tyrimai (152–154). Vis dėlto, dėl blogesnio P/F santykio, esant poreikiui taikyti invazinę DPV, COVID-19 pacientams dažniau reikėjo gilesnės sedacijos ir neuromuskulinės blokados. Nors DPV ir gydymo ITS trukmė mūsų tyrime tarp grupių nesiskyrė, COVID-19 pacientams – nepaisant mažesnių APACHE II ir SOFA balų – dažniau reikėjo neuromuskulinės blokados. Naujausia P. Bellaver ir bendraautorių atlikta metaanalizė nepatvirtino, kad neuromuskulinė blokada didina ICUAW riziką (155), tačiau vėlesnio F. Armestar tyrimo duomenys parodė, kad miorelaksantų vartojimas 3,54 karto didina ICUAW riziką ITS pacientams (156).

Visi COVID-19 pacientai mūsų kohortoje buvo gydomi kortikosteroidais pagal standartinius protokolus; tačiau duomenys apie COVID-19 nesergančių pacientų kortikosteroidų vartojimą nebuvo renkami. Naujausi tyrimai rodo, kad kortikosteroidų poveikis ICUAW išsivystymui tebėra diskusijų klausimas. Kai kuriuose tyrimuose, įskaitant C. Hough bei D. Keh ir bendraautorių, aiškios sąsajos nenustatyta (157,158), o sisteminė T. Yang atlikta apžvalga parodė, kad kortikosteroidai gali prisidėti prie ICUAW išsivystymo tam tikrose kritine liga sergančių pacientų pogrupiuose (159).

Atsižvelgiant į didelę plaučių pažeidimą COVID-19 pacientams, buvo taikyta ribojančios skysčių terapijos strategija, kurios metu 5-ą ir 7-ą dienomis sukauptas skysčių balansas buvo mažesnis. Ribojanti skysčių terapija

COVID-19 pacientams yra rekomenduojama, nes padeda anksčiau atjunkyti nuo DPV ir trumpina gydymo ITS bei ligoninėje trukmę, kaip parodė S. Ahuja, S. Eftekhar ir R. Esper Trembl ir jų bendraautorių atlikti tyrimai (160–162). Mūsų tyrime COVID-19 grupėje DPV trukmė buvo trumpesnė, tačiau statistiškai nereikšmingai. Be to, gydymo ITS trukmė ir mirštamumas tarp grupių nesiskyrė – ši įžvalga verta tolesnės diskusijos.

Po PSM analizės COVID-19 pacientai išliko dažniau nutukę ir pasižymėjo didesniu ligos sunkumu (pagal APACHE II ir SOFA balus). Statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių išliko pagal P/F santykį ir sukauptą skysčių balansą 5-ą ir 7-ą dienomis.

Kalbant apie BIA reikia pasakyti, kad pacientai be COVID-19 visais laiko momentais turėjo blogesnes FK reikšmes. H. Moonen su bendraautoriais atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 41 COVID-19 sergantis ITS pacientas, nustatyta, kad FK hospitalizacijos metu buvo $5,2^\circ$ (123), panašiai kaip ir mūsų kohortoje ($5,16^\circ$). Mes taip pat nustatėme statistiškai reikšmingą skirtumą tarp grupių pagal procentinį FK pokytį 5-ą ir 7-ą dienomis – mažėjimas buvo ryškesnis COVID-19 pacientams. A. García-Grimaldo su bendraautoriais gavo panašius rezultatus, nustatę 8,1 % FK sumažėjimą per pirmąsias septynias gydymo ITS dienas (163), o mūsų tyrime šis sumažėjimas siekė 12,29 %. Nors mūsų duomenys parodė šiek tiek didesnę ICW/TBW santykį ($0,399 \pm 0,010$), manome, kad labiau neigiamas skysčių balansas COVID-19 kohortoje galėjo pagerinti BIA matavimų tikslumą. Du ankstesni tyrimai su ne COVID-19 ITS pacientais parodė, kad FK sumažėjimą lėmė padidėjusi hidratacija: Denneman ir kt. nustatė, jog suminis teigiamas skysčių balansas 7-ą dieną reikšmingai sumažino FK ($-0,4^\circ$; $p < 0,01$) (22), o kitas tyrimas patvirtino panašų poveikį kitiems BIA parametrams (21).

Remiantis UG matavimais, mūsų tyrime raumenų storio pokyčiai tarp grupių nesiskyrė. Tai leidžia manyti, kad UG matavimai yra mažiau nei BIA veikiami skysčių balanso – tai atitinka mūsų ankstesnio tyrimo, kuriame vertinome tik pacientus be COVID-19, rezultatus (164). Abiejose grupėse UG parodė progresuojantį raumenų nykimą. Nors mūsų metodika skyrėsi, M. Umbrello ir kt., vertindami COVID-19 pacientų tiesiojo šlaunies raumens skerspjuvio plotą, diafragmos storį ir echogeniškumą, nustatė, kad neišgyvenusių pacientų grupėje pirmą gydymo savaitę reikšmingai sumažėjo tiek tiesiojo šlaunies raumens skerspjuvio plotas, tiek diafragmos storis, kartu didėjo echogeniškumas. Šie rezultatai rodo, kad ankstyvi raumenų dydžio ir kokybės pokyčiai gali būti susiję su mitybos būkle, ypač su sukauptu baltymų deficitu, bei infuzinės terapijos valdymo strategija (51,165). M. de Andrade-Junior su bendraautoriais taip pat nustatė 18,6 % šlaunies keturgalvio raumens

storio sumažėjimą per 10 dienų COVID-19 pacientams ($p < 0,05$) (165). Mūsų kohortoje raumenų nykimas per 7 dienų laikotarpį ITS siekė $-10,04\%$ ($p = 0,02$). Vis dėlto, mūsų pacientai buvo mažiau sunkūs (pagal APACHE II ir SOFA balus), o UG atlikimo laikas skyrėsi, kas gali iš dalies paaiškinti skirtumus tarp nustatyto raumenų nykimo.

Rankų raumenų jėgos matavimas dinamometru parodė panašias absoliučias raumenų jėgas ir liekamosios jėgos procentines reikšmes tarp grupių, tačiau raumenų silpnumo dažnis reikšmingai skyrėsi. Po PSM ši raumenų silpnumo dažnio skirtumo reikšmė tapo statistiškai nereikšminga, o absoliuti ir liekamoji raumenų jėga taip pat išliko statistiškai nereikšmingos tarp grupių. E. Rahiminezhad tyrimas parodė, kad ICUAW dažniau diagnozuojama COVID-19 pacientams 7-ą dieną, raumenų jėga buvo reikšmingai mažesnė jau hospitalizacijos metu (166). Tai galima paaiškinti tiek tiesiogine (per AKF2 receptorius ir bioaktyvius sfingolipidus), tiek netiesiogine (per citokinų audrą) neuromuskulinės sistemos pažaida, kaip aprašė E. Meacci su bendraautoriais COVID-19 atveju (167). N. Ali ir bendraautorių atlikta analizė parodė, kad rankų dinamometrijos jautrumas ir specifiškumas diagnozuojant ICUAW viršija 80 %, kai taikomos ribinės vertės < 11 kg vyrams ir < 7 kg moterims (118). Vėlesni tyrimai šiuos duomenis patvirtino, tačiau juose buvo naudojamos šiek tiek aukštesnės ribinės vertės – 13,2 kg vyrams ir 9,5 kg moterims (135). Priešingai, S. Piva savo tyrime nenustatė skirtumų tarp klasikiniu ARDS ir COVID-19 sukeltu ARDS sergančių ligonių, nors jų tyrimas buvo sutelktas į ilgalaikes baigtis po 6 mėn. ir 12 mėn. (132). M. de Andrade-Junior atliktame tyrime raumenų jėga buvo vertinta tik devyniems COVID-19 pacientams ir jiems nustatytas reikšmingas raumenų jėgos sumažėjimas ($-22,3\%$, $p < 0,05$) tarp 1-os ir 10-os dienos (165). Mūsų tyrime raumenų jėga ir liekamosios jėgos procentas, pakoreguoti pagal amžiaus ir lyties normines vertes, buvo vertinti tik išrašant iš ITS. Nustatėme 30,91 % raumenų jėgos sumažėjimą, palyginti su norminėmis reikšmėmis.

Raumenų UG pasitvirtino kaip patikimesnis metodas vertinant raumenų nykimą IT pacientams viso gydymo metu, daugiausia dėl mažo jautrumo skysčių pertekliui, palyginti su BIA. Nors skysčių perteklius gali paveikti UG vaizdo kokybę, jis neturi reikšmingos įtakos rezultatams vertinant raumenų storio pokyčius. Priešingai, BIA yra stipriai veikiama skysčių balanso ir kritine liga sergantiems pacientams gali būti tinkamesnė kaip ląstelių vientisumo, ligos sunkumo ar prognozės žymuo.

6. TYRIMO TRŪKUMAI

Mūsų atliktas tyrimas turi kelis apribojimus, kuriuos būtina paminėti. Tai buvo vieno centro tyrimas, atliktas dviejuose ITS skyriuose toje pačioje tretinio lygio ligoninėje, todėl rezultatai gali būti ribotai pritaikomi kitose klinikinėse aplinkose, turinčiose kitokias pacientų populiacijas, praktiką ar įrangą. Visi matavimai buvo atlikti vieno tyrėjo. Nors tai sumažina matavimų kintamumą, tačiau neleidžia įvertinti pakartojamumo ar tyrėjų tarpusavio patikimumo, ypač atliekant UG matavimus. Stebėjimo laikotarpis buvo iki 7 dienų, ir šis laiko apribojimas gali nepakankamai atspindėti visą raumenų nykimo eigą, ypač pacientams, kurių gydymas ITS užsitęsia. Pacientų populiacija buvo heterogeniška pagal hospitalizacijos diagnozes ir ligos sunkumą, kas galėjo lemti raumenų nykimo pobūdžio ir atsako į skysčių pokyčius variacijas. Kadangi kai kurie matavimų rezultatai išsiskyrė ir imtis pogrupių analizei buvo palyginti nedidelė, tai galėjo paveikti statistinius rezultatus, todėl jie turi būti interpretuojami atsargiai. Mūsų tyrime raumenų nykimo matavimai nebuvo lyginami su aukso standarto vaizdiniais metodais, tokiais kaip KT. Iki šiol tik du tyrimai lygino KT ir UG taikymą raumenų nykimui stebėti šioje pacientų populiacijoje. VALIDUM tyrimo atlikėjai (102) vertino skirtingas raumenų grupes, – KT buvo matuojama raumenų sritis ties L3 slanksteliu, o UG vertintas šlaunies keturgalvis raumuo, – dėl to rezultatams galėjo turėti įtakos tikėtini nykimo tempo skirtumai tarp skirtingų raumenų grupių. Be to, antrasis matavimas šiame tyrime buvo atliktas tik labai mažai pacientų daliai, kas yra ir K. Fetterplace ir bendraautorijų atlikto ne COVID-19 pacientų tyrimo ribotumas (16). Atsižvelgiant į esamus įrodymus, tiesioginis KT ir UG palyginimas ITS pacientų raumenų masės nykimui vertinti išlieka neaiškus. Būtina atlikti detalesnius tyrimus, siekiant patvirtinti arba paneigti UG patikimumą vertinant kritinės būklės pacientų raumenų nykimą, palyginti su aukso standarto metodais.

Nepaisant šių apribojimų, tai yra didžiausias iki šiol atliktas tyrimas šioje srityje, reikšmingai papildantis žinias apie raumenų nykimą kritinių būklių pacientams. UG rezultatų statistinis patikimumas leidžia manyti, kad mūsų išvados gali būti pritaikomos kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Atlikę palyginamąją COVID-19 ir ne COVID-19 pacientų analizę turime taip pat paminėti kelis apribojimus. Pirma, pacientų grupės skyrėsi ligos sunkumu, ką atspindi APACHE II ir SOFA balai, P/F santykis, DPV dažnis bei miorelaksantų vartojimas. Be to, ne COVID-19 pacientų kohorta buvo heterogeniška, o COVID-19 grupę sudarė vien tik pacientai, sergantys pneumonija ir ŪKN. Dinamometrijos matavimų atlikimo laikas taip pat

skyrėsi tarp pacientų dėl nevienodo išrašymo iš ITS, nors vidutinė gydymo ITS trukmė reikšmingai tarp grupių nesiskyrė. Šie veiksniai turėtų būti įvertinti interpretuojant mūsų gautus rezultatus. Nors PSM analizė veiksmingai sumažino esminius pradinis skirtumus, ji taip pat sumažino imties dydį, kas galėjo riboti galimybes nustatyti mažesnius, bet kliniškai reikšmingus skirtumus tarp grupių. Nors porinės atvejų parinktės modelis apėmė kelis svarbius įtaką darančius veiksniai – tokius kaip amžius, ligos sunkumas ir miorelaksantų vartojimas – tam tikri neišmatuoti veiksniai, įskaitant kortikosteroidų vartojimą ne COVID-19 pacientams bei prieš ITS funkcinę būklę, nebuvo įtraukti ir galėjo turėti įtakos su raumenų nykimu susijusioms baigtims. Be to, KMI buvo sąmoningai neįtrauktas į atitikimo procesą dėl reikšmingo disbalanso ir riboto grupių palyginamumo, kas galėjo apriboti mūsų galimybes išsamiai įvertinti nutukimo įtaką raumenų nykimui. Ateities tyrimai, apimantys didesnes suderintas kohortas ir ilgesnį stebėjimo laikotarpį, yra būtini siekiant geriau suprasti ilgalaikį su COVID-19 susijusio raumenų nykimo poveikį bei pagrįsti individualizuotų reabilitacijos strategijų kūrimą skirtingoms ITS pacientų populiacijoms.

IŠVADOS

1. Bioelektrinės varžos analizė intensyviosios terapijos skyriaus pacientams leidžia stebėti kūno sudėties ir fazės kampo pokyčius, tačiau jos rodikliai yra reikšmingai veikiami skysčių balanso ir uždegiminio atsako, todėl ne visada tiksliai atspindi struktūrinį raumenų masės nykimą kritinių būklių atvejais.
2. Raumenų ultragarsinis tyrimas leidžia patikimai nustatyti struktūrinius raumenų nykimo pokyčius intensyviosios terapijos metu ir objektyviai įvertinti raumenų storio mažėjimą gydymosi laikotarpiu.
3. Palyginus BIA ir UG metodus nustatyta, kad raumenų ultragarsas yra mažiau jautrus skysčių poslinkiams ir yra tinkamesnis struktūriniam raumenų nykimo vertinimui intensyviosios terapijos pacientams, o BIA rezultatai turi būti interpretuojami atsargiai, atsižvelgiant į klinikinį kontekstą.
4. Rankiniu dinamometru nustatyta, kad išgyvenusiems pacientams išvykimo iš ITS dieną būdinga sumažėjusi raumenų jėga, o daliai pacientų diagnozuojamas kliniškai reikšmingas raumenų silpnumas.
5. Raumenų jėgos sumažėjimas ne visada yra proporcingas raumenų masės nykimui, ir tai patvirtina, kad su intensyviaja terapija susijęs raumenų silpnumas yra kompleksinė būklė, apimanti ne tik struktūrinius, bet ir funkcinius nervų ir raumenų sutrikimus.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Remiantis šio disertacinio darbo rezultatais, galima suformuluoti kelias praktines rekomendacijas, aktualias kasdienei intensyviosios terapijos klinikinei praktikai.

1. Raumenų masės ir funkcijos vertinimas turėtų būti laikomas integralia kritinių būklių pacientų priežiūros dalimi. Atsižvelgiant į nustatytas sąsajas tarp raumenų nykimo, raumenų silpnumo ir blogesnių klinikinių baigčių, rekomenduojama anksti identifikuoti pacientus, kuriems gresia intensyviosios terapijos metu įgytas raumenų silpnumas.
2. Prie paciento lovos taikomi metodai (raumenų UG ir BIA) yra praktiškai įgyvendinami ir tinkami raumenų būklei stebėti ITS sąlygomis, tačiau jų rezultatai turi būti interpretuojami atsižvelgiant į klinikinį kontekstą. Ypač svarbu įvertinti skysčių balansą, hemodinamiką ir uždegiminį atsaką, nes šie veiksniai gali iškreipti BIA rodiklius.
3. Raumenų ultragarsas gali būti laikomas perspektyviu struktūriniu raumenų nykimo vertinimo metodu ITS pacientams, nes jis leidžia tiesiogiai vertinti raumenų storį ir struktūrą, yra neinvazinis, pakartotinis ir nepriklausomas nuo paciento sąmonės lygio.
4. Vien struktūrinių raumenų masės matavimų nepakanka klinikiams sprendimams priimti. Rekomenduojama raumenų masės vertinimą derinti su funkciniais metodais, pavyzdžiui, dinamometrija ar kitais klinikiniais silpnumo vertinimo metodais, siekiant geriau nustatyti ICUAW sunkumą ir prognozę.
5. Anksti nustačius raumenų nykimą ir silpnumą, būtų galima laiku imtis individualizuotų intervencijų, kurios apima adekvačią mitybos terapiją, ankstyvą mobilizaciją ir reabilitaciją atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę.
6. Disertacijos rezultatai gali būti naudojami kaip pagrindas kurti klinikinius algoritmus, padedančius pasirinkti tinkamiausią intensyviosios terapijos pacientams raumenų būklės vertinimo metodą ir optimizuoti jų ilgalaikes funkcinės būklės baigtis.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Puthuchearry ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2013 Oct 16;310(15):1591–600. doi:10.1001/jama.2013.278481 PubMed PMID: 24108501.
2. Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS, Sarwal A, Berney S, Koopman R, et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *J Crit Care*. 2015 Oct 1;30(5):1151.e9-1151.e14. doi:10.1016/j.jcrc.2015.05.024 PubMed PMID: 26211979.
3. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS, et al. An official american thoracic society clinical practice guideline: The diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Dec 15;190(12):1437–46. doi:10.1164/rccm.201411-2011ST PubMed PMID: 25496103.
4. Van Aerde N, Meersseman P, Debaveye Y, Wilmer A, Gunst J, Casaer MP, et al. Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: a prospective, observational study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun 1;46(6):1184–93. doi:10.1007/s00134-020-05927-5 PubMed PMID: 31970446.
5. G. Via Claveroa, M. Sanjuán Naváisto, M. Menéndez Albuixecho, L. Corral Ansac, G. Martinez Estalellab, A. Díaz-Prieto-Huidobroto. Evolution of muscle strength in critical patients with invasive mechanical ventilation. *Enferm Intensiva*. 2013 Oct 31;24(4):155–66.
6. DInglas VD, Aronson Friedman L, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Shanholtz CB, Ciesla ND, et al. Muscle Weakness and 5-Year Survival in Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors*. *Crit Care Med*. 2017 Mar 1;45(3):446–53. doi:10.1097/CCM.0000000000002208 PubMed PMID: 28067712.
7. Seo DW, Kim KW, Sohn CH, Ryoo SM, Kim YJ, Shin A, et al. Progressive loss of muscle mass could be an adverse prognostic factor of 28-day mortality in septic shock patients. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1). doi:10.1038/s41598-019-52819-w PubMed PMID: 31712647.
8. Jolley SE, Bunnell AE, Hough CL. ICU-Acquired Weakness. *Chest*. Elsevier B.V.; 2016. p. 1129–40. doi:10.1016/j.chest.2016.03.045 PubMed PMID: 27063347.

9. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: Intensive care unit acquired weakness. *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2015. doi:10.1186/s13054-015-0993-7 PubMed PMID: 26242743.
10. Bein T, Weber-Carstens S, Apfelbacher C. Long-term outcome after the acute respiratory distress syndrome: Different from general critical illness? *Current Opinion in Critical Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 35–40. doi:10.1097/MCC.0000000000000476 PubMed PMID: 29189296.
11. Hofhuis JGM, Schrijvers AJP, Schermer T, Spronk PE. Health-related quality of life in ICU survivors—10 years later. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1). doi:10.1038/s41598-021-94637-z PubMed PMID: 34312447.
12. Fazzini B, Märkl T, Costas C, Blobner M, Schaller SJ, Prowle J, et al. The rate and assessment of muscle wasting during critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. BioMed Central Ltd; 2023. doi:10.1186/s13054-022-04253-0 PubMed PMID: 36597123.
13. van Ruijven IM, Stapel SN, Molinger J, Weijs PJM. Monitoring muscle mass using ultrasound: a key role in critical care. *Current opinion in critical care*. NLM (Medline); 2021. p. 354–60. doi:10.1097/MCC.0000000000000846 PubMed PMID: 33973896.
14. Looijaard WGPM, Stapel SN, Dekker IM, Rusticus H, Rimmelzwaal S, Girbes ARJ, et al. Identifying critically ill patients with low muscle mass: Agreement between bioelectrical impedance analysis and computed tomography. *Clinical Nutrition*. 2020 Jun 1;39(6):1809–17. doi:10.1016/j.clnu.2019.07.020 PubMed PMID: 31492456.
15. Price KL, Earthman CP. Update on body composition tools in clinical settings: computed tomography, ultrasound, and bioimpedance applications for assessment and monitoring. *European Journal of Clinical Nutrition*. Nature Publishing Group; 2019. p. 187–93. doi:10.1038/s41430-018-0360-2 PubMed PMID: 30377307.
16. Fetterplace K, Corlette L, Abdelhamid YA, Presneill JJ, Paris MT, Stella D, et al. Assessment of muscle mass using ultrasound with minimal versus maximal pressure compared with computed tomography in critically ill adult patients. *Australian Critical Care*. 2021 Jul 1;34(4):303–10. doi:10.1016/j.aucc.2020.10.008 PubMed PMID: 33246863.
17. Prado CM, Gonzalez MC, Norman K, Barazzoni R, Cederholm T, Compher C, et al. Methodological standards for body composition—an expert-endorsed guide for research and clinical applications: levels,

- models, and terminology. *American Journal of Clinical Nutrition*. Elsevier B.V.; 2025. p. 384–91. doi:10.1016/j.ajcnut.2025.05.022
18. Thibault R, Makhlouf AM, Mulliez A, Cristina Gonzalez M, Kekstas G, Kozjek NR, et al. Fat-free mass at admission predicts 28-day mortality in intensive care unit patients: the international prospective observational study Phase Angle Project. *Intensive Care Med*. 2016 Sep 1;42(9):1445–53. doi:10.1007/s00134-016-4468-3 PubMed PMID: 27515162.
 19. Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM, et al. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. *Physiol Rev*. 2015 Jul;95(3):1025–109. doi:10.1152/physrev.00028.2014
 20. Nakanishi N, Tsutsumi R, Okayama Y, Takashima T, Ueno Y, Itagaki T, et al. Monitoring of muscle mass in critically ill patients: Comparison of ultrasound and two bioelectrical impedance analysis devices. *J Intensive Care*. 2019 Dec 16;7(1). doi:10.1186/s40560-019-0416-y
 21. Cleymaet R, Scheinok T, Maes H, Stas A, Malbrain L, de Laet I, et al. Prognostic value of bioelectrical impedance analysis for assessment of fluid overload in ICU patients: A pilot study. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2021;53(1):10–7. doi:10.5114/ait.2021.103526 PubMed PMID: 33625819.
 22. Denneman N, Hessels L, Broens B, Gjaltema J, Stapel SN, Stohlmann J, et al. Fluid balance and phase angle as assessed by bioelectrical impedance analysis in critically ill patients: a multicenter prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Oct 1;74(10):1410–9. doi:10.1038/s41430-020-0622-7 PubMed PMID: 32286534.
 23. Janssen I, Heymsfield SB, Wang Z, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J Appl Physiol*. 2000 Jul 1;89(1):81–8. doi:10.1152/jappl.2000.89.1.81
 24. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr*. 2006 Dec;84(3):475–82. doi:10.1093/ajcn/84.3.475
 25. Biolo G. Metabolic Response to Injury and Sepsis: Changes in Protein Metabolism. *Nutrition*. 1997 Sep;13(9):52S–57S. doi:10.1016/S0899-9007(97)00206-2
 26. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Aug 3;8(8):457–65. doi:10.1038/nrendo.2012.49

27. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone*. 2015 Nov;80:115–25. doi:10.1016/j.bone.2015.02.008
28. Argilés JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodriguez-Mañas L. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Sep;17(9):789–96. doi:10.1016/j.jamda.2016.04.019
29. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal Muscle Insulin Resistance Is the Primary Defect in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Nov 1;32(suppl_2):S157–63. doi:10.2337/dc09-S302
30. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative Muscle Mass Is Inversely Associated with Insulin Resistance and Prediabetes. Findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Sep;96(9):2898–903. doi:10.1210/jc.2011-0435
31. van Gassel RJJ, Baggerman MR, van de Poll MCG. Metabolic aspects of muscle wasting during critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020 Mar;23(2):96–101. doi:10.1097/MCO.0000000000000628
32. Vaz Fragoso CA, Gill TM. Respiratory Impairment and the Aging Lung: A Novel Paradigm for Assessing Pulmonary Function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 Mar 1;67A(3):264–75. doi:10.1093/gerona/qlr198
33. Periasamy M, Herrera JL, Reis FCG. Skeletal Muscle Thermogenesis and Its Role in Whole Body Energy Metabolism. *Diabetes Metab J*. 2017;41(5):327. doi:10.4093/dmj.2017.41.5.327
34. Kaji H. Interaction between Muscle and Bone. *J Bone Metab*. 2014;21(1):29. doi:10.11005/jbm.2014.21.1.29
35. Fatima M, Brennan-Olsen SL, Duque G. Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019 Jan 7;11. doi:10.1177/1759720X19867009
36. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care*. 2008;12(6):238. doi:10.1186/cc7100
37. Schefold JC, Wollersheim T, Grunow JJ, Luedi MM, Z'Graggen WJ, Weber-Carstens S. Muscular weakness and muscle wasting in the critically ill. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. Wiley Blackwell; 2020. p. 1399–412. doi:10.1002/jcsm.12620 PubMed PMID: 32893974.

38. Ji Y, Li M, Chang M, Liu R, Qiu J, Wang K, et al. Inflammation: Roles in Skeletal Muscle Atrophy. *Antioxidants*. MDPI; 2022. doi:10.3390/antiox11091686
39. Cacciani N, Skärén Å, Wen Y, Zhang X, Addinsall AB, Llano-Diez M, et al. A prospective clinical study on the mechanisms underlying critical illness myopathy—A time-course approach. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Dec 1;13(6):2669–82. doi:10.1002/jcsm.13104 PubMed PMID: 36222215.
40. Lad H, Saumur TM, Herridge MS, Dos Santos CC, Mathur S, Batt J, et al. Intensive care unit-acquired weakness: Not just another muscle atrophying condition. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–30. doi:10.3390/ijms21217840 PubMed PMID: 33105809.
41. García-Martínez MÁ, Montejo González JC, García-de-Lorenzo y Mateos A, Teixeira S. Muscle weakness: Understanding the principles of myopathy and neuropathy in the critically ill patient and the management options. *Clinical Nutrition*. Churchill Livingstone; 2020. p. 1331–44. doi:10.1016/j.clnu.2019.05.027 PubMed PMID: 31255348.
42. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*. 2009 Oct;37:S299–308. doi:10.1097/CCM.0b013e3181b6ef67
43. Lad H, Saumur TM, Herridge MS, Dos Santos CC, Mathur S, Batt J, et al. Intensive care unit-acquired weakness: Not just another muscle atrophying condition. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–30. doi:10.3390/ijms21217840 PubMed PMID: 33105809.
44. Sandri M. Protein breakdown in muscle wasting: Role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. Elsevier Ltd; 2013. p. 2121–9. doi:10.1016/j.biocel.2013.04.023 PubMed PMID: 23665154.
45. Masiero E, Agatea L, Mammucari C, Blaauw B, Loro E, Komatsu M, et al. Autophagy Is Required to Maintain Muscle Mass. *Cell Metab*. 2009 Dec;10(6):507–15. doi:10.1016/j.cmet.2009.10.008
46. Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, Derese I, Boussemaere M, Güiza F, et al. Insufficient Activation of Autophagy Allows Cellular Damage to Accumulate in Critically Ill Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr 1;96(4):E633–45. doi:10.1210/jc.2010-2563

47. Wollersheim T, Woehlecke J, Krebs M, Hamati J, Lodka D, Luther-Schroeder A, et al. Dynamics of myosin degradation in intensive care unit-acquired weakness during severe critical illness. *Intensive Care Med.* 2014 Apr 15;40(4):528–38. doi:10.1007/s00134-014-3224-9
48. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nature Reviews Disease Primers.* Nature Publishing Group; 2018. doi:10.1038/nrdp.2017.105 PubMed PMID: 29345251.
49. Zauner A, Nimmerrichter P, Anderwald C, Bischof M, Schiefermeier M, Ratheiser K, et al. Severity of insulin resistance in critically ill medical patients. *Metabolism.* 2007 Jan;56(1):1–5. doi:10.1016/j.metabol.2006.08.014
50. Weber-Carstens S, Schneider J, Wollersheim T, Assmann A, Bierbrauer J, Marg A, et al. Critical Illness Myopathy and GLUT4. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Feb 15;187(4):387–96. doi:10.1164/rccm.201209-1649OC
51. Umbrello M, Guglielmetti L, Formenti P, Antonucci E, Cereghini S, Filardo C, et al. Qualitative and quantitative muscle ultrasound changes in patients with COVID-19-related ARDS. *Nutrition.* 2021 Nov 1;91–92. doi:10.1016/j.nut.2021.111449 PubMed PMID: 34583135.
52. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013 Oct 16;310(15):1591–600. doi:10.1001/jama.2013.278481 PubMed PMID: 24108501.
53. Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Aug 1;178(3):261–8. doi:10.1164/rccm.200712-1829OC PubMed PMID: 18511703.
54. De Jonghe B. Paresis Acquired in the Intensive Care Unit<SUBTITLE>A Prospective Multicenter Study</SUBTITLE>; *JAMA.* 2002 Dec 11;288(22):2859. doi:10.1001/jama.288.22.2859
55. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2011 Apr 7;364(14):1293–304. doi:10.1056/NEJMoa1011802

56. Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, Haas K, Mörgeli R, Deja M, et al. Long-term recovery In critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2014 Sep 14;50(3):431–6. doi:10.1002/mus.24175
57. dos Santos C, Hussain SNA, Mathur S, Picard M, Herridge M, Correa J, et al. Mechanisms of Chronic Muscle Wasting and Dysfunction after an Intensive Care Unit Stay. A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Oct 1;194(7):821–30. doi:10.1164/rccm.201512-2344OC
58. Yanagi N, Koike T, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, et al. Assessment of sarcopenia in the intensive care unit and 1-year mortality in survivors of critical illness. *Nutrients*. 2021 Aug 1;13(8). doi:10.3390/nu13082726 PubMed PMID: 34444886.
59. Bolton CF, Laverty DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barre syndrome. *Canadian Congress of Neurological Sciences*. 1986. Report.
60. Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ. Critical illness myopathy. *Muscle Nerve*. 2000 Dec;23(12):1785–8. doi:10.1002/1097-4598(200012)23:12<1785::AID-MUS1>3.0.CO;2-J
61. Schefold JC, Wollersheim T, Grunow JJ, Luedi MM, Z'Graggen WJ, Weber-Carstens S. Muscular weakness and muscle wasting in the critically ill. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. Wiley Blackwell; 2020. p. 1399–412. doi:10.1002/jcsm.12620 PubMed PMID: 32893974.
62. Cheung K, Rathbone A, Melanson M, Trier J, Ritsma BR, Allen MD. Pathophysiology and management of critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Appl Physiol*. 2021 May 1;130(5):1479–89. doi:10.1152/japplphysiol.00019.2021
63. Latronico N, Rasulo FA, Eikermann M, Piva S. Illness Weakness, Polyneuropathy and Myopathy: Diagnosis, treatment, and long-term outcomes. *Critical Care*. BioMed Central Ltd; 2023. doi:10.1186/s13054-023-04676-3 PubMed PMID: 37957759.
64. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011 Oct;10(10):931–41. doi:10.1016/S1474-4422(11)70178-8
65. Zuercher P, Moret CS, Dziewas R, Schefold JC. Dysphagia in the intensive care unit: Epidemiology, mechanisms, and clinical management. *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2019. doi:10.1186/s13054-019-2400-2 PubMed PMID: 30922363.

66. Macht M, Wimbish T, Clark BJ, Benson AB, Burnham EL, Williams A, et al. Postextubation dysphagia is persistent and associated with poor outcomes in survivors of critical illness. *Crit Care*. 2011;15(5). doi:10.1186/cc10472 PubMed PMID: 21958475.
67. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: Intensive care unit acquired weakness. *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2015. doi:10.1186/s13054-015-0993-7 PubMed PMID: 26242743.
68. Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, Brochard LJ. Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med*. 2017 Oct 15;43(10):1441–52. doi:10.1007/s00134-017-4928-4
69. Schepens T, Fard S, Goligher EC. Assessing Diaphragmatic Function. *Respir Care*. 2020 Jun 1;65(6):807–19. doi:10.4187/respcare.07410
70. Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *New England Journal of Medicine*. 2014 Apr 24;370(17):1626–35. doi:10.1056/nejmra1209390 PubMed PMID: 24758618.
71. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2007 Oct 23;33(11):1876–91. doi:10.1007/s00134-007-0772-2
72. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, et al. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness: A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Aug 15;190(4):410–20. doi:10.1164/rccm.201312-2257OC PubMed PMID: 24825371.
73. Gustafson OD, Williams MA, McKechnie S, Dawes H, Rowland MJ. Musculoskeletal complications following critical illness: A scoping review. *Journal of Critical Care*. W.B. Saunders; 2021. p. 60–6. doi:10.1016/j.jcrc.2021.08.002 PubMed PMID: 34454181.
74. Rollinson TC, Connolly B, Denehy L, Hepworth G, Berlowitz DJ, Berney S. Ultrasound-derived rates of muscle wasting in the intensive care unit and in the post-intensive care ward for patients with critical illness: Post hoc analysis of an international, multicentre randomised controlled trial of early rehabilitation. *Australian Critical Care*. 2024 Nov 1;37(6):873–81. doi:10.1016/j.aucc.2024.03.007 PubMed PMID: 38834392.
75. Barazzoni R, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Higashiguchi T, Shi HP, et al. Guidance for assessment of the muscle mass phenotypic criterion for the Global Leadership Initiative on

- Malnutrition (GLIM) diagnosis of malnutrition. *Clinical Nutrition*. 2022 Jun 1;41(6):1425–33. doi:10.1016/j.clnu.2022.02.001 PubMed PMID: 35450768.
76. Santos LP, Gonzalez MC, Orlandi SP, Bielemann RM, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. New Prediction Equations to Estimate Appendicular Skeletal Muscle Mass Using Calf Circumference: Results From NHANES 1999–2006. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2019 Nov 12;43(8):998–1007. doi:10.1002/jpen.1605
 77. Sheean P, Gonzalez MC, Prado CM, McKeever L, Hall AM, Braunschweig CA. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Clinical Guidelines: The Validity of Body Composition Assessment in Clinical Populations. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020 Jan 1;44(1):12–43. doi:10.1002/jpen.1669 PubMed PMID: 31216070.
 78. Mazess R, Barden H, Bisek J, Hanson J. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr*. 1990 Jun;51(6):1106–12. doi:10.1093/ajcn/51.6.1106
 79. Heymsfield SB, Ebbling CB, Zheng J, Pietrobelli A, Strauss BJ, Silva AM, et al. Multi-component molecular-level body composition reference methods: Evolving concepts and future directions. *Obesity Reviews*. 2015 Apr 1;16(4):282–94. doi:10.1111/obr.12261 PubMed PMID: 25645009.
 80. Prado CM, Gonzalez MC, Norman K, Barazzoni R, Cederholm T, Compher C, et al. Methodological standards for body composition—an expert-endorsed guide for research and clinical applications: levels, models, and terminology. *American Journal of Clinical Nutrition*. Elsevier B.V.; 2025. p. 384–91. doi:10.1016/j.ajcnut.2025.05.022 PubMed PMID: 40754386.
 81. Toombs RJ, Ducher G, Shepherd JA, De Souza MJ. The Impact of Recent Technological Advances on the Trueness and Precision of DXA to Assess Body Composition. *Obesity*. 2012 Jan 6;20(1):30–9. doi:10.1038/oby.2011.211
 82. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. *Clinical Nutrition*. 2004;23(5):1226–43. doi:10.1016/j.clnu.2004.06.004 PubMed PMID: 15380917.
 83. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis - Part II: Utilization in

- clinical practice. *Clinical Nutrition*. 2004;23(6):1430–53. doi:10.1016/j.clnu.2004.09.012 PubMed PMID: 15556267.
84. Lukaski HC. Evolution of bioimpedance: a circuitous journey from estimation of physiological function to assessment of body composition and a return to clinical research. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Jan 9;67(S1):S2–9. doi:10.1038/ejcn.2012.149
 85. Ward LC. Segmental bioelectrical impedance analysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 Sep;15(5):424–9. doi:10.1097/MCO.0b013e328356b944
 86. Earthman C, Traughber D, Dobratz J, Howell W. Bioimpedance Spectroscopy for Clinical Assessment of Fluid Distribution and Body Cell Mass. *Nutrition in Clinical Practice*. 2007 Aug;22(4):389–405. doi:10.1177/0115426507022004389
 87. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A, et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas*. 2006 Sep 1;27(9):921–33. doi:10.1088/0967-3334/27/9/012
 88. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2008 Oct;33(5):997–1006. doi:10.1139/H08-075
 89. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Innovative Methodology Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol*. 2004;97:2333–8. doi:10.1152/jappphysiol.00744.2004.-A
 90. Pillen S, Arts IMP, Zwarts MJ. Muscle ultrasound in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. 2008 Jun 27;37(6):679–93. doi:10.1002/mus.21015
 91. Mourtzakis M, Parry S, Connolly B, Puthucherry Z. Skeletal muscle ultrasound in critical care: A tool in need of translation. *Annals of the American Thoracic Society*. American Thoracic Society; 2017. p. 1495–503. doi:10.1513/AnnalsATS.201612-967PS PubMed PMID: 28820608.
 92. Reimers K, Reimers CD, Wagner S, Paetzke I, Pongratz DE. Skeletal muscle sonography: a correlative study of echogenicity and morphology. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1993 Feb;12(2):73–7. doi:10.7863/jum.1993.12.2.73

93. Caresio C, Molinari F, Emanuel G, Minetto MA. Muscle echo intensity: reliability and conditioning factors. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2015 Sep 5;35(5):393–403. doi:10.1111/cpf.12175
94. Tillquist M, Kutsogiannis DJ, Wischmeyer PE, Kummerlen C, Leung R, Stollery D, et al. Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps muscle layer thickness. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014 Sep 19;38(7):886–90. doi:10.1177/0148607113501327 PubMed PMID: 23980134.
95. Kiefer LS, Fabian J, Rospleszcz S, Lorbeer R, Machann J, Kraus MS, et al. Population-based cohort imaging: skeletal muscle mass by magnetic resonance imaging in correlation to bioelectrical-impedance analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Apr 1;13(2):976–86. doi:10.1002/jcsm.12913 PubMed PMID: 35080141.
96. Kleinveld VEA, Wanschitz J, Hotter A, Mayr JA, Höftberger R, Löscher WN, et al. Diagnostic Value of Muscle Biopsy for the Evaluation of Adult Myopathy in Daily Clinical Practice. *Diagnostics*. 2025 Dec 1;15(24). doi:10.3390/diagnostics15243102
97. Toledo DO, Freitas BJ de, Dib R, Pfeilsticker FJ do A, Santos DM dos, Gomes BC, et al. Peripheral muscular ultrasound as outcome assessment tool in critically ill patients on mechanical ventilation: An observational cohort study. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Jun 1;43:408–14. doi:10.1016/j.clnesp.2021.03.015 PubMed PMID: 34024548.
98. Stapel SN, Looijaard WGPM, Dekker IM, Girbes ARJ, Weijs PJM, Oudemans-Van Straaten HM. Bioelectrical impedance analysis-derived phase angle at admission as a predictor of 90-day mortality in intensive care patients. *Eur J Clin Nutr*. 2018 Jul 1;72(7):1019–25. doi:10.1038/s41430-018-0167-1 PubMed PMID: 29748659.
99. Looijaard WGPM, Dekker IM, Stapel SN, Girbes ARJ, Twisk JWR, Oudemans-van Straaten HM, et al. Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived skeletal muscle density is associated with 6-month mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2016 Dec 1;20(1). doi:10.1186/s13054-016-1563-3 PubMed PMID: 27903267.
100. Weijs PJ, Gpm Looijaard W, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Oudemans-Van Straaten HM, et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients [Internet]. 2014. Report. Available from: <http://ccforum.com/content/18/1/R12>
101. Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A, et al. Assessment of body composition in health and

- disease using bioelectrical impedance analysis (bia) and dual energy x-ray absorptiometry (dxa): A critical overview. *Contrast Media and Molecular Imaging*. Hindawi Limited; 2019. doi:10.1155/2019/3548284 PubMed PMID: 31275083.
102. Paris MT, Mourtzakis M, Day A, Leung R, Watharkar S, Kozar R, et al. Validation of Bedside Ultrasound of Muscle Layer Thickness of the Quadriceps in the Critically Ill Patient (VALIDUM Study). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2017 Feb 1;41(2):171–80. doi:10.1177/0148607116637852 PubMed PMID: 26962061.
 103. Arai Y, Nakanishi N, Ono Y, Inoue S, Kotani J, Harada M, et al. Ultrasound assessment of muscle mass has potential to identify patients with low muscularity at intensive care unit admission: A retrospective study. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Oct 1;45:177–83. doi:10.1016/j.clnesp.2021.08.032 PubMed PMID: 34620314.
 104. Pardo E, El Behi H, Boizeau P, Verdonk F, Alberti C, Lescot T. Reliability of ultrasound measurements of quadriceps muscle thickness in critically ill patients. *BMC Anesthesiol*. 2018 Dec 27;18(1). doi:10.1186/s12871-018-0647-9 PubMed PMID: 30591032.
 105. da Silva Passos LB, Macedo TAA, De-Souza DA. Nutritional state assessed by ultrasonography, but not by bioelectric impedance, predicts 28-day mortality in critically ill patients. Prospective cohort study. *Clinical Nutrition*. 2021 Dec 1;40(12):5742–50. doi:10.1016/j.clnu.2021.10.015 PubMed PMID: 34763258.
 106. Formenti P, Coppola S, Umbrello M, Froio S, Cacioppola A, De Giorgis V, et al. Time course of the Bioelectrical Impedance Vector Analysis and muscular ultrasound in critically ill patients. *J Crit Care*. 2022 Apr 1;68:89–95. doi:10.1016/j.jcrc.2021.11.014 PubMed PMID: 34952476.
 107. Sabatino A, Maggiore U, Regolisti G, Rossi GM, Di Mario F, Gentile M, et al. Ultrasound for Non-invasive Assessment and Monitoring of Quadriceps Muscle Thickness in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *Front Nutr*. 2021 Apr 15;8. doi:10.3389/fnut.2021.622823
 108. Malbrain MLNG, Huygh J, Dabrowski W, De Waele JJ, Staelens A, Wauters J. The use of bio-electrical impedance analysis (BIA) to guide fluid management, resuscitation and deresuscitation in critically ill patients: A bench-to-bedside review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014 Nov 1;46(5):381–91. doi:10.5603/AIT.2014.0061 PubMed PMID: 25432557.

109. Kim D, Sun JS, Lee YH, Lee JH, Hong J, Lee JM. Comparative assessment of skeletal muscle mass using computerized tomography and bioelectrical impedance analysis in critically ill patients. *Clinical Nutrition*. 2019 Dec 1;38(6):2747–55. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.002 PubMed PMID: 30612851.
110. Baldwin CE, Fetterplace K, Beach L, Kayambu G, Paratz J, Earthman C, et al. Early Detection of Muscle Weakness and Functional Limitations in the Critically Ill: A Retrospective Evaluation of Bioimpedance Spectroscopy. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020 Jul 1;44(5):837–48. doi:10.1002/jpen.1719 PubMed PMID: 31583738.
111. Kuchnia A, Earthman C, Teigen L, Cole A, Mourtzakis M, Paris M, et al. Evaluation of Bioelectrical Impedance Analysis in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Prospective Study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2017 Sep 1;41(7):1131–8. doi:10.1177/0148607116651063 PubMed PMID: 27221673.
112. Yao J, Zhou M, Xu B, Li C, Chen H, Gong D. The association of bioimpedance analysis parameters with the outcomes of critically ill patients. *Clinical Nutrition*. 2020 Sep 1;39(9):2848–55. doi:10.1016/j.clnu.2019.12.018 PubMed PMID: 31926763.
113. Lee YH, Lee JD, Kang DR, Hong J, Lee J myeong. Bioelectrical impedance analysis values as markers to predict severity in critically ill patients. *J Crit Care*. 2017 Aug 1;40:103–7. doi:10.1016/j.jcrc.2017.03.013 PubMed PMID: 28380407.
114. Lambell KJ, Tierney AC, Wang JC, Nanjayya V, Forsyth A, Goh GS, et al. Comparison of Ultrasound-Derived Muscle Thickness With Computed Tomography Muscle Cross-Sectional Area on Admission to the Intensive Care Unit: A Pilot Cross-Sectional Study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2021 Jan 1;45(1):136–45. doi:10.1002/jpen.1822 PubMed PMID: 32291773.
115. Baston CM, Gellhorn AC, Hough CL, Bunnell AE. Interrater reliability of quantitative ultrasound measures of muscle in critically ill patients. *PM&R*. 2022 Feb 27;14(2):183–9. doi:10.1002/pmrj.12758
116. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol*. 2004 Dec;97(6):2333–8. doi:10.1152/japplphysiol.00744.2004

117. Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, Angus D, Hart N, Hermans G, et al. The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med.* 2017 Sep 1;43(9):1270–81. doi:10.1007/s00134-017-4757-5 PubMed PMID: 28289812.
118. Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Aug 1;178(3):261–8. doi:10.1164/rccm.200712-1829OC PubMed PMID: 18511703.
119. American Thoracic Society ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test THE OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS MARCH 2002 [Internet]. doi:10.1164/rccm.166/1/111
120. Zhang Q, Wang X, Liu M, Li B, Zhang K, Han Y, et al. Assessing the Diagnostic Efficacy of Handgrip Dynamometry and Diaphragmatic Ultrasound in Intensive Care Unit-Acquired Weakness. *J Multidiscip Healthc.* 2024;17:2359–70. doi:10.2147/JMDH.S462297
121. Srichawla BS, Quast J, Pacut P, Sivakumar S, Garcia-Dominguez MA, Belgrad J, et al. COVID-19 in the intensive care unit: Unmasking the critical factors impacting patient survival. *Journal of Investigative Medicine.* 2023 Dec 1;71(8):907–16. doi:10.1177/10815589231191813 PubMed PMID: 37485922.
122. Arabi YM, Myatra SN, Lobo SM. Surging ICU during COVID-19 pandemic: an overview. *Current Opinion in Critical Care.* Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 638–44. doi:10.1097/MCC.0000000000001001 PubMed PMID: 36226716.
123. Moonen HP, Bos AE, Hermans AJ, Stikkelman E, van Zanten FJ, van Zanten AR. Bioelectric impedance body composition and phase angle in relation to 90-day adverse outcome in hospitalized COVID-19 ward and ICU patients: The prospective BIAC-19 study. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Dec 1;46:185–92. doi:10.1016/j.clnesp.2021.10.010 PubMed PMID: 34857194.
124. Wimmer C, Egger M, Bergmann J, Hüge V, Müller F, Jahn K. Critical COVID-19 disease: Clinical course and rehabilitation of neurological deficits. *Front Neurol.* 2022 Oct 28;13. doi:10.3389/fneur.2022.1012685
125. Van Aerde N, Van den Berghe G, Wilmer A, Gosselink R, Hermans G, Meersseman P, et al. Intensive care unit acquired muscle weakness

- in COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2020 Nov 28;46(11):2083–5. doi:10.1007/s00134-020-06244-7
126. Rahiminezhad E, Zakeri MA, Dehghan M. Muscle strength/intensive care unit acquired weakness in COVID-19 and non-COVID-19 patients. *Nurs Crit Care.* 2023 Nov 1;28(6):1012–21. doi:10.1111/nicc.12830 PubMed PMID: 35896171.
 127. Wiertz CMH, Vints WAJ, Maas GJCM, Rasquin SMC, van Horn YY, Dremmen MPM, et al. COVID-19: Patient Characteristics in the First Phase of Postintensive Care Rehabilitation. *Arch Rehabil Res Clin Transl.* 2021 Jun 1;3(2). doi:10.1016/j.arret.2021.100108 PubMed PMID: 33558860.
 128. Formenti P, Umbrello M, Castagna V, Cenci S, Bichi F, Pozzi T, et al. Respiratory and peripheral muscular ultrasound characteristics in ICU COVID 19 ARDS patients. *J Crit Care.* 2022 Feb 1;67:14–20. doi:10.1016/j.jcrc.2021.09.007 PubMed PMID: 34600218.
 129. Mayer KP, Kosmac K, Wen Y, Parry SM, Dhar S, Foster S, et al. Construct and criterion validity of muscle ultrasonography for assessment of skeletal muscle in patients recovering from COVID-19. *Front Physiol.* 2023;14. doi:10.3389/fphys.2023.1231538
 130. Dodig D, Tarnopolsky MA, Margeta M, Gordon K, Fritzler MJ, Lu JQ. COVID-19-Associated Critical Illness Myopathy with Direct Viral Effects. *Ann Neurol.* 2022 Apr 1;91(4):568–74. doi:10.1002/ana.26318 PubMed PMID: 35148013.
 131. do Amaral CMSSB, da Luz Goulart C, da Silva BM, Valente J, Rezende AG, Fernandes E, et al. Low handgrip strength is associated with worse functional outcomes in long COVID. *Sci Rep.* 2024 Dec 1;14(1). doi:10.1038/s41598-024-52401-z PubMed PMID: 38267519.
 132. Piva S, Pozzi M, Bellani G, Peli E, Gitti N, Lucchini A, et al. Long-term physical impairments in survivors of COVID-19-associated ARDS compared with classic ARDS: A two-center study. *J Crit Care.* 2023 Aug 1;76. doi:10.1016/j.jcrc.2023.154285 PubMed PMID: 36889040.
 133. Martínez E, Aguilera C, Márquez D, Ziegler G, Plumet J, Tschopp L, et al. Post intensive care syndrome in survivors of COVID-19 who required mechanical ventilation during the third wave of the pandemic: A prospective study. *Heart and Lung.* 2023 Nov 1;62:72–80. doi:10.1016/j.hrtlng.2023.06.021 PubMed PMID: 37348211.
 134. Landi F, Calvani R, Martone AM, Salini S, Zazzara MB, Candeloro M, et al. Normative values of muscle strength across ages in a ‘real

- world' population: results from the longevity check-up 7+ project. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020 Dec 1;11(6):1562–9. doi:10.1002/jcsm.12610 PubMed PMID: 33147374.
135. Anja BW, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: Population reference values by age, sex, and body mass index. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2006;30(4):309–16. doi:10.1177/0148607106030004309 PubMed PMID: 16804128.
 136. Maciel LRM de A, Franzosi OS, Nunes DSL, Loss SH, dos Reis AM, Rubin B de A, et al. Nutritional Risk Screening 2002 Cut-Off to Identify High-Risk Is a Good Predictor of ICU Mortality in Critically Ill Patients. *Nutrition in Clinical Practice*. 2019 Feb 13;34(1):137–41. doi:10.1002/ncp.10185
 137. Stello BB, Cattani A, Milanez DSJ, Razzera EL, Lima J, Silva FM. Prognostic value of different cut-off points of the NRS-2002 tool to identify nutritional risk in critically ill patients: a longitudinal study. *British Journal of Nutrition*. 2023 Oct 28;130(8):1357–65. doi:10.1017/S0007114523000363
 138. Wåhlin-Larsson B, Wilkinson DJ, Strandberg E, Hosford-Donovan A, Atherton PJ, Kadi F. Mechanistic Links Underlying the Impact of C-Reactive Protein on Muscle Mass in Elderly. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017 Nov 9;44(1):267–78. doi:10.1159/000484679 PubMed PMID: 29130969.
 139. Liu JYJ, Reijnierse EM, Van Ancum JM, Verlaan S, Meskers CGM, Maier AB. Acute inflammation is associated with lower muscle strength, muscle mass and functional dependency in male hospitalised older patients. *PLoS One*. 2019 Apr 1;14(4). doi:10.1371/journal.pone.0215097 PubMed PMID: 30986265.
 140. Cleymaet R, D'Hondt M, Scheinok T, Malbrain L, De Laet I, Schoonheydt K, et al. Comparison of Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)-Derived Parameters in Healthy Volunteers and Critically Ill Patients. 2024 Jan 1;14(1). doi:10.3390/life14010027
 141. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis - Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clinical Nutrition*. 2012. p. 854–61. doi:10.1016/j.clnu.2012.05.008 PubMed PMID: 22698802.
 142. Aldrich JE. Basic physics of ultrasound imaging. *Critical Care Medicine*. 2007. doi:10.1097/01.CCM.0000260624.99430.22 PubMed PMID: 17446771.

143. Cartwright MS, Kwayisi G, Griffin LP, Sarwal A, Walker FO, Harris JM, et al. Quantitative neuromuscular ultrasound in the intensive care unit. *Muscle Nerve*. 2013 Feb 5;47(2):255–9. doi:10.1002/mus.23525
144. Hackney KJ, Cook SB, Fairchild TJ, Ploutz-Snyder LL. Skeletal muscle volume following dehydration induced by exercise in heat. *Extrem Physiol Med*. 2012 Dec;1(1). doi:10.1186/2046-7648-1-3
145. Yanagisawa O, Kurihara T. Intramuscular water movement during and after isometric muscle contraction: evaluation at different exercise intensities. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016 Sep 1;36(5):368–75. doi:10.1111/cpf.12239 PubMed PMID: 26147530.
146. Yoshida T, Yamada Y, Tanaka F, Yamagishi T, Shibata S, Kawakami Y. Intracellular-to-total water ratio explains the variability of muscle strength dependence on the size of the lower leg in the elderly. *Exp Gerontol*. 2018 Nov 1;113:120–7. doi:10.1016/j.exger.2018.09.022 PubMed PMID: 30267871.
147. Costamagna D, Costelli P, Sampaolesi M, Penna F. Role of Inflammation in Muscle Homeostasis and Myogenesis. *Mediators Inflamm*. 2015 Jan 5;2015(1). doi:10.1155/2015/805172
148. Kanai M, Ganbaatar B, Endo I, Ohnishi Y, Teramachi J, Tenshin H, et al. Inflammatory Cytokine-Induced Muscle Atrophy and Weakness Can Be Ameliorated by an Inhibition of TGF- β -Activated Kinase-1. *Int J Mol Sci*. 2024 May 24;25(11):5715. doi:10.3390/ijms25115715
149. Toledo DO, De Lima e Silva DC, Dos Santos DM, De Freitas BJ, Dib R, Cordioli RL, et al. Bedside ultrasound is a practical measurement tool for assessing muscle mass. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017 Oct 1;29(4):476–80. doi:10.5935/0103-507X.20170071 PubMed PMID: 29340537.
150. van der Voort PHJ, Moser J, Zandstra DF, Muller Kobold AC, Knoester M, Calkhoven CF, et al. Leptin levels in SARS-CoV-2 infection related respiratory failure: A cross-sectional study and a pathophysiological framework on the role of fat tissue. *Heliyon*. 2020 Aug 1;6(8). doi:10.1016/j.heliyon.2020.e04696
151. Wilfong EM, Lovly CM, Gillaspie EA, Huang LC, Shyr Y, Casey JD, et al. Severity of illness scores at presentation predict ICU admission and mortality in COVID-19. *Journal of Emergency and Critical Care Medicine*. 2021 Jan 1;5(January). doi:10.21037/jeccm-20-92 PubMed PMID: 34179689.
152. Obradović D, Milovančev A, Plećaš Đurić A, Sovilj-Gmizić S, Đurović V, Šović J, et al. High-Flow Nasal Cannula oxygen therapy in

- COVID-19: retrospective analysis of clinical outcomes – single center experience. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10. doi:10.3389/fmed.2023.1244650
153. Beduneau G, Boyer D, Guitard PG, Gouin P, Carpentier D, Grangé S, et al. Covid-19 severe hypoxemic pneumonia: A clinical experience using high-flow nasal oxygen therapy as first-line management. *Respir Med Res*. 2021 Nov 1;80. doi:10.1016/j.resmer.2021.100834 PubMed PMID: 34153702.
 154. Frat JP, Quenot JP, Badie J, Coudroy R, Guitton C, Ehrmann S, et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Mortality in Patients with Respiratory Failure Due to COVID-19: The SOHO-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Sep 27;328(12):1212–22. doi:10.1001/jama.2022.15613 PubMed PMID: 36166027.
 155. Bellaver P, Schaeffer AF, Leitao CB, Rech TH, Nedel WL. Association between neuromuscular blocking agents and the development of intensive care unit-acquired weakness (ICU-AW): A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2023 Jun;42(3):101202. doi:10.1016/j.accpm.2023.101202
 156. Armestar F, Rubio SV, Sabán IO, Coll-Cantí J, Perez Molto H. Role of neuromuscular blocking agents in the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Medicina Clínica*. 2024. Report.
 157. Hough CL, Steinberg KP, Taylor Thompson B, Rubenfeld GD, Hudson LD. Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids in survivors of persistent ARDS. *Intensive Care Med*. 2009 Jan;35(1):63–8. doi:10.1007/s00134-008-1304-4 PubMed PMID: 18946661.
 158. Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, et al. Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis the HYPRESS randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016 Nov 1;316(17):1775–85. doi:10.1001/jama.2016.14799 PubMed PMID: 27695824.
 159. Yang T, Li Z, Jiang L, Xi X. Corticosteroid use and intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018 Aug 3;22(1). doi:10.1186/s13054-018-2111-0 PubMed PMID: 30075789.
 160. Ahuja S, de Grooth HJ, Paulus F, van der Ven FL, Serpa Neto A, Schultz MJ, et al. Association between early cumulative fluid balance

- and successful liberation from invasive ventilation in COVID-19 ARDS patients — insights from the PRoVENT-COVID study: a national, multicenter, observational cohort analysis. *Crit Care*. 2022 Dec 1;26(1). doi:10.1186/s13054-022-04023-y PubMed PMID: 35650616.
161. Eftekhari SP, Sepidarkish M, Amri Maleh P, Jafaripour I, Hedayati MT, Amin K, et al. Impact of Negative Fluid Balance on Mortality and Outcome of Patients with Confirmed COVID-19. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2023;2023. doi:10.1155/2023/6957341
 162. Esper Trembl R, Caldonazo T, Filho PHA, Mori AL, Carvalho AS, Serrano JSF, et al. Effect of restrictive cumulative fluid balance on 28-day survival in invasively ventilated patients with moderate to severe ARDS due to COVID-19. *Sci Rep*. 2023 Dec 1;13(1). doi:10.1038/s41598-023-45483-8 PubMed PMID: 37898681.
 163. García-Grimaldo A, Trujillo-Mercado AS, Rodríguez-Moguel NC, Rios-Ayala MA, Hernandez-Cardenas CM, Osuna-Padilla IA. Association between longitudinal changes in phase angle and mortality rate in adults critically ill with COVID-19: A retrospective cohort study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2024 Nov 22;48(8):974–81. doi:10.1002/jpen.2685
 164. Šostakaitė G, Jauniškytė M, Budrys D, Budrevičius K, Šalčiūtė-Šimėnė E, Svetikienė M, et al. Comparison of Two Techniques to Assess Muscle Mass Loss During ICU Stay: Muscle Ultrasound vs Bioelectrical Impedance Analysis. *Nutrition*. 2025 Feb;130:112607. doi:10.1016/j.nut.2024.112607
 165. Andrade-Junior MC de, Salles ICD de, de Brito CMM, Pastore-Junior L, Righetti RF, Yamaguti WP. Skeletal Muscle Wasting and Function Impairment in Intensive Care Patients With Severe COVID-19. *Front Physiol*. 2021 Mar 11;12. doi:10.3389/fphys.2021.640973
 166. Rahiminezhad E, Zakeri MA, Dehghan M. Muscle strength/intensive care unit acquired weakness in COVID-19 and non-COVID-19 patients. *Nurs Crit Care*. 2023 Nov 1;28(6):1012–21. doi:10.1111/nicc.12830 PubMed PMID: 35896171.
 167. Meacci E, Pierucci F, Garcia-Gil M. Skeletal Muscle and COVID-19: The Potential Involvement of Bioactive Sphingolipids. *Biomedicines*. MDPI; 2022. doi:10.3390/biomedicines10051068

**Intensive care unit-acquired weakness causes and their
relationships to outcomes in critically ill patients**

SUMMARY

ABBREVIATIONS

APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

BIA – Bioelectrical impedance analysis

BMI – Body mass index

CRP – C-reactive protein

FFM – Fat-free mass

FFMH – Hydration index of fat-free mass

ICU – Intensive care unit

ICUAW – Intensive care unit-acquired weakness

NRS 2002 – Nutrition Risk Screening 2002

PA – Phase angle

PSM – Propensity score matching

SMM – Skeletal muscle mass

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

INTRODUCTION

Skeletal muscle wasting is one of the most frequent and clinically relevant complications of critical illness. In the ICU, accelerated protein breakdown, reduced protein synthesis, immobilisation, systemic inflammation, hormonal dysregulation, and mitochondrial dysfunction may cause a rapid decline in muscle mass and strength already within the first treatment week. Previous studies have shown that critically ill patients may lose up to 2% of skeletal muscle mass per day, and this loss is associated with prolonged mechanical ventilation, longer ICU and hospital stay, worse functional recovery, poorer long-term quality of life, and higher mortality (1–4). Muscle wasting is also closely related to intensive care unit-acquired weakness (ICUAW), a syndrome that includes critical illness polyneuropathy, critical illness myopathy, and their overlap (5–9).

The clinical relevance of muscle loss in the ICU extends beyond morphology alone. Skeletal muscle is a metabolic, endocrine, and functional

organ, and its depletion may compromise glucose homeostasis, immune response, mobilisation, ventilator weaning, and subsequent rehabilitation (10–12). ICUAW and post-ICU physical disability can persist for years after discharge, making early recognition of muscle loss and weakness a clinically important goal (13–15). However, routine assessment of muscle mass in critically ill patients remains challenging because reference methods such as dual-energy X-ray absorptiometry, computed tomography, or magnetic resonance imaging are often impractical in unstable ICU patients (16,17).

Among bedside techniques, muscle ultrasound and BIA have attracted substantial interest. Ultrasound can visualise regional muscle architecture and quantify serial changes in muscle thickness, whereas BIA provides indirect estimates of body composition and phase angle through the electrical properties of tissues (2,16–18). Nevertheless, these methods are based on different physical principles and may behave differently in the presence of oedema, capillary leak, and fluctuating fluid balance, which are common in the ICU (18–20). This issue is particularly relevant during the early phase of critical illness, when aggressive fluid therapy, inflammation, and organ dysfunction may alter tissue hydration and distort body composition estimates. Therefore, a comparative evaluation of ultrasound and BIA under real ICU conditions is needed in order to identify the most suitable bedside strategy for monitoring muscle wasting.

The present work focused on structural and functional aspects of ICUAW. It prospectively assessed muscle mass changes during ICU stay, directly compared muscle ultrasound and BIA, evaluated the influence of fluid balance and inflammatory burden on both methods, and analysed residual muscle strength at ICU discharge. Because COVID-19-related acute respiratory failure introduced an additional phenotype of prolonged immobilisation, hypoxaemia and neuromuscular involvement, a supplementary analysis was also performed in patients with and without COVID-19.

AIM AND OBJECTIVES

The aim of the study was to determine changes in muscle mass and muscle function in critically ill patients during ICU stay, to compare bioelectrical impedance analysis and muscle ultrasound in terms of their suitability for detecting muscle wasting, and to evaluate the significance of residual handgrip strength at ICU discharge.

The objectives were: (1) to determine muscle wasting during ICU stay using BIA; (2) to determine muscle wasting during ICU stay using muscle

ultrasound; (3) to compare both methods and evaluate their suitability for assessment of muscle loss in ICU patients; and (4) to assess residual muscle strength using handgrip dynamometry in ICU survivors.

BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE

The literature indicates that skeletal muscle wasting in critical illness is a multifactorial process beginning early after ICU admission. Systemic inflammation activates proteolytic pathways, including the ubiquitin-proteasome system, suppresses anabolic signalling, alters mitochondrial function, and contributes to oxidative stress (10–12). Experimental and clinical studies have also demonstrated the importance of immobilisation and impaired mechanotransduction; prolonged bed rest, deep sedation, and mechanical ventilation can lead to selective myosin loss, reduced fibre cross-sectional area, and a marked decline in contractile force, thereby favouring the development of critical illness myopathy (10,21). In parallel, neuromuscular dysfunction may also involve peripheral nerve injury, giving rise to critical illness polyneuropathy or mixed ICUAW phenotypes (7–9).

Loss of skeletal muscle in critical illness should not be viewed as a purely morphological phenomenon. Muscle wasting develops together with impaired muscle quality, altered membrane excitability, mitochondrial dysfunction, and peripheral nerve injury, which together contribute to the clinical syndrome of ICU-acquired weakness rather than isolated atrophy alone (5,7–9,11). This concept is clinically important because structural decline and functional decline do not necessarily progress in parallel; measurable reduction in muscle thickness may not correspond directly to the degree of weakness, which can be influenced by neuropathic involvement, impaired contractility, sedation exposure, and delayed recovery of voluntary activation. For this reason, modern assessment of ICUAW increasingly emphasizes the integration of structural and functional markers.

Another important issue in the literature is the distinction between whole-body and regional muscle assessment. BIA provides indirect information derived from the electrical properties of the whole body and is attractive because it is rapid, non-invasive, and capable of generating PA and hydration-related variables (19,20,22). However, these advantages are counterbalanced by its sensitivity to extracellular water expansion and rapid fluid redistribution, both of which are common during the acute phase of critical illness. In contrast, ultrasound directly visualises individual muscles and can be repeated serially at the bedside, making it particularly useful for monitoring

local structural changes in muscles that are highly vulnerable to disuse and catabolism, especially the quadriceps (2,16,18,23). These methodological differences explain why the two techniques may provide complementary rather than interchangeable information.

From a clinical perspective, low muscle mass and reduced strength are consistently associated with adverse outcomes. ICU survivors with ICU-acquired weakness may have higher short-term and long-term mortality, lower functional independence, and incomplete physical recovery even years later (5,13,15). Handgrip strength, when measurable, has also been linked to survival and recovery trajectories (24). These observations indicate that muscle assessment should become an integral part of ICU care rather than a purely research-oriented measurement.

The literature also suggests that the prognostic relevance of muscle abnormalities extends beyond the ICU stay itself. Patients with ICUAW are more likely to require prolonged rehabilitation, to experience reduced physical performance after hospital discharge, and to show incomplete recovery of daily functioning years later (13,15). This long-term burden is one of the reasons why early bedside recognition of muscle loss is clinically meaningful. Detecting deterioration during the first ICU week may help identify patients who are most likely to benefit from intensified nutritional support, mobilisation strategies, and structured follow-up after discharge from the ICU (5,13,15).

Ultrasound and BIA are two of the most promising bedside techniques. Muscle ultrasound has been shown to detect both quantitative and qualitative changes in muscle and is associated with muscle strength and physical function (2,16). Serial ultrasound measurements are particularly useful for assessing regional muscle loss in the lower limbs, where wasting is often most pronounced (16,23). By contrast, BIA has the advantage of providing PA and whole-body hydration-related parameters, and admission fat-free mass or PA may have prognostic value in ICU populations (19,20,22). However, BIA is inherently sensitive to fluid shifts, and its interpretation may be problematic in the presence of oedema or rapidly changing extracellular water compartments (19,20). Overall, ultrasound may be more robust for structural monitoring of muscle loss, whereas BIA may be more informative when interpreted in conjunction with hydration status and the overall clinical context (18–20).

COVID-19 added another dimension to ICU-acquired weakness research. Severe COVID-19 is characterised by profound hypoxaemia, inflammation, prolonged immobilisation, and corticosteroid exposure, and several studies

have reported muscle impairment, ICUAW, and post-ICU functional decline in these patients (25–32). However, it remains uncertain whether muscle loss during ICU treatment in COVID-19 differs substantially from that in other critically ill patients after adjustment for baseline severity and treatment-related factors. Therefore, a comparative analysis of patients with and without COVID-19 was incorporated into the present study design

METHODS

A single-centre prospective observational study was performed in two ICUs of a tertiary university hospital. Adult patients admitted to the ICU between December 2017 and January 2019 (non-COVID-19 cohort) and between February 2021 and March 2021 (COVID-19 cohort) were screened. The study was approved by the Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee (No. 158200-17-954-459) and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from the patient or, when appropriate, from a relative.

Eligibility criteria included age ≥ 18 years, ability to communicate in Lithuanian or Russian, signed informed consent, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score ≥ 3 on admission, ICU stay of sufficient duration to allow serial assessments, and completion of all three planned measurements. Patients were excluded if ICU treatment lasted less than 96 h, if they had a pacemaker, or if they had undergone limb amputation. For the main comparison between bedside methods, 143 critically ill patients were included in the final analysis.

All patients were weighed using bed scales. In obese patients (body mass index [BMI] ≥ 30 kg/m²), adjusted body weight was used. Body height was measured directly in the supine position or obtained from the patient or relatives if direct measurement was not feasible. BIA and ultrasound measurements were performed on day 1 (within the first 24 hours after ICU admission), day 5, and day 7. Cumulative fluid balance was evaluated on days 5 and 7. All measurements were performed by a single investigator according to a predefined protocol.

For BIA, the InBody S10 device (Biospace, Seoul, South Korea) was used. Measurements were performed in the supine position after 10 minutes of rest, with the arms abducted approximately 15 degrees and the legs slightly apart. The analysed parameters included phase angle, fat-free mass (FFM), skeletal muscle mass (SMM), intracellular and extracellular water ratios, and the hydration index of fat-free mass (FFMH). Muscle ultrasound was performed

using a GE LOGIQ P9 device with a 10–12 MHz linear transducer. The thickness of the bilateral biceps brachii, rectus femoris, and vastus intermedius muscles was measured without probe compression; three measurements were obtained for each site and averaged. The day-1 value served as the reference point for subsequent percentage change calculations.

Handgrip strength was measured in ICU survivors on the day of ICU discharge using a Jamar Plus Digital Hand Dynamometer. Three attempts were performed with the dominant hand, and the mean clinically relevant value was recorded according to protocol. Residual strength was also expressed as a percentage of age- and sex-specific normative values derived from published reference data (33). Clinical data included demographics, admission diagnosis, nutrition risk screening (NRS 2002), APACHE II and SOFA scores, duration of invasive mechanical ventilation and other respiratory support, ICU length of stay, mortality, nutritional intake, renal replacement therapy, cumulative fluid balance, and selected laboratory indices, including C-reactive protein (CRP), procalcitonin, albumin, and lactate.

Because fluid overload may substantially influence impedance-derived variables, cumulative fluid balance was assessed in parallel with body composition measurements and incorporated into the interpretation of BIA findings. Additional analyses were performed to explore the impact of inflammatory burden and tissue hypoperfusion on bedside muscle assessment, using CRP and lactate-based subgrouping as clinically relevant markers.

Statistical analysis comprised descriptive statistics, paired comparisons across time points, correlation analysis, and multivariable linear regression to identify determinants of phase angle and ultrasound-derived muscle thickness changes. To compare patients with and without COVID-19, an additional propensity score matching analysis was performed. The propensity score model included age, SOFA score on admission, NRS 2002 score, cumulative duration of mechanical ventilation during the first 7 ICU days, and cumulative duration of neuromuscular blocker exposure. One-to-one nearest-neighbour matching without replacement was applied using a caliper of 0.3 standard deviations of the logit of the propensity score, resulting in 23 matched pairs.

RESULTS

A total of 1,178 ICU patients were screened. After application of inclusion and exclusion criteria, 143 patients were included in the main cohort (Figure 1).

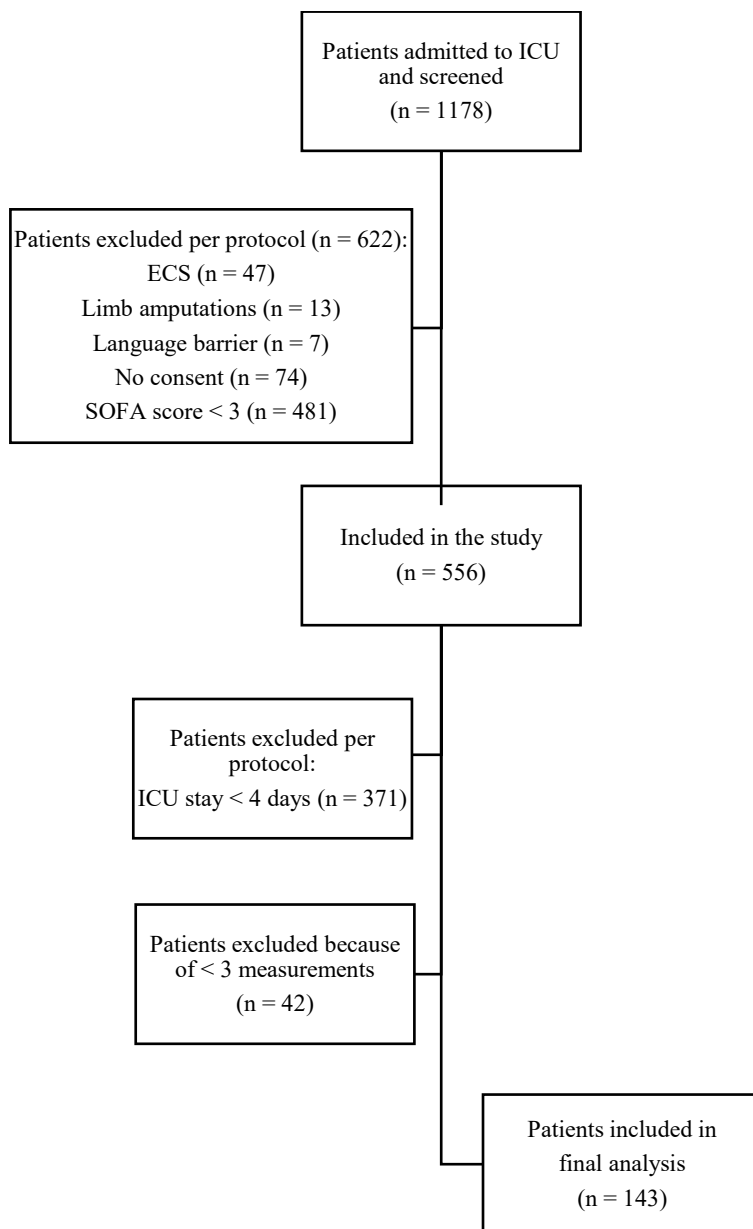


Figure 1. Patient inclusion flowchart

Patients' mean age was 56.1 years, 69.2% were men, and the mean BMI was 31.3 kg/m². Most patients (69.2%) were medical rather than surgical admissions. Acute respiratory failure was the most common admission category, including COVID-19 pneumonia in part of the cohort. Mean baseline severity scores were APACHE II 16.6, SOFA 6.7 on day 1, and NRS 2002 3.9. Invasive mechanical ventilation was used in 80.4% of patients, with

a mean duration of 14.2 days. Continuous sedation was required in 73.4%, neuromuscular blockers in 53.1%, and renal replacement therapy in 37.1%. Mean ICU stay was 18.6 days, and ICU mortality was 35%. The corresponding data are shown in Table 1.

Table 1. Patient characteristics

Parameter	Per-protocol sample (n = 143)
Age (years), mean (SD)	56.1 (13.9)
Body mass index (kg/m ²), mean (SD)	31.3 (8.6)
Admission type, n (%)	
Medical	99 (69.2)
Surgical	42 (29.4)
Trauma	2 (1.4)
Admission diagnosis, n (%)	
Acute pancreatitis	23 (16.1)
Respiratory failure	60 (41.9)
COVID-19 pneumonia	42 (29.4)
Post-surgery	17 (11.9)
Liver cirrhosis	14 (9.8)
Sepsis	8 (5.6)
Cardiovascular disease	7 (4.9)
Metabolic disease	2 (1.4)
Polytrauma	2 (1.4)
Other	10 (7.0)
APACHE II score, mean (SD)	16.6 (7.02)
SOFA score, Day 1, mean (SD)	6.7 (3.4)
NRS 2002 score, mean (SD)	3.9 (1.4)
Mechanical ventilation, n (%)	115.0 (80.4)
Duration (days), mean (SD)	14.21 (17.93)
Non-invasive ventilation, n (%)	8 (5.6)
Duration (days), mean (SD)	1.73 (2.11)
High-flow O ₂ , n (%)	36 (25.2)
Duration (days), mean (SD)	5.51 (3.99)
Nutrition	
Kcal/kg/day, mean (SD)	16.6 (5.43)
Protein (g/kg/day), mean (SD)	0.9 (0.34)
Renal replacement therapy, n (%)	53 (37.1)
CRP (mg/L), mean (SD)	277 (153)
Procalcitonin (µg/L), mean (SD)	26.7 (60.1)
Albumin (g/L), mean (SD)	23.6 (5.64)
Total fluid balance on Day 5 (mL), mean (SD)	1465 (4214)
Total fluid balance on Day 7 (mL), mean (SD)	825 (5238)
ICU LOS (days), mean (SD)	18.6 (16.9)
ICU mortality, n (%)	50 (35.0)

BIA showed only modest temporal changes. Mean PA declined from 4.24° on day 1 to 4.02° on day 5 and 4.00° on day 7, but this decline was not statistically significant ($p = 0.21$). The mean relative change in PA was -4.64% between days 1 and 5 and -4.56% between days 1 and 7, again without a significant difference (Figure 2). Mean FFM increased slightly on day 5 and returned close to baseline by day 7 (64.38 kg, 65.81 kg and 64.52 kg, respectively ($p = 0.59$)), while mean SMM behaved similarly (35.01 kg, 35.88 kg, and 35.07 kg, $p = 0.57$). The transient increase in these BIA-derived mass estimates, despite overall clinical muscle wasting, suggested a confounding effect of fluid accumulation rather than true anabolism. The hydration index showed no significant temporal change.

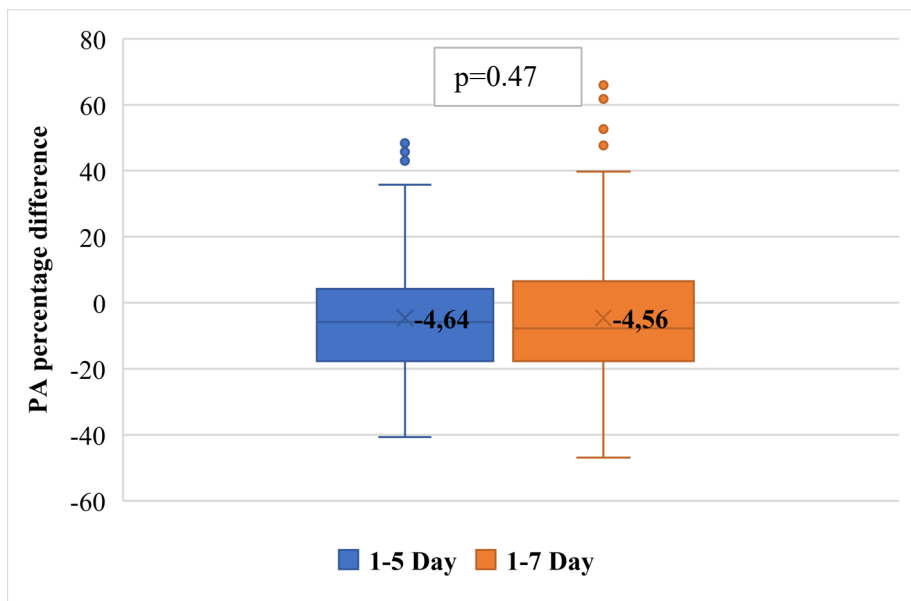


Figure 2. PA percentage change comparison between days 1 and 5 and days 1 and 7

Ultrasound, in contrast, demonstrated a consistent reduction in muscle thickness over time. For the bilateral biceps brachii, mean thickness decreased from 5.86 cm on day 1 to 5.67 cm on day 5 and 5.50 cm on day 7; the percentage decline was -2.67% at day 5 and -5.66% at day 7 ($p < 0.001$ for relative change). For the bilateral rectus femoris, mean thickness decreased from 3.17 cm to 3.04 cm and 2.94 cm ($p = 0.043$), corresponding to relative changes of -3.85% by day 5 and -9.55% by day 7 ($p < 0.001$). The greatest decline was observed in the bilateral vastus intermedius, where mean

thickness decreased from 2.76 cm to 2.56 cm and 2.35 cm ($p = 0.003$), corresponding to a relative loss of -7.15% by day 5 and -22.5% by day 7 ($p < 0.001$). When the sum of all measured muscles was analysed, total muscle thickness decreased from 11.79 cm on day 1 to 11.27 cm on day 5 and 10.80 cm on day 7 ($p = 0.007$), with a relative reduction of -3.54% over 5 days and -7.56% over 7 days ($p < 0.0001$, Figure 3).

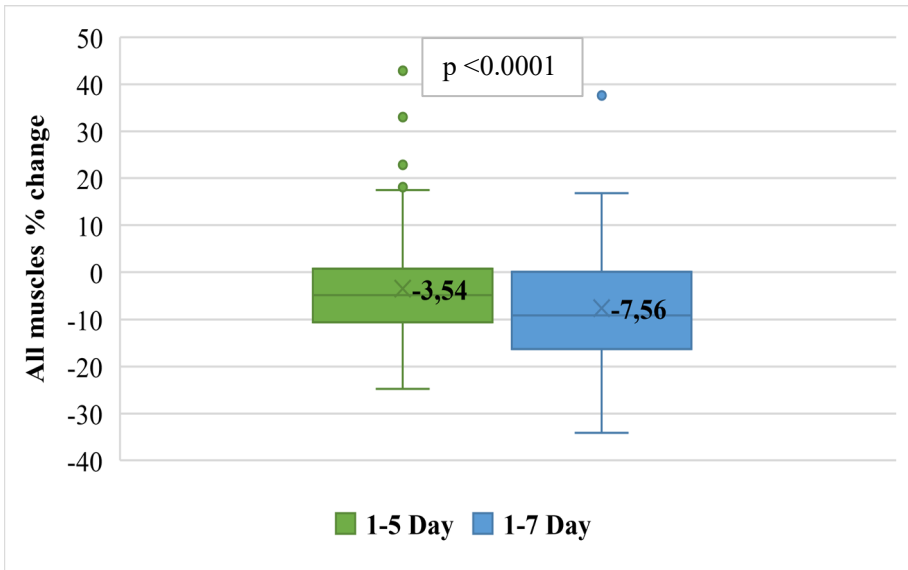


Figure 3. Percentage change in total muscle thickness between days 1 and 5 and days 1 and 7

Direct comparison of the two bedside methods showed that the percentage change in ultrasound-measured muscle thickness did not correlate with the percentage change in PA measured by BIA, either from day 1 to day 5 ($p = 0.154$) or from day 1 to day 7 ($p = 0.121$). This lack of correlation indicated that ultrasound and BIA are not interchangeable for monitoring muscle wasting in critically ill patients (Figure 4).

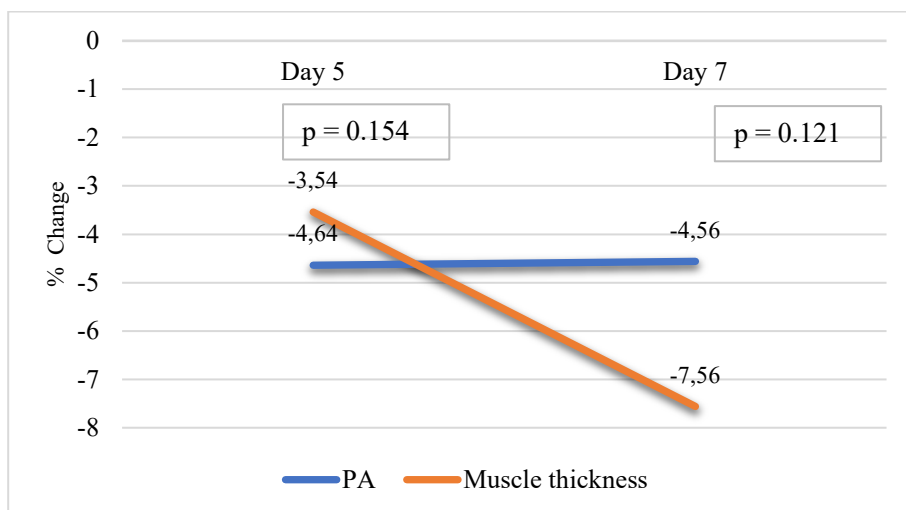


Figure 4. Comparison of percentage change in PA and muscle thickness over time

Multivariable analysis further highlighted the different behaviour of these tools. Changes in PA were independently associated with sex, age, BMI, SOFA score, NRS 2002 score, duration of mechanical ventilation, albumin, CRP, and cumulative fluid balance; among these, BMI and fluid balance had particularly strong effects on days 5 and 7. Ultrasound-derived muscle thickness changes were influenced by NRS 2002, cumulative weekly fluid balance, CRP, and renal replacement therapy. Importantly, neither protein intake nor calorie intake was significantly associated with changes in PA or ultrasound-derived muscle loss during the observation period.

Additional analyses examined factors potentially interfering with muscle assessment. Patients were stratified by cumulative fluid balance into negative (<-1000 mL), neutral (-1000 to 1000 mL), moderately positive ($1000-3000$ mL), and markedly positive (>3000 mL) groups. Fluid balance significantly affected BIA outcomes. On day 5, PA change, percentage PA change, SMM change, hydration index change, and intracellular/extracellular water ratios differed significantly across fluid-balance groups, especially between the negative-balance group and the moderately or markedly positive groups. Similar significant differences persisted on day 7. In contrast, cumulative fluid balance had no significant effect on ultrasound-derived absolute or relative muscle thickness changes either on day 5 or on day 7 (Table 2).

Table 2. BIA measurements: PA ° change: phase angle change in degrees, FFM % change: fat-free mass percentage change, FFMH % change: TBW/FFM × 100%, representing the proportion of water content in the FFM, SMM % change: skeletal muscle mass percentage change. US measurement: All muscles change: change in muscle thickness measured by US.

Parameters	Negative (<-1000 mL)			Neutral (-1000 to 1000 mL)			Moderately positive (1000 to 3000 mL)			Markedly positive (>3000 mL)			p-value
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)			
PA ° change	55	-0.02 (0.775) *	17	-0.2 (1.076)	30	-0.21 (0.726)	41	-0.59 (0.931) *			0.015		
PA % change	55	1.29 (18.035) *	17	-1.69 (25.744)	30	-5.3 (20.295)	41	-13.05 (19.246) *			0.007		
FFM % change	55	-3.56 (8.897) *	17	-3.22 (7.893) **	30	2.84 (15.18)	41	5.65 (11.782) *.**			<0.001		
FFMH % change	55	74.12 (0.916) *	17	75.08 (3.834)	30	73.7 (3.683)	41	75.14 (1.774) *			0.040		
SMM % change	55	-4.04 (9.438) *.**	17	-3.68 (8.256)	30	6.83 (31.534) *	41	5.13 (11.494) **			0.009		
ICW/TBW	55	0.6 (0.014)	17	0.57 (0.13)	30	0.59 (0.021)	41	0.58 (0.03)			0.057		
ECW/TBW	55	0.4 (0.014) *	17	0.4 (0.016)	30	0.41 (0.021)	41	0.42 (0.03) *			0.004		
All muscles cm change	55	-1.25 (1.326)	17	-0.89 (1.054)	30	-0.82 (1.139)	41	-0.82 (1.593)			0.360		
All muscles % change	55	-9.41 (10.592)	17	-7.59 (8.944)	30	-6.97 (10.782)	41	-5.5 (14.788)			0.448		

Values are presented as mean (SD). Statistically significant differences between fluid balance groups (Bonferroni-corrected pairwise comparisons):

*p < 0.05 vs. negative

**p < 0.05 vs. neutral

Inflammation was assessed by stratifying patients according to CRP concentrations (<100 mg/L, 100–200 mg/L, and >200 mg/L). BIA parameters did not differ significantly between CRP groups. Ultrasound, however, detected significantly greater muscle loss in patients with higher CRP values. On day 5, both absolute muscle thickness and percentage change differed significantly between CRP groups ($p = 0.002$ and $p = 0.003$, respectively, Figure 5); on day 7, the difference remained significant for absolute thickness ($p = 0.04$).

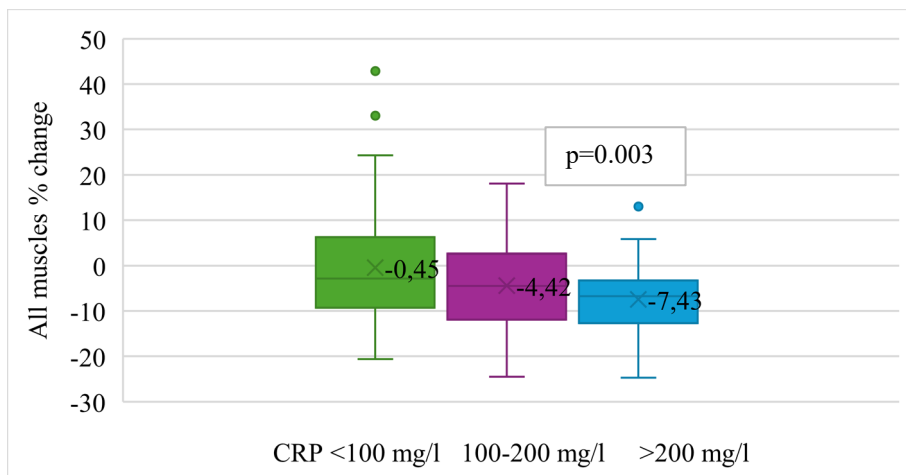


Figure 5. Percentage change in muscle thickness (day 5 vs. day 1) stratified by CRP levels

Lactate-based stratification was used as a surrogate of tissue hypoperfusion. Higher lactate was associated with significant differences in PA and percentage PA change on both days 5 and 7 ($p = 0.007$ and $p < 0.001$, Figure 6), but not with significant differences in ultrasound-derived muscle thickness.

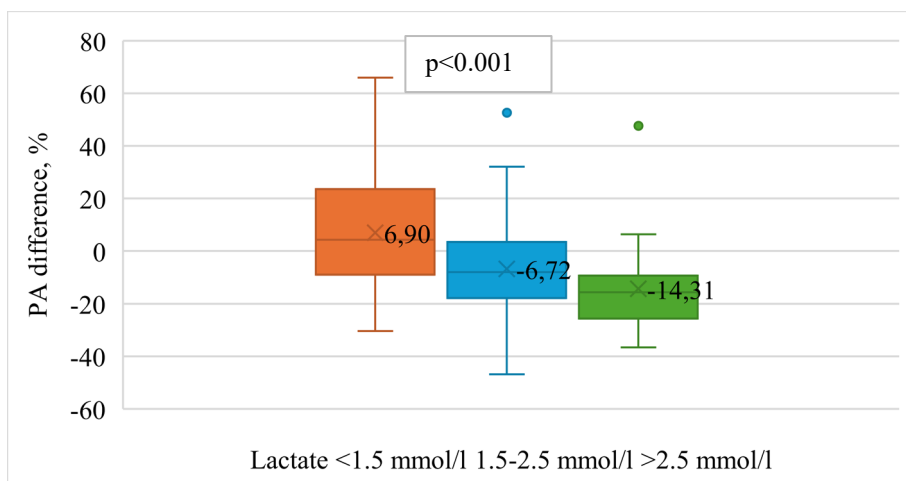


Figure 6. Percentage change in PA (day 7 vs. day 1) stratified by lactate levels

A supplementary analysis focused on the COVID-19 cohort. Of 101 ICU patients admitted with COVID-19 pneumonia, 42 met the inclusion criteria and underwent serial measurements. Their mean age was 77.2 years, 59.5% were men, and the mean BMI was 33.96 kg/m². All were admitted because of COVID-19-related acute respiratory failure. In this subgroup, mean PA declined from 5.16° on day 1 to 4.76° on day 5 and 4.59° on day 7 ($p = 0.01$), whereas the sum of all ultrasound-measured muscle thicknesses declined from 12.33 cm to 11.59 cm and 11.07 cm; the relative reduction reached -5.93% at day 5 and -10.04% at day 7 ($p = 0.042$).

Before matching, patients with and without COVID-19 differed substantially in baseline characteristics, including obesity frequency, severity scores, oxygenation, ventilation strategy, and cumulative fluid balance. PSM was performed to reduce baseline differences between ICU patients with and without COVID-19. Nearest-neighbour 1:1 matching without replacement was applied, using a caliper width of 0.3 standard deviations of the logit of the propensity score. This caliper was selected to optimise balance while maximising the number of matched pairs. After propensity score matching, 23 pairs remained for comparison. After matching, several important between-group differences persisted. Patients with COVID-19 remained significantly more obese (BMI 34.82 ± 8.50 vs. 27.60 ± 5.78 ; $p = 0.002$) and continued to have higher illness severity based on APACHE II scores (12.44 ± 4.36 vs. 16.44 ± 5.26 ; $p = 0.007$) and SOFA day 1 (4.44 ± 2.25 vs. 6.17 ± 3.11 ; $p = 0.035$). In contrast, SOFA day 7 and NRS-2002 scores no longer differed between the groups. Patients with COVID-19 remained more frequently treated with invasive mechanical ventilation ($p = 0.003$), and their P/F ratio

continued to be significantly worse ($p < 0.0001$) after matching. In contrast, the use of neuromuscular blocking agents no longer differed between the groups ($p = 0.555$). Nutritional intake did not differ between the cohorts (kcal/kg/day or protein g/kg/day). After PSM, albumin concentration remained lower in the non-COVID-19 group ($21.87 \text{ g/L} \pm 5.69$ vs. $26.17 \text{ g/L} \pm 4.84$; $p = 0.009$). COVID-19 patients continued to exhibit a more negative cumulative fluid balance (day 5: -714 mL vs. $+2656 \text{ mL}$, $p = 0.001$; day 7: -1317 mL vs. $+2229 \text{ mL}$, $p = 0.003$). Absolute PA values differed between the groups at all time points, but percentage PA changes between days 1 and 5 or between days 1 and 7 were no longer significantly different after matching ($p = 0.826$; $p = 0.473$). Likewise, no significant between-group differences were found for ultrasound-derived percentage muscle thickness changes either before or after matching ($p = 0.099$; $p = 0.438$, Figure 7). Nevertheless, within-group analyses showed significant muscle loss over time in both matched groups (non-COVID-19: $p = 0.003$; COVID-19: $p = 0.018$), confirming that progressive wasting occurred irrespective of COVID-19 status.

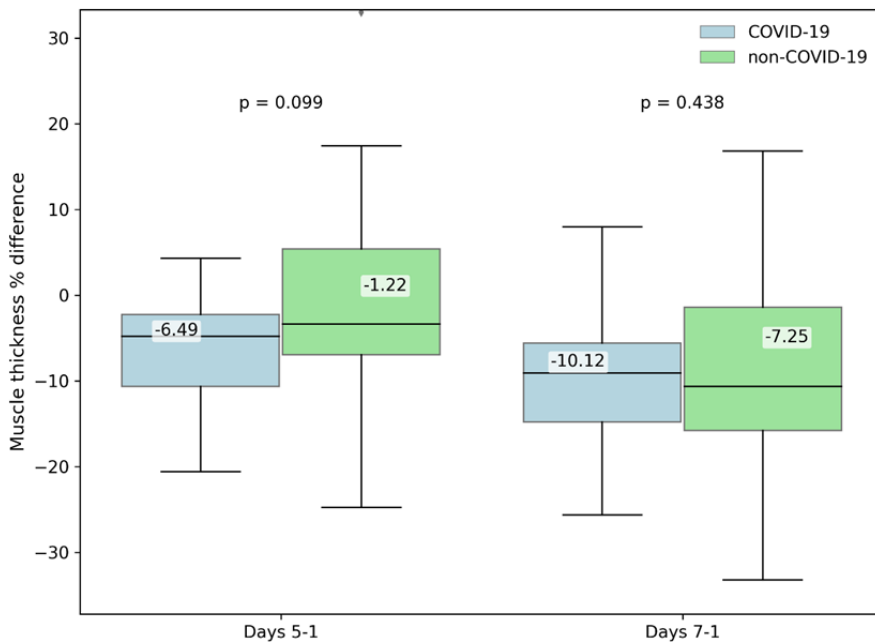


Figure 7. Muscle thickness percentage differences in the matched cohort during ICU stay

Muscle strength at ICU discharge was evaluated in 88 survivors who were able to perform the handgrip test. Mean grip strength was 26.05 kg

overall, 31.35 kg in men and 15.8 kg in women. The overall prevalence of clinically relevant weakness was 14.77%; using the dissertation's predefined thresholds, weakness was present in 10.34% of men and 23.33% of women. Residual muscle strength averaged 71.09% of age- and sex-adjusted normative values. Absolute handgrip strength correlated strongly with residual strength percentage (Pearson $r = 0.89$, $p < 0.001$). In the unmatched comparison, weakness tended to be more frequent in the COVID-19 group (25.93% vs. 9.84%; odds ratio 3.21, 95% CI 0.96–10.70), but this difference did not reach conventional statistical significance. After propensity score matching, no significant between-group difference in weakness frequency remained (Figure 8).

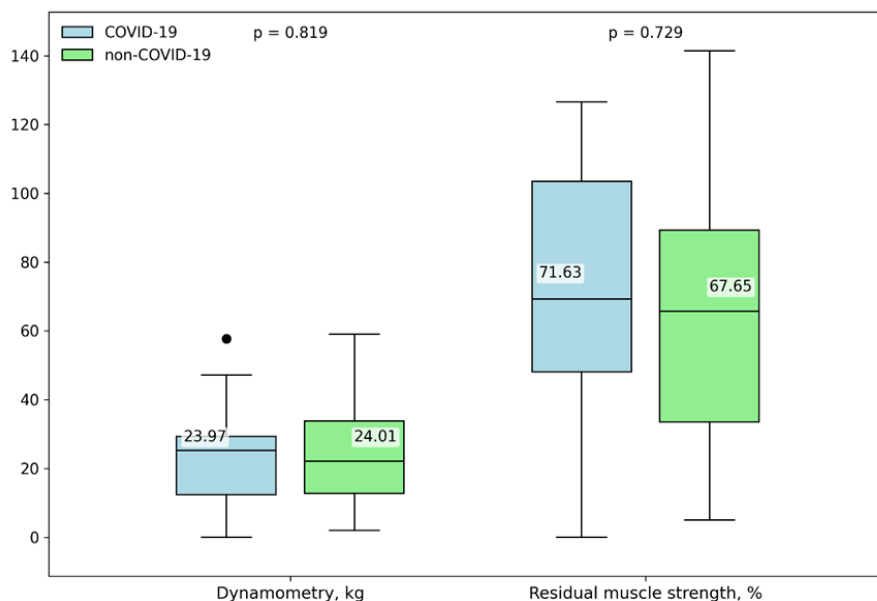


Figure 8. Muscle strength differences measured by dynamometry in patients in the matched cohort with and without COVID-19

DISCUSSION

The findings of this dissertation support the concept that structural muscle loss in critically ill patients can be detected early, but the performance of bedside monitoring methods differs substantially. Ultrasound showed a coherent pattern of progressive muscle thinning over the first ICU week, particularly in the thigh muscles, which are known to be highly susceptible to disuse and catabolism. These results are in line with earlier work demonstrating

rapid skeletal muscle wasting in critical illness and the feasibility of serial ultrasound monitoring in the ICU (1,2,16,18,23). The particularly pronounced decline in vastus intermedius thickness suggests that lower-limb muscles may serve as sensitive sentinel sites for early muscle wasting.

By contrast, BIA did not capture structural loss in the same way. The absence of a significant decline in PA in the overall cohort, together with transient increases in FFM and SMM, suggests that BIA-derived body composition variables can be distorted by hydration changes and do not reliably reflect true tissue loss during the acute ICU phase. This interpretation is consistent with previous studies showing that BIA measurements, especially PA and body water-derived estimates, are highly sensitive to fluid overload and extracellular water redistribution (19,20). In this context, BIA may still remain clinically useful, but mainly as an adjunctive method whose results must be interpreted together with cumulative fluid balance, inflammatory status, and the broader clinical picture rather than as a stand-alone marker of muscle wasting.

Another important contribution of the study is the demonstration that ultrasound and BIA are not interchangeable. The lack of correlation between ultrasound-derived muscle thickness loss and PA change underscores that these methods capture different biological dimensions. Ultrasound directly visualises local muscle structure, whereas BIA reflects the electrical behaviour of the whole body, which is influenced by cell membrane integrity, water distribution, and body composition as a whole. This divergence explains why BIA parameters may change little or even move in the opposite direction when oedema is present, while ultrasound still demonstrates decreasing muscle thickness. In practical terms, this makes ultrasound the more appropriate method for structural monitoring of muscle wasting in ICU patients.

From a broader clinical perspective, the findings argue against relying on a single bedside metric when evaluating muscle status in critically ill patients. Ultrasound appears to be more appropriate for repeated structural monitoring during the unstable early phase of ICU treatment, whereas BIA may be more informative for contextual assessment of body composition and cellular integrity when hydration abnormalities are explicitly taken into account (18–20,22). The combination of both methods may therefore be useful, but only if their outputs are understood as reflecting different biological dimensions rather than the same construct.

The effect of inflammation and fluid balance further clarifies the strengths and weaknesses of each technique. In this study, ultrasound-detected muscle

loss was associated with higher CRP levels, suggesting that inflammatory burden is linked to more severe tissue catabolism, which is biologically plausible given the central role of inflammatory signalling in activating proteolysis and suppressing anabolism (10–12). At the same time, ultrasound remained relatively robust in relation to cumulative fluid balance, whereas BIA was strongly influenced by fluid status. This distinction is clinically meaningful because ICU patients commonly undergo major fluid shifts during the very period when monitoring is most needed. Thus, the dissertation supports the view that ultrasound is more suitable for repeated structural assessment during the acute, unstable phase of critical illness.

The functional component of ICUAW was also highlighted. Reduced handgrip strength and decreased residual strength at ICU discharge confirmed that loss of strength persists even in survivors who are already able to cooperate with testing. However, the relationship between structural and functional decline was not strictly linear. This reinforces the current understanding that ICUAW is not merely a matter of muscle bulk but a complex neuromuscular syndrome involving muscle quality, peripheral nerve dysfunction, and possibly central factors as well (5–9). Therefore, a combined structural and functional assessment strategy is likely to be more informative than either component alone.

The supplementary COVID-19 analysis showed that muscle wasting is a prominent feature in COVID-19-associated critical illness as well, but after adjustment for baseline differences, the temporal pattern of structural loss was broadly similar to that observed in non-COVID-19 ICU patients. This finding is relevant because COVID-19 has often been considered a distinct neuromuscular phenotype due to severe inflammation, hypoxaemia, corticosteroid exposure, and prolonged rehabilitation needs (25, 27–32, 34). The present data suggest that although COVID-19 patients may differ in baseline characteristics and fluid management strategy, progressive ICU muscle loss itself remains a common critical-illness phenomenon rather than a completely separate entity. This is relevant for clinical practice because it supports the use of similar surveillance and rehabilitation principles across ICU populations.

The handgrip results reinforce this interpretation. Even among survivors able to cooperate at ICU discharge, muscle strength remained reduced, and clinically relevant weakness was still present in a substantial proportion of patients. This indicates that apparent clinical recovery and liberation from intensive care do not necessarily mean restoration of neuromuscular performance. Accordingly, discharge from the ICU should not be regarded as

the endpoint of ICUAW assessment, but rather as a transition point at which functional recovery should continue to be monitored and rehabilitation needs should be reassessed.

The study has limitations. It was conducted in a single centre, and although prospective, it included heterogeneous critically ill patients. The COVID-19 and non-COVID-19 groups differed in several baseline characteristics, and despite matching, some residual imbalance remained. Muscle strength could only be measured in survivors able to cooperate, which may have introduced selection bias. Nonetheless, the work is one of the larger prospective analyses directly comparing bedside BIA and ultrasound for ICU muscle assessment under conditions of real clinical instability. Its findings therefore provide a meaningful basis for improving routine assessment pathways and for designing future interventional studies focused on nutrition, mobilisation and long-term recovery.

CONCLUSIONS

1. Bioelectrical impedance analysis in the intensive care unit allows monitoring of changes in body composition and phase angle; however, its parameters are significantly influenced by fluid balance and the inflammatory response and therefore do not always accurately reflect structural muscle mass loss in critically ill patients.
2. Muscle ultrasound reliably detects structural changes related to muscle wasting during intensive care and allows objective assessment of the decrease in muscle thickness over the course of treatment.
3. Comparison of BIA and ultrasound showed that muscle ultrasound is less sensitive to fluid shifts and is more suitable for the assessment of structural muscle loss in intensive care patients, whereas BIA results should be interpreted with caution and always in the clinical context.
4. Handgrip dynamometry showed that survivors had reduced muscle strength on the day of discharge from the intensive care unit, and that a proportion of patients had clinically significant muscle weakness.
5. The reduction in muscle strength was not always proportional to the loss of muscle mass, confirming that intensive care unit-acquired weakness is a complex condition involving not only structural but also functional neuromuscular impairment.

PRACTICAL IMPLICATIONS

Muscle mass and muscle function assessment should be considered an integral component of ICU care. Based on the present findings, serial muscle ultrasound may be recommended as the preferred bedside tool for structural monitoring of muscle wasting, especially during the early phase of critical illness when fluid shifts are frequent. BIA may still be useful as a complementary tool, but its results should always be interpreted in conjunction with fluid balance, inflammation, and hydration-related indices. Structural assessment should ideally be combined with functional evaluation, such as handgrip dynamometry, once the patient is able to cooperate. Early detection of muscle loss and weakness should prompt tailored interventions that include adequate nutritional support, early mobilisation, and rehabilitation planning.

In practical terms, these results support a staged bedside approach to muscle assessment in critical care. During the acute phase, when oedema, vasoactive support, and rapid fluid shifts are frequent, serial ultrasound may provide the most reliable information on structural change. As the patient stabilises and becomes able to cooperate, functional testing such as handgrip dynamometry becomes increasingly important for estimating residual weakness and rehabilitation needs. Such an approach may improve the timing of nutritional intervention, mobilisation, and post-ICU recovery planning.

REFERENCES

1. Puthuchearry ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2013 Oct 16;310(15):1591–600. doi:10.1001/jama.2013.278481 PubMed PMID: 24108501.
2. Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS, Sarwal A, Berney S, Koopman R, et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *J Crit Care*. 2015 Oct 1;30(5):1151.e9-1151.e14. doi:10.1016/j.jcrc.2015.05.024 PubMed PMID: 26211979.
3. Dinglas VD, Aronson Friedman L, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Shanholtz CB, Ciesla ND, et al. Muscle Weakness and 5-Year Survival in Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors*. *Crit Care Med*. 2017 Mar 1;45(3):446–53. doi:10.1097/CCM.0000000000002208 PubMed PMID: 28067712.
4. Seo DW, Kim KW, Sohn CH, Ryoo SM, Kim YJ, Shin A, et al. Progressive loss of muscle mass could be an adverse prognostic factor of 28-day mortality in septic shock patients. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1). doi:10.1038/s41598-019-52819-w PubMed PMID: 31712647.
5. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS, et al. An official american thoracic society clinical practice guideline: The diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Dec 15;190(12):1437–46. doi:10.1164/rccm.201411-2011ST PubMed PMID: 25496103.
6. Jolley SE, Bunnell AE, Hough CL. *ICU-Acquired Weakness*. Chest. Elsevier B.V.; 2016. p. 1129–40. doi:10.1016/j.chest.2016.03.045 PubMed PMID: 27063347.
7. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: Intensive care unit acquired weakness. *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2015. doi:10.1186/s13054-015-0993-7 PubMed PMID: 26242743.
8. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care*. 2008;12(6):238. doi:10.1186/cc7100
9. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*. 2009 Oct;37:S299–308. doi:10.1097/CCM.0b013e3181b6ef67

10. Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM, et al. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. *Physiol Rev.* 2015 Jul;95(3):1025–109. doi:10.1152/physrev.00028.2014
11. Schefold JC, Wollersheim T, Grunow JJ, Luedi MM, Z'Graggen WJ, Weber-Carstens S. Muscular weakness and muscle wasting in the critically ill. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* Wiley Blackwell; 2020. p. 1399–412. doi:10.1002/jcsm.12620 PubMed PMID: 32893974.
12. Ji Y, Li M, Chang M, Liu R, Qiu J, Wang K, et al. Inflammation: Roles in Skeletal Muscle Atrophy. *Antioxidants.* MDPI; 2022. doi:10.3390/antiox11091686
13. Van Aerde N, Meersseman P, Debaveye Y, Wilmer A, Gunst J, Casaer MP, et al. Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: a prospective, observational study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun 1;46(6):1184–93. doi:10.1007/s00134-020-05927-5 PubMed PMID: 31970446.
14. Hofhuis JGM, Schrijvers AJP, Schermer T, Spronk PE. Health-related quality of life in ICU survivors—10 years later. *Sci Rep.* 2021 Dec 1;11(1). doi:10.1038/s41598-021-94637-z PubMed PMID: 34312447.
15. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2011 Apr 7;364(14):1293–304. doi:10.1056/NEJMoa1011802
16. van Ruijven IM, Stapel SN, Molinger J, Weijs PJM. Monitoring muscle mass using ultrasound: a key role in critical care. *Current opinion in critical care.* NLM (Medline); 2021. p. 354–60. doi:10.1097/MCC.0000000000000846 PubMed PMID: 33973896.
17. Looijaard WGPM, Stapel SN, Dekker IM, Rusticus H, Remmelzwaal S, Girbes ARJ, et al. Identifying critically ill patients with low muscle mass: Agreement between bioelectrical impedance analysis and computed tomography. *Clinical Nutrition.* 2020 Jun 1;39(6):1809–17. doi:10.1016/j.clnu.2019.07.020 PubMed PMID: 31492456.
18. Nakanishi N, Tsutsumi R, Okayama Y, Takashima T, Ueno Y, Itagaki T, et al. Monitoring of muscle mass in critically ill patients: Comparison of ultrasound and two bioelectrical impedance analysis devices. *J Intensive Care.* 2019 Dec 16;7(1). doi:10.1186/s40560-019-0416-y
19. Cleymaet R, Scheinok T, Maes H, Stas A, Malbrain L, de Laet I, et al. Prognostic value of bioelectrical impedance analysis for assessment of fluid

- overload in ICU patients: A pilot study. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2021;53(1):10–7. doi:10.5114/ait.2021.103526 PubMed PMID: 33625819.
20. Denneman N, Hessels L, Broens B, Gjaltema J, Stapel SN, Stohlmann J, et al. Fluid balance and phase angle as assessed by bioelectrical impedance analysis in critically ill patients: a multicenter prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Oct 1;74(10):1410–9. doi:10.1038/s41430-020-0622-7 PubMed PMID: 32286534.
 21. Cacciani N, Skärlén Å, Wen Y, Zhang X, Addinsall AB, Llano-Diez M, et al. A prospective clinical study on the mechanisms underlying critical illness myopathy—A time-course approach. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022 Dec 1;13(6):2669–82. doi:10.1002/jcsm.13104 PubMed PMID: 36222215.
 22. Thibault R, Makhlof AM, Mulliez A, Cristina Gonzalez M, Kekstas G, Kozjek NR, et al. Fat-free mass at admission predicts 28-day mortality in intensive care unit patients: the international prospective observational study Phase Angle Project. *Intensive Care Med.* 2016 Sep 1;42(9):1445–53. doi:10.1007/s00134-016-4468-3 PubMed PMID: 27515162.
 23. Fazzini B, Märkl T, Costas C, Blobner M, Schaller SJ, Prowle J, et al. The rate and assessment of muscle wasting during critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care.* BioMed Central Ltd; 2023. doi:10.1186/s13054-022-04253-0 PubMed PMID: 36597123.
 24. Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW, et al. Acquired Weakness, Handgrip Strength, and Mortality in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Aug 1;178(3):261–8. doi:10.1164/rccm.200712-1829OC
 25. Moonen HP, Bos AE, Hermans AJ, Stikkelman E, van Zanten FJ, van Zanten AR. Bioelectric impedance body composition and phase angle in relation to 90-day adverse outcome in hospitalized COVID-19 ward and ICU patients: The prospective BIAC-19 study. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Dec 1;46:185–92. doi:10.1016/j.clnesp.2021.10.010 PubMed PMID: 34857194.
 26. Van Aerde N, Van den Berghe G, Wilmer A, Gosselink R, Hermans G, Meersseman P, et al. Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2020 Nov 28;46(11):2083–5. doi:10.1007/s00134-020-06244-7
 27. Rahiminezhad E, Zakeri MA, Dehghan M. Muscle strength/intensive care unit acquired weakness in COVID-19 and non-COVID-19 patients. *Nurs Crit Care.* 2023 Nov 1;28(6):1012–21. doi:10.1111/nicc.12830 PubMed PMID: 35896171.
 28. Formenti P, Umbrello M, Castagna V, Cenci S, Bichi F, Pozzi T, et al. Respiratory and peripheral muscular ultrasound characteristics in ICU

- COVID 19 ARDS patients. *J Crit Care.* 2022 Feb 1;67:14–20. doi:10.1016/j.jcrc.2021.09.007 PubMed PMID: 34600218.
29. Mayer KP, Kosmac K, Wen Y, Parry SM, Dhar S, Foster S, et al. Construct and criterion validity of muscle ultrasonography for assessment of skeletal muscle in patients recovering from COVID-19. *Front Physiol.* 2023;14. doi:10.3389/fphys.2023.1231538
 30. Dodig D, Tarnopolsky MA, Margeta M, Gordon K, Fritzler MJ, Lu JQ. COVID-19-Associated Critical Illness Myopathy with Direct Viral Effects. *Ann Neurol.* 2022 Apr 1;91(4):568–74. doi:10.1002/ana.26318 PubMed PMID: 35148013.
 31. Piva S, Pozzi M, Bellani G, Peli E, Gitti N, Lucchini A, et al. Long-term physical impairments in survivors of COVID-19-associated ARDS compared with classic ARDS: A two-center study. *J Crit Care.* 2023 Aug 1;76. doi:10.1016/j.jcrc.2023.154285 PubMed PMID: 36889040.
 32. Martínez E, Aguilera C, Márquez D, Ziegler G, Plumet J, Tschoop L, et al. Post intensive care syndrome in survivors of COVID-19 who required mechanical ventilation during the third wave of the pandemic: A prospective study. *Heart and Lung.* 2023 Nov 1;62:72–80. doi:10.1016/j.hrtlng.2023.06.021 PubMed PMID: 37348211.
 33. Landi F, Calvani R, Martone AM, Salini S, Zazzara MB, Candeloro M, et al. Normative values of muscle strength across ages in a ‘real world’ population: results from the longevity check-up 7+ project. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020 Dec 1;11(6):1562–9. doi:10.1002/jcsm.12610 PubMed PMID: 33147374.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS

1. Šostakaitė G, Jauniškytė M, Budrys D, Budrevičius K, Šalčiūtė-Šimėnė E, Svetikienė M, Jovaiša T, Žvirblis T, Klimašauskas A, Šipylaitė J. Comparison of two techniques to assess muscle mass loss during ICU stay: muscle ultrasound vs bioelectrical impedance analysis. *Nutrition.* 2025 Feb;130:112607. doi: 10.1016/j.nut.2024.112607. Epub 2024 Oct 24. PMID: 39549651
2. Gintarė Šostakaitė, Erika Šalčiūtė-Šimėnė, Marija Svetikienė, Svetlana Danilenko, Andrius Klimašauskas, Jūratė Šipylaitė. Assessment of muscle wasting in intensive care unit patients with and without COVID-19 using ultrasound imaging and bioimpedance analysis. *BMC Anesthesiol.* 2026 Feb 3;26:156. doi: [10.1186/s12871-026-03659-5](https://doi.org/10.1186/s12871-026-03659-5)

ORAL PRESENTATIONS

1. Influence of COVID-19 associated myopathy on outcomes in critically ill patients. 22nd EAA Congress – 15th ISGA Congress – 5th International Conference of Evolutionary Medicine, 2022-08-24-27, Vilnius, Lithuania.
2. The impact of fluid balance on muscle mass assessment techniques in ICU patients: muscle ultrasound versus bioelectrical impedance analysis. 11th International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive Care, 2023-09-28-30, Tartu, Estonia.
3. Fluid Shifts and Muscle Loss in Critical Care: Evaluating the Accuracy of Ultrasound. 13th International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive Care “BaltAnestIC 2025”, 2025-09-18-20, Kaunas, Lithuania.

PRIEDAI

GYVENIMO, KŪRYBINĖS IR MOKSLINĖS VEIKLOS APRAŠYMAS

1. **Vardas, pavardė** Gintarė Šostakaitė
2. **Informacija kontaktams:**
Elektroninio pašto adresas: gintare.sostakaite@santa.lt
3. **Dabartinės darbovietės:**
 - Vilniaus Universiteto Ligoninė „Santaros Klinikos“, Vilnius, Santariškių 2
Pareigos: gydytoja anesteziologė- reanimatologė
 - Vilniaus universitetas, Universiteto g. 3, Vilnius
Pareigos: jaunesnioji asistentė
4. **Veiklos sritis, nurodyta licencijoje, licencijos data bei numeris:**
Gydytojas anesteziologas reanimatologas, 2008-06-25, MPL-10956
5. **Išsilavinimas:**
 1. Abitūra, 1986-1997, „Kauno Stepono Dariaus ir Stasio Girėno“ gimnazija, Miško g. 1, LT- 44321 Kaunas
 2. Medicinos gydytojo kvalifikacinis laipsnis ir gydytojo profesinė kvalifikacija, aukštojo mokslo diplomas Nr. 0001386, 1997-2003, Kauno Medicinos Universitetas
 3. Medicinos gydytojo profesinės kvalifikacijos pažymėjimas Nr. 006463, 2003-2004, Kauno medicinos universitetas, Medicinos fakultetas, Kauno Klinikinė Ligoninė, Josvainių g. 2, LT-47144 Kaunas, Tel. (+370-37) 306000
 4. Gydytojo anesteziologo-reanimatologo profesinės kvalifikacijos pažymėjimas Nr. 000140, 2004-2008, Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Anesteziologijos, Intensyvios terapijos ir skausmo gydymo centras, Vilniaus Universiteto Ligoninė „Santaros Klinikos“, Santariškių 2, Vilnius, LT-08661, Tel. (+370-5) 2365138, Respublikinė Vilniaus Universitetinė Ligoninė, Šiltnamių g. 29, Vilnius, LT-04130

5. Doktorantūra VU „Kritinių būklių ligonių su intensyviaja terapija susijusio raumenų silpnumo priežastys ir jo sąsajos su išėjimais“ 2020-2024m., Vilniaus Universitetas
6. Geros medicinos praktikos kursai, sertifikatas Nr. 2013-9, pratęsimas 2018m.

6. Darbinė veikla:

1. Vilniaus universiteto ligoninė „Santaros klinikos“, Santariškių 2, Vilnius
2005-12 - 2008-06 – gyd. Asistentė I ITS
2008-07 - 2023-06-01 – gyd. anesteziologė-reanimatologė I ITS ir 2023-04 iki dabar – vyresnioji gyd. anesteziologė-reanimatologė III ITS Infekcinių ligų poskyryje
2. VU dėstymas nuo 2020 m. iki dabar – jaun.asistentė

7. Kvalifikacijos tobulinimas:

- European Resuscitation Council ALS Provider Course 2010 05
- 2011 05 01 – 2011 10 30 stažuotė Insbruko universitetinėje ligoninėje, Austrija
- „Bronchoskopija intensyvios terapijos gydytojams“ workshop‘as Insbruko intensyvios medicinos kongrese 2011m.
- 26-tasis ESICM kongresas Paryžius, Prancūzija 2013m.
- 3-iasis tarptautinis „Fluid Academy day“ simpoziumas Antverpenas, Belgija 2013m.
- 34-tasis tarptautinis Intensyvios terapijos ir skubios medicinos simpoziumas, Briuselis, Belgija, 2014m.
- Metabolizmo ir mitybos klausimai intensyvioje terpijoje, kursai, Briuselis, Belgija, 2014m.
- DIVI kongresai, Hamburgas, Vokietija, 2014-2016m.
- Atiinfekcinės terpijos kursai, Hamburgas, Vokietija, 2014m.
- Politrauma ikihospitaliniu periodu, 2-jų dienų praktiniai mokymai 16-tojo DIVI kongreso metu, Hamburgas, Vokietija, 2016m.
- TLLL klinikinės mitybos kursai ir „LLL Teacher“ sertifikatas, Haga, Olandija 2017m.
- 39-tasis ESPEN kongresas Haga, Olandija 2017m.

- 1-asis ECEMEA Acute Care Experts simpoziumas, Praha, Čekija, 2018m.
- „Muskuloskeletinės echoskopijos pagrindai“ stažuotė, Vilnius, VU, 2018m.
- DIVI 2018, Leipcigas, Vokietija
- DIVI 2020 virtualiai
- 13-tieji Klinikinė mitybos Baltijos kursai, Talinas, Estija, 2022m
- DIVI 2022 Hamburgas, Vokietija
 - Baltanest 2023, Tartu, Estija
 - Baltanestic 2025, Kaunas, Lietuva

8. Skaityti pranešimai:

- Naujos ultragarso panaudojimo indikacijos intensyvioje terapijoje“, „Ultragarsinė ir radiologinė diagnostika 2017“, Klaipėda, 2017m.
- „Nekrotizuojantis fascijitas“, „Radiologija 2017“, Kaunas 2017m.
- „Mitybos ir metaboliniai sutrikimai sergant inkstų ligomis“, Vilnius, 2018m.
- „Changes in muscle mass and strength after long term treatment in intensive care unit“, Life Sciences Baltics , Vilnius, 2018;
- „Pakaitinė Inkstų terapija kritinių būklių metu: kam, kada ir kaip?“, Vilnius, LARD, 2020m.
- „Gaivinimas suaugusiems: naujienos 2021“, Alytus, 2021m.
- „Covid-19 miopatija: 50-ties kritinės būklės ligonių tyrimas“, Klaipėda, LARD, 2021m.
- „Influence of Covid-19 associated myopathy on outcomes in critically ill patients“, 22nd EAA Congress - 15th ISGA Congress - 5th International Conference of Evolutionary Medicine, Vilnius, 2022m.
- “The impact of fluid balance on muscle mass assessment techniques in ICU patients: Muscle Ultrasound versus Bioelectrical Impedance Analysis” Baltanest 2023, Tartu, Estija
- „Fluid Shifts and Muscle Loss in Critical Care: Evaluating the Accuracy of Ultrasound” Baltanestic 2025, Kaunas, Lietuva

9. Publikacijos:

1. Daiva Gražulytė, Evaldas Kazlauskas, Ieva Norkienė, Smiltė Kolevinskaitė, Greta Kezytė, Indrė Urbanavičiūtė, Akvilė Sabestinaitytė, Gintarė Korsakaitė, Paulina Želvienė, Donata Ringaitienė, Gintarė Šostakaitė, Jūratė Šipylaitė; Long-term quality of life and posttraumatic stress following elective cardiac surgery: preliminary findings of a 5-year follow-up study; ACTA MEDICA LITUANICA. 2019. Vol. 26. No. 1. P. 1–6
2. Erika Salciute-Simene, Raimundas Stasiunaitis, Eduardas Ambrasas, Jonas Tutkus, Ignas Milkevicius, Gintare Sostakaite, Andrius Klimasauskas, Gintautas Kekstas; The Impact of Enteral Nutrition Interruptions on Underfeeding in ICU; Clinical Nutrition; 2021 Mar;40(3):1310-1317
3. Gintarė Šostakaitė, Erika Šalčiūtė-Šimėnė, Marija Svetikienė, Svetlana Danilenko, Andrius Klimašauskas, Jūratė Šipylaitė. Assessment of muscle wasting in intensive care unit patients with and without COVID-19 using ultrasound imaging and bioimpedance analysis. BMC Anesthesiol. 2026 Feb 3;26:156. doi: 10.1186/s12871-026-03659-5. [DB: Science Citation Index Expanded (Web of Science), Scopus; IF (2023): 2.4; Quartile (JCR, Anesthesiology): Q2]
4. Šostakaitė G, Jauniškytė M, Budrys D, Budrevičius K, Šalčiūtė-Šimėnė E, Svetikienė M, Jovaiša T, Žvirblis T, Klimašauskas A, Šipylaitė J. Comparison of two techniques to assess muscle mass loss during ICU stay: muscle ultrasound vs bioelectrical impedance analysis. Nutrition. 2025 Feb;130:112607. doi: 10.1016/j.nut.2024.112607. Epub 2024 Oct 24. PMID: 39549651. [DB: Science Citation Index Expanded (Web of Science), Scopus; IF (2023): 6.7; Quartile (JCR, Nutrition & Dietetics): Q1].

10. Skaitomos paskaitos kursuose:

- Reanimacija ir intensyvi terapija Anestezijos ir intensyvios terapijos slaugytojoms: „Ūminis kvėpavimo nepakankamumas“ ir „Akušerija intensyvioje terapijoje“

- Kritinių būklių patofiziologija ir jų korekcija gydytojams anesteziologams-reanimatologams: „Cirkuliuojančio kraujo tūrio ir organų perfūzijos vertinimas“
- Mitybos terapija ir homeostazės korekcija po kritinės būklės slaugytojoms: „Mitybos terapijos komplikacijos ir jų korekcija“
- LLL klinikinės mitybos kursai
- „Bazinis ir specializuotas gaivinimas, specialios būklės“ gydytojams ir slaugytojoms

11. Klinikiniai tyrimai:

- Klinikinė epidemiologinė studija: ICON Audit 2012 05 08-18
- Phase angle project, multicentrinė prospektyvinė observacinė studija, įtraukta 100 pacientų, 2013-2014m.
- MK-5592-069 Aspergiliozės studija, 2013-2015m.
- MK-7655A-013 Imipenemas/cilastatinas/relebaktamas vs Kolistinas gydant hospitalinę infekciją studija 2016m., randomizuoti 3 pacientai
- MK-7655A-014 Imipenemas/cilastatinas/relebaktamas vs Tazobaktamas gydant hospitalinę pneumoniją) nuo 2017-2019m., randomizuoti 7 pacientai

12. Narystės:

- Nuo 2008m. Lietuvos anesteziologų-reanimatologų draugijos (LARD) narys
- Nuo 2006m. Lietuvos parenterinės ir enterinės mitybos draugijos narys
- Nuo 2013m. Europos intensyvios terapijos draugijos narys
- Nuo 2017m. Europos klinikinės mitybos ir metabolizmo draugijos narys

13. Kalbos:

Gimtoji kalba - lietuvių. Vokiečių kalba – kalbu laisvai (Deutsches Sprachdiplom Zweite Stufe 1998m.). Anglų kalba - gerai. Rusų kalba – vidutiniškai

14. Hobiai: sportiniai-pramoginiai šokiai, kalnai, plaukimas

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

1. **Gintarė Šostakaitė**, Erika Šalčiūtė-Šimėnė, Marija Svetikienė, Svetlana Danilenko, Andrius Klimašauskas, Jūratė Šipylaitė. Assessment of muscle wasting in intensive care unit patients with and without COVID-19 using ultrasound imaging and bioimpedance analysis. BMC Anesthesiol. 2026 Feb 3;26:156. doi: [10.1186/s12871-026-03659-5](https://doi.org/10.1186/s12871-026-03659-5). [DB: Science Citation Index Expanded (Web of Science), Scopus; IF (2023): 2.4; Quartile (JCR, Anesthesiology): Q2]
2. **Šostakaitė G**, Jauniškytė M, Budrys D, Budrevičius K, Šalčiūtė-Šimėnė E, Svetikienė M, Jovaiša T, Žvirblis T, Klimašauskas A, Šipylaitė J. Comparison of two techniques to assess muscle mass loss during ICU stay: muscle ultrasound vs bioelectrical impedance analysis. Nutrition. 2025 Feb;130:112607. doi: [10.1016/j.nut.2024.112607](https://doi.org/10.1016/j.nut.2024.112607). Epub 2024 Oct 24. PMID: 39549651. [DB: Science Citation Index Expanded (Web of Science), Scopus; IF (2023): 6.7; Quartile (JCR, Nutrition & Dietetics): Q1].

PRANEŠIMŲ TARPTAUTINĖSE KONFERENCIJOSE SĄRAŠAS

4. Influence of COVID-19 associated myopathy on outcomes in critically ill patients. 22nd EAA Congress – 15th ISGA Congress – 5th International Conference of Evolutionary Medicine, 2022 m. rugpjūčio 24–27 d., Vilnius, Lietuva.
5. The impact of fluid balance on muscle mass assessment techniques in ICU patients: muscle ultrasound versus bioelectrical impedance analysis. 11th International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive Care, 2023 m. rugsėjo 28–30 d., Tartu, Estija.
6. Fluid Shifts and Muscle Loss in Critical Care: Evaluating the Accuracy of Ultrasound. 13th International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive Care “BaltAnestIC 2025”, 2025 m. rugsėjo 18–20 d., Kaunas, Lietuva.

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju visiems, kurie prisidėjo prie šio mano gyvenimo darbo ir buvo šalia visame doktorantūros kelyje.

Esu labai dėkinga profesorei Jūratei Šipylaitei ir Andriui Klimašauskui už pasiūlymą imtis šio darbo, pagalbą pradedant tyrimą, palaikymą ir vedimą doktorantūros keliu. Ypatingą padėką skiriu profesorui Tomui Jovaišai, Marijai Svetikienei ir Erikai Šalčiūtei-Šimėnei už pagalbą rengiant publikacijas, konstruktyvius pasitarimus, skirtą laiką, pastabas ir padėsinimą tada, kai jo labiausiai reikėjo.

Nuoširdžiai dėkoju I reanimacijos ir intensyviosios terapijos bei D reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių personalui už sudarytas galimybes atlikti tyrimą, pagalbą pozicionuojant, sveriant ir matuojant kiekvieną pacientą, už kantrybę, geranoriškumą ir kasdienę pagalbą tyrimo metu.

Ačiū studentams, o dabar jau jauniems gydytojams — Martynai Jauniškytei, Dominykui Budriui ir Kastyčiui Budrevičiui — už kiekvieną kruopščiai suvestą skaičiuką į „Excel“ lenteles, už atsakingą darbą ir indėlį į šio tyrimo duomenų rinkimą.

Nuoširdžiai dėkoju statistikos asams Tadui Žvirbliui ir Svetlanai Danilenko už statistikos pamokėles, kantrybę aiškinant, diskusijas ir didžiulį atliktą statistinį darbą, be kurio šis tyrimas nebūtų įgavęs tokios formos.

Taip pat nuoširdžiai dėkoju lietuvių kalbos redaktorei Jolantai Storpirstienei bei anglų kalbos redaktorei Dianai Andrejevienei už kruopštų disertacijos teksto redagavimą. Jūsų indėlis padėjo užbaigti šį darbą ir pagerino jo kokybę.

Nuoširdžiai dėkoju disertacijos rankraščio recenzentams prof. Andriui Macui, doc. Sauliui Vosyliui ir doc. dr. Vaidui Vickai už skirtą laiką, vertingas pastabas, pasiūlymus, palankius atsiliepimus ir mano darbo įvertinimą.

Didelė padėka mano draugėms Nomedai Novikovaitei, Daivai Gražulytei ir Valdonei Kybartienei už palaikymą sunkiomis akimirkomis, tikėjimą manimi ir gebėjimą atitraukti mintis tada, kai to labiausiai reikėjo.

Ačiū Gabrieliui Sasnauskui ir „Milagro“ studijai už kantrybę, įkvėpimą ir galimybę bent trumpam perkrauti mintis, nukrauti susikaupusią įtampą ir vėl atrasti vidinę pusiausvyrą. Diana, Lina ir Inga – ačiū Jums už palaikymą, supratimą ir draugystę viso šio kelio metu.

Padėkos žodžius tariau Birutei Kanevičienei už šilumą, palaikymą, patarimus, pagalbą ir tikėjimą manimi.

Galiausiai iš visos širdies dėkoju savo šeimai — tėvams Ritai ir Valdemarui bei sesei Renatai — už palaikytą viltį, kad pavyks, už kiekvieną laukimo akimirką, už praleistus šeimos vakarus, kantrybę, supratimą ir besąlygišką palaikymą.

Dėkoju ir visiems kitiems, kurių čia nepaminėjau, tačiau kurių pagalbą, palaikymą ar gerą žodį labai vertinu. Esu dėkinga kiekvienam iš Jūsų.

Ačiū Jums visiems!

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 30 egz.