

## ПРОМЕНИ, НАСТЪПВАЩИ В СКЕЛЕТНАТА МУСКУЛАТУРА ПРИ КРИТИЧНО БОЛНИ ПАЦИЕНТИ

Веселина Василева

### РЕЗЮМЕ

Тежката загуба на мускулна маса и увреждането на мускулната функция съпътстват болните в интензивно отделение (ИО) и влияят негативно както върху възстановяването от основното заболяване, така и за по-ранно отвикване от механична вентилация. В близкото минало интензивистите традиционно се фокусираха повече върху преживяемостта на пациентите, докато днес интензивното лечение е насочено също и към последващите усложнения и качеството на живот след това. Няколко скорошни изследвания показват недвусмислено, че невромускулната дисфункция, водеща до загуба на мускулна маса и слабост, е най-устойчивия и омаломощаващ фактор, влияещ върху качеството на живот на преживелите реанимация до две години след изписване от болницата (Herridge et al., 2003; Cheung et al., 2006) [1]. По тази причина има съществена нужда от повече интензивни изследвания, които да са фокусирани върху механизмите, отговорни за загубата на мускулна маса и мускулната слабост при критично болни пациенти. Основното заболяване, сепсисът и мултиорганната недостатъчност несъмнено допринасят за увреждане на мускулната функция, но хетерогенността на придружаващите заболявания и фармакологично лечение също оказват влияние. Всички компоненти на интензивното лечение – постелен режим, мускулно разтоварване, механична вентилация, нервно-мускулната блокада и кортикостероидна терапия, сами по себе си и като цяло, пряко участват в прогресивното увреждане на мускулатурата по време на престоя в ИО.

*Ключови думи:* критично болен, интензивно лечение, протеинов метаболизъм, мускулна маса, мускулна слабост, АQM.

### ИЗЛОЖЕНИЕ

#### *Протеинов метаболизъм*

Протеиновата хомеостаза се формира от добре балансиран поток на аминокиселини към плазмата, който се осигурява от хранителния прием (екзогенен) и разграждането на мускулни протеини (ендогенен), както и адекватно съотношение между ката- и анаболни процеси (трансаминиране и окисление). Протеините и аминокиселините не се натрупват в тялото като депа подобно на мазнините и въглехидратите съответно в адипоцити и под формата на гликоген. Най-големият резерв на протеини обаче е в скелетната мускулатура, поради което мускулната маса е най-добрият индикатор за протеинова хомеостаза.

Като загуба на мускулна маса се определя загубата на 5 до 10% от телесното тегло (Roubenoff и др., 1997), поради ускорена мускулна протеолиза, която води до загуба на телесна клетъчна маса [2]. При пациенти в ИО разграждането на протеини превалява над техния синтез, което води до отрицателен мускулно-протеинов баланс. Механизмът отговорен за ускорена протеолиза в катаболни състояния е убиквитин-протеозомно-зависимата система и декарбоксилирането на разклонените вериги на аминокиселините. Мускулната протеолиза се увеличава в условията на ацидоза, при наличие на катаболните хормони (глюкокортикоиди, тиреотоксични състояния), инсулинова резистентност, и от множество цитокини - интерлевкин-1 (И-1), интерлевкин-6 (И-6) и тумор-некротизиращ фактор (TNF) [3]. Разбирането на биохимичните механизми е важно за контрола над белтъчната обмяна и подобряване на азотния баланс, които биха помогнали за развитието на ефективни терапевтични схеми за борба със загубата на мускулна маса и подобряване на протеиновата хомеостаза при катаболитните заболявания.

Адекватното парентерално хранене е един от начините да се осигури екзоген субстрат за протеинова синтеза и задръжка на азот в организма. В случаи на пациенти с изгаряния и травми например, са налице ускорени темпове на разграждане на белтъци поради нарушен или липсващ аминокиселинен транспорт към мускулите, свързан първоначално с повишена експресия на катаболитни цитокини и в следствие със завишени нива на стресови хормони (глюкагон, кортизол, адреналин). Парентералното приложение на аминокиселини спомага за поддържане на тяхната нормална плазмена концентрация.

Определен дискутабилен анаболен ефект оказва и приложението на инсулин, човешки рекомбинантен растежен фактор (rGH) и стероидни хормони (testosterone) [4, 5, 6]. Комбинираното лечение с екзоген инсулин и щедрия прием на протеини спомага нормализирането на азотния баланс и регулира протеолизата при пациенти със захарен диабет (Gougeon и др., 1998).

### ***Загуба на мускулна маса и последваща мускулна слабост***

Причината за мускулна атрофия при пациенти в интензивно отделение е вероятно многофакторна и възпалението, обездвижването, недостатъчното хранене и приложението на кортикостероиди могат да допринесат за това състояние. Тъй като критично болните пациенти са потенциално изложени на всички тези фактори, увреждането на физическата функция при тях е много по-дълбока в сравнение с тази при не-критично болни.

Загубата на мускулна маса настъпва бързо с 20% редукция обема на бедрения мускул при септични пациенти по време на първата седмица от престоя си в интензивно отделение. Тъй като обездвижването и възпалението [7, 8] са преобладаващи в ранната фаза на лечението, техният принос за метаболитно настъпващите промени могат да обяснят защо процентът на загуба на мускулна маса е най-голям през този период. Освен това, септични пациенти показват ранна масивна загуба на телесни протеини, от които приблизително 70% произхождат от хидролизата на аминокиселини на скелетната мускулатура [9]. След 10 дни загубата на протеини става предимно от вътрешните органи. Понижен мускулен тонус една седмица след началото на заболяването, може в частност да се дължи и на метаболитни промени и тяхното вредно въздействие върху скелетната мускулатура [10].

Метаболитният отговор при възпалителни промени е свързан с генерализиран хиперметаболизъм, инсулинова резистентност и освобождаването на про-инфламаторни цитокини като интерлевкин-6 (IL-6) и тумор-некротичен фактор-алфа (TNF- $\alpha$ ), които могат да повлияят протеиновия баланс [11, 12, 13, 14], както директно чрез модулиране на мускулната протеинова обмяна, така и косвено чрез активиране оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек. Задълбочено активиране на възпалителната каскада, под формата на синдром на системен възпалителен отговор (SIRS), се демонстрира при състояния като сепсис, травми или след сериозна оперативна интервенция. При SIRS завишените нива на TNF- $\alpha$  са свързани със загубата на телесна маса и намалена мускулна синтеза на протеини [15, 16]. Индуцираните от SIRS цитокини водят до ускорен обмен на аминокиселини, като забавят синтеза и ускоряват разграждането на белтъци.

Постелният режим също има своето влияние върху мускулния тонус при критично болни пациенти. По време на престоя на легло, скелетните мускули и по-специално тези на долните крайници, са изложени на механично разтоварване и намалена невромускулна активност [17], които стимулират комплексен адаптивен отговор за забавяне на синтезата на протеини, повишено разграждане и повишена апоптоза [18, 19] на мускулните клетки. Тези механизми са основните причини за мускулна атрофия и диференциална загуба на мускулна сила наблюдавана след продължителен престой на легло (Фигура 3). Съответно мускулната маса намалява с приблизително 14% в продължение на 8 седмици постелен режим (оценено с ЯМР образи), което се равнява на 0.25% дневно и 16% загуба на мускулна сила [20, 21].

Едновременното присъствие и на възпалителна компонента има синергичен вреден ефект върху скелетните мускули [76], който води до десет пъти по-висока загуба на мускулна маса (2,3-2,9% дневно) при пациенти със септичен шок [77].

Освен това, в доклада на Ferrando и колеги [22] е постановено, че приблизително 70% от общата загуба на мускулна маса след продължителен престой на легло, настъпва в долните крайници, което впоследствие оказва неблагоприятно въздействие при рехабилитацията на пациентите. Предизвикват се и морфологични изменения в мускулното влакно, намалява оксидативния карактер и се повишава умората на мускулите [23, 24]. Тези ефекти са особено изразени при пациенти в реанимация, заради често прилаганата седация и съпътстващото възпаление. Мускулите на диафрагмата и горните дихателни пътища също са много уязвими, което има своите клинични последици. Атрофията на диафрагмата може да предизвика повишена умора на всички дихателни мускули с респираторна мускулна недостатъчност и липса на проходимост на горните дихателни пътища, което да е причина за поредица неуспешни екстубации на пациента [25, 26, 27]. Тези състояния са свързани с продължителна механична вентилация, която допълнително удължава периода на имобилизация на легло.

По принцип, интервенциите за предотвратяване на загубата на мускулна маса при критично болни пациенти могат да бъдат насочени към премахване на възпалителната компонента, противодействие на ефекта на механично разтоварване и модулиране на другите основни причини за скелетна мускулна атрофия. Няколко общоприети стъпки – навременно адекватно обемно заместване или парентерално хранене, антибиотици, контрол над източника на инфекция и нивата на кръвната захар, минимизиране употребата на миотоксични медикаменти като кортикостероиди, корекция на електролити и микроелементи. Приложението на имуномодулатори и антиоксиданти с цел подобряване на мускулния статус е все още с ненапълно изяснен ефект и е обект на изследвания [28].

Пасивното разтягане като противодействие на механичното разтоварване намалява случаите на мускулна атрофия при пациенти в реанимация [29]. Механизмът зад този ефект не е напълно изяснен. Той може да бъде причинен от механичен стрес упражняван върху механорецепторите в скелетните мускулни клетки, който предизвиква анаболен отговор (най-вероятно IGF-1) с последващо адаптиране на мускулна тъкан [30, 31]. Електрическа мускулна стимулация би могла да предизвика подобен анаболен отговор. Напоследък обаче се доказва, че ранната мобилизация е възможна, безопасна и ползотворна, по отношение на съкращаване на болничния престой и оптимизация на физическата функция, както преди, така и след изписването [32, 33, 34, 35]. Освен това, минимизиране използването на седативи и нервно-мускулни блокери и оптимизиране лечението на болката, улесняват ранното раздвижване [36, 37]. Важно е да се отбележи, че електрическата мускулна стимулация не може да замени ранната мобилизация, но може да бъде междинно звено от началните етапи на пребиваване в интензивното отделение, когато повечето пациенти са противопоказани за физиотерапия, до времето в което тя вече може да стартира.

### ***Остра квадриплегична миопатия (АQM)***

Острата квадриплегична миопатия (АQM) се счита за следствие от съвременното интензивно лечение. Първият доклад върху такъв случай е публикуван преди три десетилетия от MacFarlane и Rosenthal (1977). Пациентите с АQM се характеризират със слабост/парализа и преференциална загуба на миозин (нарушено съотношение актин-миозин) в мускулите инервирани от спиналните нерви, докато лицево-черепните мускули са пощадени или по-малко засегнати, а когнитивната и сензорна функция остават интактни. Прогноза обикновено е добра, ако пациентът преживее първично заболяване, но до пълно или почти напълно възстановяване може да се стигне едва след период от около 10-12

месеца. Освен AQM на това заболяване са били давани редица различни наименования като – миопатия при критични заболявания, миопатия на миозиновите филаменти, остра миопатия при тежка астма и миопатия при интензивни грижи. Докато първоначално се е считало, че AQM е рядко срещана патология, то сега вече знаем, че невромускулната дисфункция се среща в близо 30% от контингента на интензивните отделения и в частност при 70-80% за някои подгрупи. Това потенциално смъртоносно състояние удължава възстановителния период при критично болни пациенти, което води до повишаване икономическите загуби. Допълнителни съществени разходи са свързани и с последваща нужда от рехабилитационни мероприятия и драстично нарушено качество на живот.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Овладеяването на протеиновия метаболизъм и познаването на медиаторите, влияещи върху мускулната маса и тонус в условията на интензивно лечение, са от изключителна важност за редуциране на заболяемостта, смъртността и усъвършенстването на терапевтичните логаритми. Необходимо е провеждане на допълнителни изследвания за изясняване на молекулярни и клетъчни механизми, които допринасят за поддържането на мускулната маса и поясняват реакцията на мускулната тъкан към прилаганите лечебни интервенции. Борбата с отрицателния енергиен баланс, поддържането на адекватен протеинов метаболизъм, нормална мускулна маса и тонус скъсяват престоя в интензивно отделение, улесняват отвикването от механична вентилация и правят пост-интензивните грижи по-ефикасни за цялостното възстановяване на организма и последващо добро качество на живот.

### **БИБЛИОГРАФИЯ**

1. Acute Quadriplegic Myopathy and myosin loss in ICU patients: Underlying mechanisms, improved diagnostics and a specific intervention strategy - L. Larsson,<sup>1,3</sup> J. Ochala,<sup>1</sup> V. Banduseela,<sup>1</sup> A.-M. Gustafsson,<sup>1</sup> P. Radell,<sup>2</sup> L.I. Eriksson<sup>2</sup> and B. Dworkin,<sup>1</sup> Department of Clinical Neurophysiology, Uppsala University, Sweden, <sup>2</sup>Dept of Anaesthesia and Intensive Care, Karolinska Institute, Sweden and <sup>3</sup>Department of Neuroscience and Center for Development and Health Genetics, Penn State University, Pennsylvania, U.S.A. (Introduced by G.S. Lynch)
2. Grant, J. O. 1983. Clinical impact of protein malnutrition on organ mass and function. In: G. L. Blackburn, J. P. Grant and V. R. Young (ed.) *Amino Acids: Metabolism and Medical Applications*. pp 347–358. John Wright/PSG Inc., Boston, MA.
3. Plank LD, Hill GL. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg* 2000 June;
4. Gougeon, R., E. B. Barliss, P. J. Jones, P. B. Pencharz, and J. A. Morais. 1998. Effect of exogenous insulin on protein metabolism with differing nonprotein energy intakes in type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 22:250–261.
5. Mandroukas, K., G. Krotkiewski, G. Holm, G. Stromblad, G. Grimby, H. Lithell, Z. Wroblewski, and P. Bjorntrop. 1986. Muscle adaptations and glucose control after physical training in insulin dependent diabetes mellitus. *Clin. Physiol.* 6:39–52.
6. Campbell, W. W., M. C. Crim, V. R. Young, L. J. Joseph, and W. J. Evans. 1995. Effects of resistance training and dietary protein intake on protein metabolism in older adults. *Am. J. Physiol.* 268:E1143–E1153.
7. Berg HE, Larsson L, Tesch PA. Lower limb skeletal muscle function after 6 wk of bed rest. *J Appl Physiol* 1997 January;

8. Plank LD, Hill GL. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg* 2000 June.
9. Plank LD, Connolly AB, Hill GL. Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis. *Ann Surg* 1998 August;
10. Fan E, Zanni JM, Dennison CR, Lepre SJ, Needham DM. Critical illness neuromyopathy and muscle weakness in patients in the intensive care unit. *AACN Adv Crit Care* 2009 July
11. Lang CH, Silvis C, Deshpande N, Nystrom G, Frost RA. Endotoxin stimulates in vivo expression of inflammatory cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin-1beta, -6, and high-mobility-group protein-1 in skeletal muscle. *Shock* 2003 June.
12. Plomgaard P, Penkowa M, Pedersen BK. Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles. *Exerc Immunol Rev.*
13. Pedersen BK, Steensberg A, Keller P, Keller C, Fischer C, Hiscock N, van HG, Plomgaard P, Febbraio MA. Musclederived interleukin-6: lipolytic, anti-inflammatory and immune regulatory effects. *Pflugers Arch* 2003 April
14. Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. *Respir Res* 2001
15. Lang CH, Frost RA, Vary TC. Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007 August.
16. Chen Y, Sood S, Krishnamurthy VM, Rotwein P, Rabkin R. Endotoxin Induced Growth Hormone Resistance in Skeletal Muscle. *Endocrinology* 2009 May 14.
17. Mulder ER, Gerrits KH, Kleine BU, Rittweger J, Felsenberg D, de HA, Stegeman DF. High-density surface EMG study on the time course of central nervous and peripheral neuromuscular changes during 8 weeks of bed rest with or without resistive vibration exercise. *J Electromyogr Kinesiol* 2009 April
18. Ferrando AA, Lane HW, Stuart CA, vis-Street J, Wolfe RR. Prolonged bed rest decreases skeletal muscle and whole body protein synthesis. *Am J Physiol* 1996 April.
19. Ibebunjo C, Martyn JA. Fiber atrophy, but not changes in acetylcholine receptor expression, contributes to the muscle dysfunction after immobilization. *Crit Care Med* 1999 February
20. LeBlanc A, Gogia P, Schneider V, Krebs J, Schonfeld E, Evans H. Calf muscle area and strength changes after five weeks of horizontal bed rest. *Am J Sports Med* 1988 November.
21. Fink H, Helming M, Unterbuchner C, Lenz A, Neff F, Martyn JA, Blobner M. Systemic inflammatory response syndrome increases immobility-induced neuromuscular weakness. *Crit Care Med* 2008 March.
22. Ferrando AA, Lane HW, Stuart CA, vis-Street J, Wolfe RR. Prolonged bed rest decreases skeletal muscle and whole body protein synthesis. *Am J Physiol* 1996 April.
23. Stevens L, Bastide B, Kischel P, Pette D, Mounier Y. Timedependent changes in expression of troponin subunit isoforms in unloaded rat soleus muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002 May.
24. Degens H, Veerkamp JH. Changes in oxidative capacity and fatigue resistance in skeletal muscle. *Int J Biochem* 1994 July;
25. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, Zhu J, Sachdeva R, Sonnad S, Kaiser LR, Rubinstein NA, Powers SK, Shrager JB. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008 March 27.
26. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 August.
27. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, Vahid-Dastgerdi M, Zenge MO, Ochterbeck C, de GA, Peters J. The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 January

28. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005 March;
29. Griffiths RD, Palmer TE, Helliwell T, MacLennan P, MacMillan RR. Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill. *Nutrition* 1995 September.
30. Goldspink G, Scutt A, Martindale J, Jaenicke T, Turay L, Gerlach GF. Stretch and force generation induce rapid hypertrophy and myosin isoform gene switching in adult skeletal muscle. *Biochem Soc Trans* 1991 April
31. Yang H, Alnaqeb M, Simpson H, Goldspink G. Changes in muscle fibre type, muscle mass and IGF-I gene expression in rabbit skeletal muscle subjected to stretch. *J Anat* 1997 May.
32. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L, Veale K, Rodriguez L, Hopkins RO. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med* 2007 January.
33. Hopkins RO, Spuhler VJ, Thomsen GE. Transforming ICU culture to facilitate early mobility. *Crit Care Clin* 2007 January.
34. Needham DM. Mobilizing patients in the intensive care unit:improving neuromuscular weakness and physical function. *JAMA* 2008 October.
35. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, Ross A, Anderson L, Baker S, Sanchez M, Penley L, Howard A, Dixon L, Leach S, Small R, Hite RD, Haponik E. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008 August
36. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000 May.
37. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010 February