

СИНДРОМ ПОСЛЕДСТВИЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (ПИТ-СИНДРОМ)

А.А. Белкин

Клинический институт Мозга Уральского государственного медицинского Университета, Екатеринбург

Синдром «Последствий интенсивной терапии» (ПИТ-синдром) — описывает совокупность ограничивающих повседневную жизнь пациента соматических, неврологических и социально-психологических последствий пребывания в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В разных комбинациях они влияют на увеличение продолжительности пребывания в ОРИТ и снижение качества жизни пациентов спустя несколько лет после возвращения к обычной жизни. Наиболее распространены и потому изучены среди них: полимионейропатия критических состояний, дисфагия, диссомния, когнитивно-афферентный диссонанс. В заключении авторы призывают к активному внедрению методов диагностики, профилактики и ранней реабилитации ПИТ-синдрома, описанных в специальном национальном руководстве «РеБИТ».

- **Ключевые слова:** ПИТ-синдром, полимионейропатия критических состояний, диссомния, дисфагия, когнитивно-афферентный диссонанс, иммобилизация

Для корреспонденции: Белкин Андрей Августович — д-р мед. наук, профессор, директор Клинического института Мозга Уральского государственного медицинского Университета, Екатеринбург; e-mail: belkin@neuro-ural.ru

Для цитирования: Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром). Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018;2:12–23.

SYNDROME EFFECTS OF INTENSIVE THERAPY — POST INTENSIVE CARE SYNDROME (PICS)

A.A. Belkin

Clinical Institute Of the brain of the Ural state medical University, Ekaterinburg

"Post Intensive Care Syndrome" – (PICS) describes the combination of limiting the daily life of the patient somatic, neurological and social-psychological consequences of staying in conditions of Intensive Care Unit (ICU). In different combinations, they affect the increase days in ICU and decrease in the quality of life of patients several years after returning to normal life. The most common and therefore studied among them: critical state polyneuropathy, dysphagia, dissonnia, cognitive-afferent dissonance. In conclusion, the authors call for the active introduction of methods of diagnosis, prevention and early rehabilitation of PIT syndrome, described in a special national guide "Rehabilitation in Intensive Care".

- **Keywords:** PICS, critical care polyneuropathy, dysomnia, dysphagia, cognitive sensory dissonance, immobilization

For correspondence: Andrey A. Belkin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief of Clinical Institute of the Brain, Ural State Medical University, Ekaterinburg; e-mail: belkin@neuro-ural.ru

For citation: Belkin AA. Syndrome Effects of Intensive Therapy — Post Intensive Care Syndrome (PICS). Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2018;2:12–23.

DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-12-23



Острейший период острого заболевания, требующий лечения в ОРИТ, соответствует в эволюционном процессе саногенеза самой низкой точке состояния личной независимости пациента (рис. 1). В самом деле, технологии интенсивной терапии в виде аппаратного мониторинга, частичного или полного замещения витальных функций, по сути, создают для пациента статус ограниченной или полной утраты автономности жизнедеятельности. При успешном исходе интенсивного этапа лечения пациента ожидает восстановление независимости в повседневной

жизни, которое может достигнуть преморбидного уровня или снизится в зависимости от индивидуальных репаративных процессов.

Профиль саногенеза — генетически предопределенный и пока мало предсказуемый процесс. Наш интерес, естественно, обращен на понимание событий периода пребывания в ОРИТ. Парадокс состоит в том, что комплекс жизнесберегающих технологий интенсивной терапии одновременно отягощает состояние пациента и является причиной снижения качества его жизни после

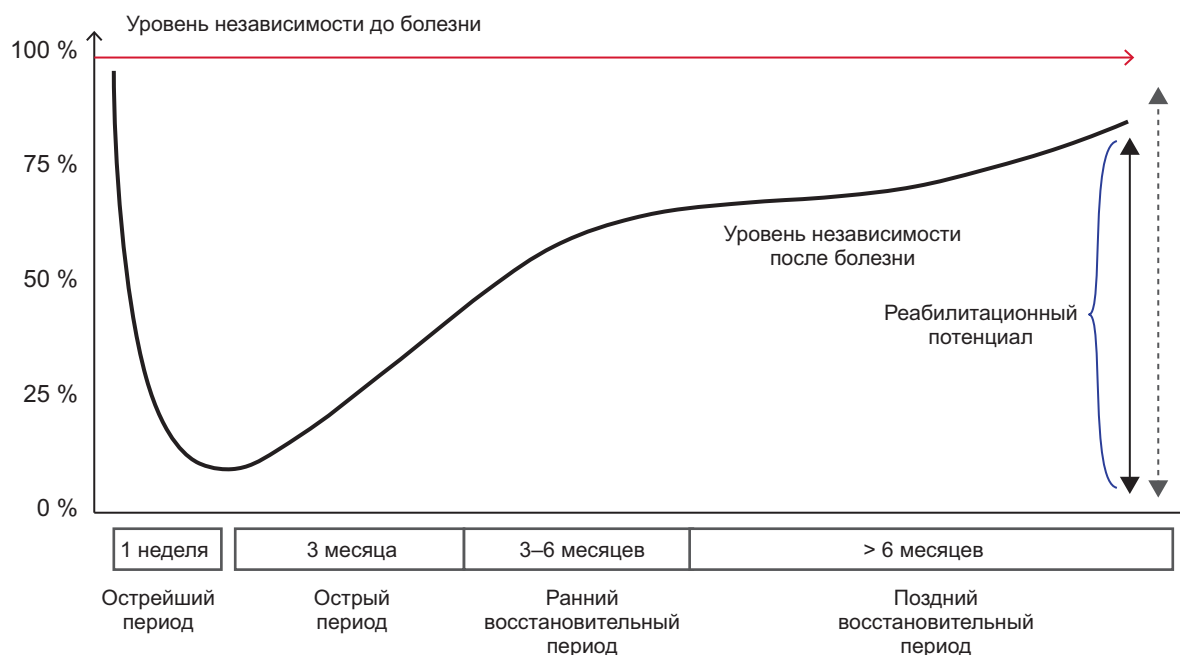


РИС. 1. Траектория саногенеза после неотложного состояния

выписки из больницы. Это явление получило название синдром **PICS — Post Intensive Care Syndrome**. Впервые термин появился в начале XXI века в материалах конференции по мультидисциплинарному взаимодействию реаниматологов и специалистов по реабилитации [1]. В русскоязычном варианте он звучит как «синдром последствий интенсивной терапии», или ПИТ-синдром [2], и описывает совокупность ограничивающих повседневную жизнь пациента соматических, неврологических и социально-психологических последствий пребывания в условиях ОРИТ. Появление ПИТ-синдрома явилось признанием того, что интенсивная терапия является по сути невольной ятрогенной в виде последствий все более агрессивных медицинских и хирургических вмешательств. Откровением стал обзор Marshall J.C. [3] с одиозным названием «Критическое состояние — ятрогенное нарушение». Стандартные практики интенсивной терапии автор рассматривает как источники вреда состоянию пациента: искусственная вентиляция легких (ИВЛ) активирует транскрипцию факторов экспрессии провоспалительных генов, в частности, механическое растяжение легочного микрососудистого эндотелия инициирует выделение интерлейкина-8 и повышение чувствительности к эндотоксинам в процессе их появления в ответ на тканевое повреждение. Инфузионная терапия увеличивает транскапиллярную проницаемость, повышая объем экстравакулярной воды и сопротивление диффузии кислорода, что приводит к тканевой гипоксии. Парентеральное питание способствует печеночной дисфункции и увеличивает риск нозокомиальной инфекции. Свежезамороженная плазма увеличивает риск полиорганной недостаточности. Использование вазопрессоров представляет фактор риска развития венозных тромбозов. Использование анальгетиков и средств седации пролонгирует ИВЛ,

снижает защитные рефлексы дыхательных путей, что повышает риск их инфицирования. Авторы цитируемых публикаций [4–6, 8–10], не посягая на фундаментальные принципы интенсивной терапии, призывают для профилактики ятрогенных осложнений максимально сократить время пребывания в ОРИТ за счет минимизации седации и длительности ИВЛ. Распространенность физических и психокогнитивных последствий пребывания в ОРИТ различной степени тяжести с позиции качества жизни составляет 20–40 % от числа всех выписанных живыми из ОРИТ в течение 12 месяцев, что вполне заслуживает особого внимания. Анализ литературы [11–15] позволил сгруппировать модифицируемые ятрогенные факторы и структурировать ПИТ-синдром (табл. 1).

В таблице 1 описаны основные компоненты ПИТ-синдрома, их прогностическое значение для отдаленного исхода. Перечислены факторы риска, которые представляют собой преморбидные состояния, симптомы и синдромы, наблюдающиеся во время пребывания пациента в ОРИТ, а также широкий спектр воздействий, являющихся следствием использования методов и технологий интенсивной терапии.

В нашем обзоре мы остановимся на наиболее распространенных причинах развития ПИТ-синдрома, которые можно отнести к категории профилактируемых.

Группа нейромышечных нарушений

Иммобилизационный синдром (ИС) — комплекс полиорганых нарушений, связанных с нефизиологическим (феномен *Learned Non-use*) ограничением двигательной и когнитивной активности больного. Частота его развития у пациентов с острой церебральной недостаточностью

Таблица 1

Модальности ПИТ-синдрома

Группа симптомов	Вид	Факторы риска	Прогноз
Нейромышечные	Полимионейропатия критических состояний (ПМКС)	<ul style="list-style-type: none"> Иммобилизация/постельный режим Снижение массы тела (саркопения) Нутритивный дефицит Миорелаксанты Кортикостероиды Гипергликемия Сепсис Полиорганная недостаточность 	Восстановление в течение 5 лет
	Респираторная нейропатия	<ul style="list-style-type: none"> Искусственная вентиляция легких с контролируемыми режимами Иммобилизация/ постельный режим Пневмония 	Удлинение сроков снятия с ИВЛ до 3 месяцев
	Дисфагия бездействия	<ul style="list-style-type: none"> Трахеобронхиальное разобщение (трахеостома, эндотрахеальная трубка) более 72 ч Пищевое оральное бездействие 	Восстановление спонтанное в течение 2–4 недель
Вегетативные	Нарушение гравитационного градиента	<ul style="list-style-type: none"> Иммобилизация/постельный режим Опущенный головной конец 	Регресс пропорционален продолжительности постельного режима до 6 месяцев
	Нарушение циркадных ритмов	<ul style="list-style-type: none"> Анальгоседация Когнитивно-афферентный диссонанс ОРИТ Диссомния ОРИТ Ночное питание 	Регресс в течение 1 года
Когнитивно-ментальные	Нарушение памяти, внимания	<ul style="list-style-type: none"> Преморбидные психические нарушения и низкий уровень интеллекта Седация < -2 по RASS 	Персистирование в течение 1 года с резидуальными явлениями в течение 6 лет
	Нарушение управляющих функций	<ul style="list-style-type: none"> Анальгоседация Иммобилизация/постельный режим 	
	Снижение нейродинамики	<ul style="list-style-type: none"> Когнитивно-афферентный диссонанс ОРИТ Длительная ИВЛ 	
	Депрессия	<ul style="list-style-type: none"> Нутритивный дефицит Гипогликемия Делирий ОРИТ Диссомния ОРИТ Воспоминания об ОРИТ Женский пол 	
Нарушение повседневной активности	Снижение активности в повседневной жизни за счет снижения толерантности к физическим нагрузкам	<ul style="list-style-type: none"> Преморбидный статус низкой активности Снижение дыхательного объема и жизненной емкости легких Снижение ударного объема миокарда Пожилкой возраст Иммобилизация/постельный режим Нутритивный дефицит 	Улучшение в течение месяца с остаточными явлениями дефицита активности в течение 1 года

достигает 65–80 %, а у пациентов ОРИТ с длительностью пребывания более 48 ч — 55–98 % [16].

Причинами ИС являются:

- острая церебральная недостаточность (инсульт, черепно-мозговая и спинномозговая травма, инфекции и интоксикации и т. д.);
- острое поражение нервно-мышечной нервной системы (полирадикулонейропатии, миопатии, миастенический криз);
- осложнения медицинских воздействий (постельный режим, седация, миорелаксация, ИВЛ и т. д.).

Наиболее очевидным фактором развития ИС считается постельный режим.

Bed-rest (постельный) режим — способ позиционирования пациента в период пребывания в условиях отделения интенсивной терапии [16, 17]. В XIX веке английский хирург John Hilton сформулировал постулат современной медицины о целесообразности пребывания больного в горизонтальном положении. С этого момента официально оформилась доктрина постельного режима (bed-rest) как основной терапевтической стратегии лечения тяжелых пациентов. В XX век ее укрепили седация и миоплегия, как важные компоненты протокола поддержки гипометаболического статуса пациента, необходимого для поддержания перфузионно-метаболического сопряжения. Очевидные достоинства постельного режима: уменьшение

Таблица 2

Основные побочные эффекты постельного режима

Костно-мышечная система	Сниженный синтез мышечного белка
	Мышечная атрофия со снижением общей массы
	Снижение мышечной силы
	Снижение толерантности к физической нагрузке
	Укорочение сухожилий и контрактуры суставов с начальными проявлениями через 8 часов
	Резорбция кости 1 % в неделю и гиперкальциемия
	Болезненность суставов
Дыхательная система	Снижение максимального давления вдоха и жизненной емкости легких
	Ателектазы
	Пневмония
Сердечно-сосудистая система	Уменьшение общего размера сердца и левого желудочка
	Снижение венозного комплаенса вен нижних конечностей
	Снижение сердечного выброса, ударного объема и периферического сосудистого сопротивления
	Микроциркуляторная недостаточность
	Снижение сердечной реактивности на стимуляцию каротидного синуса
Метаболизм	Нейротрофические нарушения
	Снижение чувствительности к инсулину
	Снижение активности альдостерона и плазменного ренина
	Повышение концентрации предсердного натрийуретического пептида
Мочеполовая система	Нарушение мочеиспускания
	Повышение риска инфекции
	Уролитиаз
Желудочно-кишечная система	Нарушение перистальтики
	Констипация
Нервная система	Вегетативная дисрегуляция (ортостатическая недостаточность)

боли; облегчение мозгового кровообращения; сохранение энергии для восстановления и выздоровления; снижение минутной вентиляции легких; уменьшение повреждения легких при ИВЛ; снижение потребности в концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе; уменьшение коронарного стресса и ишемии; профилактика падений и экстазаций. Множество его побочных эффектов (табл. 2) входят в иммобилизационный синдром и составляют патогенетическую основу ПИТ-синдрома.

Более детальное понимание ИС складывается из представлений о развитии полиорганных симптомов [4–6]:

Дыхательная функция [18]. В течение первых 48 ч бездвиженности отмечено появление рентгенологических признаков частичного или полного ателектазирования нижней доли левого легкого. Это связывают с краниальным смещением диафрагмы в положении на спине с гравитационным смещением сердца назад. Есть данные о том, что у пациентов с повышенным внутрибрюшным давлением серьезно повышено внутрипищеводное давление в нижнем отделе. По мнению авторов, это отражает повышение внутриплеврального давления из-за поднятия купола диафрагмы и компрессии со стороны сердца. Появление ателектазов в других участках, верифицируемое при КТ-исследованиях, связано со снижением легочного комплаенса при положении на спине. Связанный с этим сценарий респираторных осложнений хорошо известен: снижение аэрации в зонах ателектазирования, повышение резистентности легочных сосудов, внутрилегочное шунтирование с повышением кислородной зависимости, вентилятор-ассоциированное повреждение легких. Таким образом, bed-rest благоприятствует развитию первичных респираторных проблем и их прогрессированию у пациентов с непосредственным повреждением легких в структуре критического состояния.

Метаболизм [19]. Инсулиновая резистентность не редкость у пациентов в критическом состоянии без диабета в анамнезе. Вклад постельного режима в развитие этого состояния был оценен в эксперименте с 20 здоровыми добровольцами, помещенными на 5 дней в условия строгого постельного режима с 30-минутными паузами для гигиены. При неизменном весе уровень гликемии после введения растворов глюкозы и концентрация инсулина оказались достоверно выше их исходного уровня, оставаясь повышенными некоторое время после прекращения постельного режима. Кроме того, отмечены повышение уровней общего холестерина и триглицеридов. У 9 добровольцев в контрольной группе, которые не ограничивали обычную физическую активность, указанных изменений не отмечено. Аналогичные данные получены в другой работе, у добровольцев между 6–7 днями режима bed-rest. Сделано заключение о том, что постельный режим способствует резистентности к инсулину. Учитывая отсутствие изменений количества рецепторов инсулина на моноцитах и их аффинитета, а также восстановление эффекта инсулина на продукцию глюкозы в печени после прекращения постельного режима, сделано предположение, что причиной резистентности к инсулину в период иммобилизации является снижение мышечной активности и соответствующее снижение режима потребления глюкозы. Других объяснений в доступной литературе не найдено.

Сердечно-сосудистая система [22–24]. На разрозненном материале нецеленаправленных исследований показано, что при bed-rest происходит снижение ударного объема и прогрессирование тахикардии на 1 удар каждые 2 дня, снижение экстракции O_2 на 27 % за 20 дней, сочетающееся с медленно прогрессирующей ко 2–4-й неделе анемией. Все это способствует снижению толерантности

к нагрузке. Этот факт отмечен нами клинически почти у всех пациентов с длительностью постельного режима более 5–7 дней.

С иммобилизацией связывают также дисфункцию системного сосудистого эндотелия, как фактора атерогенеза. После 5 дней постельного режима отмечено ослабление гиперемической реакции у здоровых сосудов предплечья. На примере оценки диаметра плечевой артерии, который достоверно уменьшается к 3–5-м суткам, показано, что *bed-rest* способствует повышению системного сосудистого сопротивления и системного давления. Возможно, это благоприятствует развитию полиорганной недостаточности, гастроинтестинальным кровоизлияниям, образованию пролежней. Впрочем, подтверждений этого предположения пока нет.

Тромбозмболические нарушения [21, 25]. Основываясь на триаде Вирхова факторов тромбозмболической болезни, с режимом *bed-rest* связан основной из них — снижение объемного кровотока к конечности, обусловленное снижением ее функциональной активности. Замедление кровотока, вторичная компрессия в точке контакта с постелью и гипертоничной мышцей (при острой церебральной недостаточности) — все это способствует венозному стазу и повреждению сосудистого эндотелия. Таким образом, *bed-rest* способствует повышению рисков тромбозмболического синдрома и прогрессированию венозной клапанной недостаточности, как одной из причин ортостатической недостаточности.

Суставные контрактуры [26]. Суставы, ограниченные при *bed-rest* в объеме физиологической активности в сочетании с полинейромиопатией, формируют контрактуры. К моменту перевода из РАО до 34 % пациентов имеют по крайней мере одну функционально значимую контрактуру, а у 23 % она сохраняется на момент окончательной выписки из стационара. Чаще всего этому подвержены плечевой (34 %) и локтевой (33 %) суставы. Важным фактором является неконтролируемый болевой синдром при сублюкации плечевого сустава у пациентов с парезами верхних конечностей. Активная профилактика ведется практически во всех ОРПТ в виде пассивной кинезиотерапии, позиционирования и ортезирования. Там, где это организовано как системное мероприятие, частота осложнений снижается.

Нейротрофические нарушения [27]. Пролежни образуются из-за постоянного давления в точках контакта с поверхностью постели. Наиболее высокое давление создается в крестцовой зоне за счет дополнительной нагрузки при поднятом головном конце. У пациентов с избыточной массой тела давление на уровень контакта с поверхностью постели в поясничной области достигает 32 мм рт. ст. и может привести к появлению пролежней в течение 2 часов. Помимо указанных выше нарушений микроциркуляции образованию пролежней способствует гиповолемия и нутритивный дефицит. Пролежни открывают ворота патогенным агентам, что приводит к целлюлитам и остеомиелиту в прилежащих зонах.

Наибольшей актуальностью среди проявлений ИС обладает **группа нейромышечных нарушений**, вызывающих жалобы на физическую слабость, сохраняющиеся в течение месяцев после выписки из РАО, и снижение толерантности к физическим нагрузкам в течение 3–5 лет [28]. Объяснение этому факту получено в многочисленных моделях обездвиженности (невесомость, фиксация нескольких суставов и т. д.). По данным компьютерной томографии, у здорового человека мышечная масса снижается на 0,5–2,0 % в день в течение первых 2–3 недель иммобилизации. Наиболее выражен этот эффект в мышцах нижних конечностей и спины. Например, мышца — разгибатель колена снижает силу на 22 % через 14 суток, на 53 % — к 28 суткам [25] из-за уменьшения массы мышечных фибрилл. Объяснение данного явления вытекает из нормальной физиологии: мышцы генетически приспособлены к циклической активности «работа–покой». При нарушении этого цикла снижается электровозбудимость тканей, страдают энергозависимые системы аксонального транспорта структурных протеинов. Все это активирует протеолиз, способствующий деградации белка и индукции апоптоза [18]. В этот процесс вовлекаются и периферические нервы, что обосновало формирование единого синдрома иммобилизационной полинейромиопатии критических состояний.

Нозологической формой поражения нейромышечной системы при иммобилизации является **полимионейропатия критических состояний (ПМКС)** [7, 16, 29, 31, 32]. ПМКС — это приобретенный вследствие критического состояния синдром нервно-мышечных нарушений по типу полинейропатии и/или миопатии, клинически проявляющийся общей мышечной слабостью и являющийся основной причиной затруднений в прекращении ИВЛ. В отдельных источниках можно найти иное название этого синдрома — **синдром приобретенной в ОРПТ слабости (ICUAW)** [7]. В отличие от других состояний, способных вызвать клинику нейромышечной слабости у пациентов в ОРПТ, ПМКС является исключительным проявлением ПИТ-синдрома, в частности, осложнением режима *bed-rest* по механизму *learned non-use*, а также следствием метаболических, водно-электролитных нарушений, полиорганной недостаточности, недостатка нутриентов и, наконец, побочным эффектом неизбежно используемых нейротоксичных лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, антибиотиков, миорелаксантов и др.).

Прицельное изучение проблемы выявило 100%-ю частоту развития полимионейропатии критических состояний (ПМКС) у иммобилизованных пациентов нейрореанимационного профиля в течение 24–48 ч [16, 30]. Вне зависимости от нозологии 25–33 % пациентов через 7 дней ИВЛ приобретают признаки нейромышечной недостаточности. В большинстве исследований показана прямая корреляция между продолжительностью ИВЛ, длительностью пребывания в РАО и степенью выраженности ПМКС [29, 31].

Огромный массив научных данных раскрывает связь ПМКС с процессом системной воспалительной ре-

акции и уточняет, что, помимо иммобилизации, риск его развития повышает септическое состояние, использование миорелаксантов и кортикостероидов, а главное, длительная седация [31]. Длительная иммобилизация приводит к увеличению уровня ИЛ-1 β , которому приписывают основную роль в развитии кахексии при хронической obstructивной болезни легких [32]. Также при длительном bed-rest повышаются уровни ИЛ-2, γ -интерферона и фактора некроза опухоли, потенцирующих прогрессирование системной воспалительной реакции и дальнейшее повреждение мышц. Провоспалительный статус, инициированный bed-rest, является причиной повышения продукции оксидантов (ROS) и снижения антиоксидантной защиты. В сочетании с дисбалансом цитокинового профиля это нарушает соотношение мышечного синтеза и протеолиза, что является причиной потери белка и снижения мышечной силы и массы. Мультифакторный анализ показал, что снижение активности верхних конечностей в сочетании с ограничением двигательных движений — самый важный фактор инвалидизации у пациентов даже средней степени тяжести (APACHE — 16 баллов), не говоря о более тяжелых, получавших ИВЛ менее 6 дней. Ситуацию усугубляет нутритивный дефицит, имеющийся преморбидно и прогрессирующий при неадекватно организованной нутритивной поддержке в РАО. Наибольший риск имеют пациенты с полиорганной недостаточностью [33].

В структуре ПМКС, как один из вариантов течения, выделяется респираторная нейропатия, определяющая развитие дыхательной недостаточности и удлинение сроков перевода пациента на спонтанное дыхание. В 59 % всех случаев ПМКС наблюдается вовлечение мышц и нервов респираторной группы. Клиническим признаком респираторной нейропатии является неспособность пациента вернуться к самостоятельному дыханию в течение суток после прекращения ИВЛ [30–32].

Характерную клиническую картину ПМКС можно наблюдать, например, у пациента с сепсисом на 4-й неделе ИВЛ. Объем мышечной массы и сила мускулов снижены, пациент не может приподнять руки и ноги или же делает это с большим усилием. Парезы симметричные, могут преобладать как в проксимальных, так и в дистальных сегментах конечностей. Отмечается патологическое сгибание (эквинус) стоп. Редко наблюдаются парезы глазодвигательных, мимических мышц и мышц бульбарной группы. Дыхательные мышцы вовлекаются часто, но в меньшей степени, чем мышцы конечностей. Пациент становится зависимым от респираторной поддержки. При отлучении от ИВЛ дыхание становится учащенным и поверхностным, быстро приводящим к мышечной усталости и гипоксии. В отличие от центральных нейрогенных причин в данном случае сохраняется способность к произвольному управлению дыханием. Ритм дыхания правильный, но при этом дыхательные объемы снижены. Мышечный тонус и сухожильные рефлексии симметрично снижены либо отсутствуют. В дистальных сегментах конечностей определяется снижение болевой, температурной и вибрационной чувствительности. Кожа пациента, как правило, сухая, шелушащаяся, дериваты кожи — с признаками

трофических нарушений. Вышеперечисленные симптомы указывают на сочетание двух синдромов: симметричного периферического тетрапареза и нервно-мышечной дыхательной недостаточности. При ПМКС имеет место дисфункция вегетативной нервной системы, но в настоящее время этот вопрос остается недостаточно изученным.

Установленными признаками ПМКС являются [30, 32, 33]:

- генерализованная мышечная слабость, развившаяся после начала критического состояния;
- мышечная слабость диффузная (одинаково вовлекаются как проксимальные, так и дистальные группы мышц), симметричная, вялые парезы, обычно без вовлечения черепно-мозговых нервов;
- сумма баллов по Medical Research Council (MRC) < 48 баллов или усредненная сумма баллов по MRC < 4 баллов, выявленная дважды с интервалом более 24 ч;
- снижение силы по данным динамометрии для мужчин < 11 кг, женщин < 7 кг;
- затрудненность отлучения от ИВЛ (после исключения легочных и сердечных причин);
- нейрофизиологическое подтверждение патологии нервов и/или мышц по типу аксональной моторной и сенсорной полиневропатии;
- отсутствие других причин нервно-мышечных нарушений.

«Золотым стандартом» диагностики ПМКС является электромиография, методика которой изложена в специальных руководствах. Частота ПМКС составляет 46 % (95 % ДИ 43–49 %) среди взрослых пациентов ОРИТ, находящихся на ИВЛ более 2 недель с сепсисом или полиорганной недостаточностью.

В группу нейромышечных проявлений ПИТ-синдрома включена дисфагия. **Дисфагия** (от «дис...» и греч. *phagein* — есть, глотать) — клинический симптом нарушения функции глотания — трудности или дискомфорт продвижения пищевого комка от ротовой полости до желудка, возникающие вследствие нарушения пассажа пищи из ротовой полости в желудок. У реанимационных пациентов встречается, как правило, нейрогенная орофарингеальная дисфагия. Кроме вышеописанного механизма learned non-use из-за длительного кормления через зонд, при котором пациент не имеет физиологического трехфазного глотания, выделяют: а) постинтубационную дисфагию как осложнение длительного стояния интубационной трубки; б) дисфагию вследствие исчезновения подскладочного давления при канюленосительстве; г) дисфагию как проявление синдрома приобретенной в ОРИТ слабости.

Тяжесть дисфагии коррелирует с длительностью пребывания в ОРИТ [34–36]. Около 60 % интубированных пациентов демонстрируют признаки дисфагии, около 50 % — с аспирацией. У 1/3 орально интубированных пациентов с ARDS дисфагия сохраняется после выписки, у 23 % — в течение 6 месяцев. Более 60 % пациентов с ОДН имеют нарушения глотания после ИВЛ. Умеренная/тяжелая дисфагия отмечена у пациентов, находившихся

на ИВЛ более 48 ч, и коррелирует с развитием пневмонии, зондовым питанием и госпитальной летальностью [37]. Моторные функции ларингеального отдела верхних дыхательных путей определяют состояние двух важнейших взаимосвязанных функций — глотания и кашля. Поэтому скрининг дисфагии основан на оценке, в первую очередь, кашлевого рефлекса. Произвольный кашель осуществляется осознанным усилием пациента. Непроизвольный (рефлекторный) кашель обеспечивает защитную реакцию от трахеобронхиальной аспирации при попадании жидкости или твердого агента в ларингеальную зону. Снижение или отсутствие произвольного кашля у контактного пациента указывает на нарушение иннервации слизистой гортани и трахеи (дифтерия, синдром Гийена—Барре, нейропатия возвратного гортанного нерва). Принято считать, что дисфагия является исключительным проявлением первично стволового церебрального повреждения. Между тем дисфагия является одним из наиболее распространенных маркеров ПИТ-синдрома и предполагает проведение обязательного скрининга на дисфагию у пациентов из группы риска. Оценить произвольный кашель можно с помощью простых тестов, в частности, трехглотковой пробы [37, 38]. Несмотря на различную точность диагностики, необходимость комплексного обследования пациентов в ОРИТ на предмет наличия дисфагии и ее профилактики необходимы. Оптимально логопедическое обследование с трехглотковым тестом и фиброларингоскопией всем пациентам, экстубированным после 72 часов ИВЛ [35]. Частота наглоточниковой аспирации у не неврологических пациентов составляет 59 % и коррелирует (0,6) с длительностью эндотрахеальной интубации [36].

Резюмируя, обобщим проявления полиорганности иммобилизации и постельного режима:

- мышечно-скелетные (снижение синтеза мышечного протеина, мышечная атрофия, снижение мышечной силы и толерантности к нагрузкам, укорочение связочного аппарата, мышечные контрактуры, снижение плотности костной ткани, пролежни);
- респираторные (ателектазирование, снижение максимального давления вдоха и сформированной жизненной емкости легких, пневмония);
- эндокринно-метаболические (снижение чувствительности к инсулину, снижение активности ренин-ангиотензиновой системы, увеличение выработки натрийуретического пептида);
- кардиоваскулярные (уменьшение размера сердца, уменьшение емкости венозных сосудов нижних конечностей, снижение ударного объема сердца и периферического сопротивления, снижение чувствительности каротидного синуса).

Совокупность приведенных симптомокомплексов способствует также формированию группы **вегетативных нарушений** при ПИТ-синдроме, в частности, приводит к развитию ортостатической недостаточности (ОСН) и связанному с ней снижению гравитационного градиента (ГГ) [27–29]. *Гравитационный градиент* [32] — максимальный угол подъема пациента, не приводящий

к развитию признаков ортостатической недостаточности. Нормальное значение соответствует 90°. ГГ отражает способность поддержания витальных параметров стабильными в любом положении тела по отношению к гравитационному полю Земли. Он обусловлен тем, что при смене положения тела с горизонтального на вертикальное происходит перераспределение крови в сосудистой системе относительно некоторой гидростатически индифферентной точки, располагающейся на несколько сантиметров ниже уровня диафрагмы. Этот процесс инициируется импульсацией с полукружных каналов лабиринта и прессорецепторов стоп. В ответ на афферентную стимуляцию в стволе головного мозга срабатывает сложный рефлекторный стереотип: повышение тонуса емкостных сосудов, расположенных ниже диафрагмы; закрытие части функционирующих тканевых артериовенозных анастомозов; первичное повышение тонуса периферических артерий; начальное падение тонуса мозговых артерий. В результате происходит «централизация кровообращения», при которой депонированные в сосудах расслабленных в горизонтальном положении мышц 300–800 мл крови идут на повышение преднагрузки и сердечного выброса. Увеличенное таким образом среднее артериальное давление в сочетании с пониженным сопротивлением церебральных сосудов обеспечивают нормальное церебральное перфузионное давление и отсутствие каких-либо ортостатических реакций [28]. При неэффективности первичного механизма срабатывает неспецифический рефлекторный ответ на гипотензию:

- афферентный импульс на снижение АД и ударного объема с барорецепторов активирует каскад норадреналин-ренин-альдостерон-ангиотензин II с соответствующими адаптационными ответами в виде сокращения артерий конечностей и чревной области с повышением общего периферического сопротивления кровотоку;
- увеличение частоты сердечных сокращений;
- максимальное устойчивое снижение тонуса мозговых артерий;
- снижение фильтрации жидкости вплоть до олигурии.

При падении сердечного выброса и снижении АД в ортостазе вероятность уменьшения притока крови к капиллярам тем больше, чем выше они расположены. Следовательно, наибольший риск возникает для сосудов головного мозга. Противостояние этому процессу оказывает система ауторегуляции мозгового кровообращения. При снижении АД до 60 мм рт. ст. наступает декомпенсация миогенного контура этой системы, падает церебральная перфузия, и развиваются симптомы декомпенсированной ОСН: головокружение, нарушение зрения, когнитивный дефицит, потеря сознания, падения, вегетативная дисавтономия (тахикардия, повышенное потоотделение, побледнение кожных покровов, диспноэ, болезненный спазм в мышцах плечевого пояса и шеи, олигурия). Относительная филогенетическая «молодость» системы регуляции адаптационных гемодинамических реакций на прямостояние и прямохождение обуславливает возможность

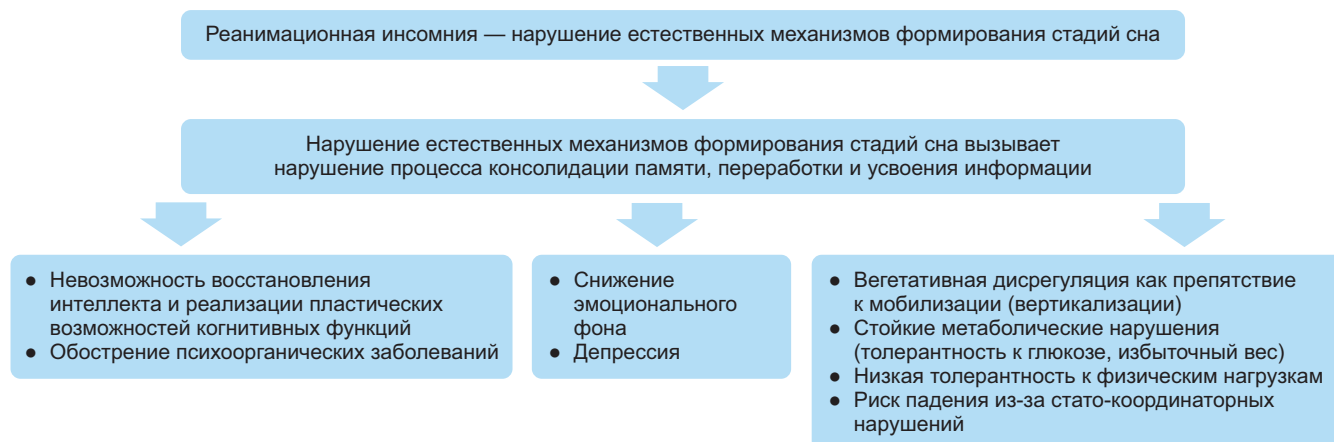


РИС. 2. Значение реанимационной диссомнии в реализации ПИТ-синдрома

ее несовершенства и быструю «потерю» при определенных обстоятельствах. В частности, указанные нарушения могут возникнуть у здоровых лиц, лишенных в течение нескольких дней ортостатической нагрузки (например, в связи с постельным режимом) или воздействия гравитации (после космических полетов) [42, 43]. У реанимационного пациента основной причиной развития ОСН является иммобилизация в постели с опущенным головным концом, что снижает поток проприоцепции и поддержание тонуса симпатического поддержания гравитационного градиента. Риск ОСН увеличивается при ургентных состояниях (шок и прочие водно-электролитные нарушения), приводящих к гиповолемии, снижению сократительной способности миокарда, нарушению кислородтранспортной функции (гипоксия, анемия и т. п.). Пациент с острой церебральной недостаточностью наиболее уязвим, так как ко всем перечисленным факторам у него добавляется кардинальный патогенетический механизм ОСН — нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения [32].

Таким образом, основными механизмами снижения гравитационного градиента и формирования ОСН при ПИТ-синдроме являются: 1) дефицит вестибулярной и прессорецепторной стопной стимуляции стволовых симпатических центров со снижением концентрации норадреналина; 2) депонирование крови в нижних конечностях в условиях ослабления клапанной системы вен, приводящее к относительной гиповолемии за счет децентрализации кровообращения. Именно эти механизмы угнетаются при постельном режиме с опущенным головным концом, что является стандартным вариантом позиционирования пациента в ОРИТ.

Среди прочих вегетативных нарушений в структуре ПИТ-синдрома заметное место занимают проблемы циркадного ритма [45]. Циркадность является естественным процессом, определяющим поведенческие реакции на смену освещенности. В их число входит цикличность выработки гормонов, чередования сна и бодрствования. Условия пребывания пациента в ОРИТ неизбежно приводят к их изменению. Этому способствует постоянный режим освещенности, круглосуточные манипуляции, шум, ночное питание и прочие ситуации, нормальные для

регламента неотложного отделения, но не естественные с позиции физиологии. Сон пациента в ОРИТ оказался в центре немногочисленных [45, 47, 48], но важных исследований. О значении сна в ОРИТ свидетельствует структура отдаленных последствий реанимационной диссомнии (рис. 2).

Мультифакторный анализ показал, что значимыми факторами, ухудшившими оценку сна у всех пациентов ОРИТ, являются постельный режим и не дифференцированное по половому признаку размещение пациентов в палате. Компрометирующими сон медикаментами оказались кортикостероиды (из-за которых снижается удельный вес REM-сна, увеличивается бодрствование и нарушается 2-я стадия NREM-сна) и бензодиазепины (сокращают бодрствование, REM-сон, медленноволновой сон, увеличивая общее время сна и 2-ю стадию NREM-сна). Показано, что среди «шумов» ОРИТ реальное негативное воздействие имеют разговоры персонала. Большинство прочих шумов не приводят к пробуждению пациента, но снижают глубину сна и вызывают его фрагментацию. Высокий удельный вес дневного сна и дремоты, что после перевода из ОРИТ требует нескольких дней для восстановления обычного ритма. Отдельно рассматривается сон пациентов на ИВЛ [49]. Неадекватный потребности пациента уровень поддержки давления в ночное может привести к увеличению усилий пациента с последующим пробуждением, гипервентиляция способна спровоцировать центральное апноэ сна. Повторное подключение вентилятора в ночное время может способствовать более длительному или лучшему сну у трахеостомированных пациентов. Новые режимы вентиляции могут помочь улучшить синхронизацию пациента и вентилятора и являются перспективными для улучшения сна, но данные по этому вопросу пока ограничены.

Отдельно следует упомянуть о роли метаболизма мелатонина. Гормон эпифиза мелатонин является лучшим маркером циркадной стадии в организме человека, потому что он действует в качестве эндогенного синхронизатора, способен стабилизировать и укреплять циркадные ритмы, возникающие в таламусе. Свет-наведенное подавление мелатонина контролируется подмножеством неразрывно

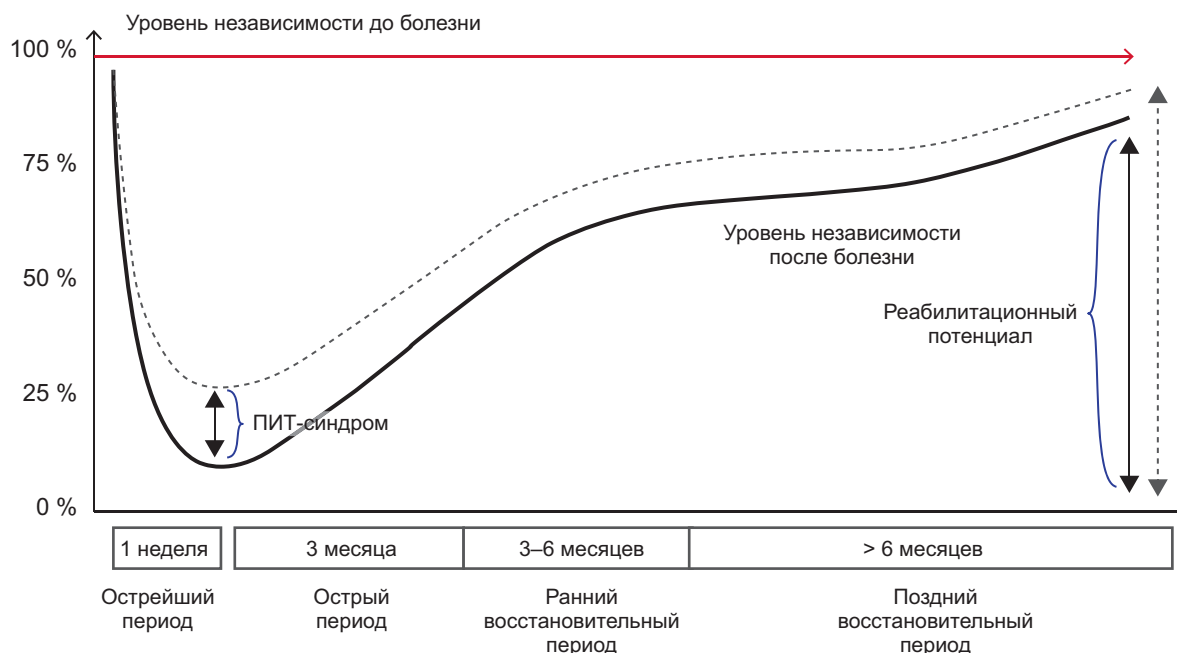


РИС. 3. Влияние ПИТ-синдрома на траекторию саногенеза после неотложного состояния

связанных светочувствительных меланопсин-содержащих ганглиозных клеток сетчатки, входящих в ретино-гипоталамический тракт. Воздействие света в ночное время подавляет секрецию мелатонина [50]. На амплитуду и ритм выработки мелатонина влияют сама операция, использование седатирующих препаратов (бензодиазепины, наркотики, катехоламины), режим питания (ночное питание) [51]. В стандартном послеоперационном периоде обмен мелатонина восстанавливается в течение нескольких суток. При длительном пребывании в ОРИТ в связи с тяжелой церебральной недостаточностью стойкое угнетение концентрации мелатонина указывает на неблагоприятный прогноз восстановления сознания [51, 52]. Использование экзогенного мелатонина может сократить время реабилитации, но это пока не доказано [53]. Но определено точно, что снижение уровня мелатонина влияет на вероятность развития делирия в ОРИТ и стойкого депрессивного состояния в течение года после выписки из ОРИТ [54], что имеет в обоих случаях точную причину: снижение уровня серотонина, предшественником которого является мелатонин [55]. Здесь мы подошли к еще одной специфической ятрогении, определяющей ПИТ-синдром, — когнитивно-афферентному диссонансу.

Когнитивно-афферентный диссонанс (КАД) — состояние человека с искусственно сниженным притоком сенсорной импульсации от органов чувств (перцепция) и собственных органов (проприоцепция). Именно нарушение перцепции в сочетании с нарушением циркадности из-за длительного гипнотического медикаментозного состояния составляют основу когнитивно-афферентного диссонанса у пациента ОРИТ. Суть этого явления заключается в том, что из-за отсутствия привычных ощущений (запахов, прикосновений, звуков голосов близких),

взамен которых действуют другие стимулы, носящие чаще отрицательный и даже агрессивный характер (тревоги мониторов, стоны пациентов, грубый тон персонала и т. д.), у пациента при пробуждении возникает сбой в ассоциативной сфере и развивается состояние дереализации и деперсонализации. Биохимическим субстратом этого состояния является дефицит эндогенного дофамина, ГАМК, норадреналина, серотонина и его предшественника мелатонина, а также высокая активность опиатной системы. Отдельным вариантом КАД является делирий [56, 57]. Делирий — качественное нарушение сознания, гиперметаболическое состояние, нарушающее «метаболический покой», способствующий прогрессированию перфузионно-метаболического разобщения и формированию эмоционально-когнитивных проявлений ПИТ-синдрома. К ятрогенным провокаторам относят боль, стресс, шум, иммобилизацию (фиксацию), ИВЛ, нарушение циркадного ритма (освещение палаты ОРИТ), инородные тела (катетеры, дренажи, зонды), побочные эффекты фармакотерапии (бензодиазепины), преморбидный статус (алкоголизм, психические заболевания, прием антидепрессантов и нейролептиков). Учитывая высокую частоту делирия [13, 55–57, 59] в ОРИТ, достигающую 20–80–55 %, это состояние требует направленной диагностики и лечения. Следует отметить тенденцию к более широкому использованию немедикаментозных мер профилактики (режим пребывания, привлечение родственников, нормализация сна, ранняя мобилизация) [60].

В целом очевидно, что основным ятрогенным фактором развития ПИТ-синдрома является длительная и/или неадекватная анальгоседация. Анальгоседация — это вызванное лекарственными препаратами угнетение сознания, при котором пациент отвечает на вербальные

команды после тактильной стимуляции или без нее, при этом не испытывает болевых ощущений. Физиологический смысл анальгоседации заключается в снижении уровня метаболических затрат на фоне критического состояния и защите мозга от проприоцептивного стресса. При правильном проведении анальгоседации пациент сохраняет контакт, но не демонстрирует признаков вегетативной реакции на боль и тревогу. В реальной жизни такой уровень седации поддерживается крайне редко, чаще пациент большую часть времени проводит вне вербального контакта, а момент его утраты или восстановления остается незамеченным для персонала, что создает проблему отсутствия контроля над перцепцией или восприятием себя и окружающего пространства. Основные принципы современного подхода к проведению анальгоседации приведены в соответствующих зарубежных [61, 62] и отечественных руководствах [63]. Несмотря на очевидную необходимость внедрения современных методов анальгоседации, объективные и, главным образом, субъективные факторы сдерживают их внедрение в практику ОРИТ во всем мире [64]. Возможным способом активизации этого процесса может быть изменение системы критериев оценки качества интенсивной терапии, а именно скрининг долгосрочных последствий пребывания в ОРИТ. Иными словами, необходим мониторинг качества жизни, основанный на тестировании когнитивных, физических и социальных параметров выживших пациентов через 6–12 месяцев. Эта область изучения исходов несколько непривычна для практики ОРИТ, но именно благодаря такому подходу можно оценить эффективность мер профилактики ПИТ-синдрома. Уже сегодня, как следует из таблицы 1, известно, что совокупность нарушения памяти [65], исполнительных функций [66], эмоциональной сферы [67] и снижение толерантности к физическим нагрузкам определяют снижение качества жизни бывших пациентов ОРИТ [68].

Что следует из представленного обзора? Есть фундаментальная проблема, затрагивающая стратегию всей интенсивной терапии, — синдром последствий интенсивной терапии, который, по сути, является неизбежной ятрогенией, искажающей течение саногенетического процесса (рис. 3), негативно влияющей на возможность реализации реабилитационного потенциала и оказывающей существенное воздействие на снижение качества жизни тех, на чье спасение были затрачены огромные усилия персонала ОРИТ и материальные средства. Есть два решения проблемы: 1) принять концепцию того, что ПИТ-синдром — генетически обусловленное патологическое состояние, связанное с персистирующим воспалением, иммуносупрессией, катаболизмом [69] и с академическим интересом наблюдать за формированием хронического критического состояния [70]; 2) снизить агрессивность интенсивной терапии до уровня минимальной достаточности и внедрять практики ранней реабилитации в условиях ОРИТ [71].

Очевидно, что выбор должен обеспечить достижение ситуации, когда пребывание пациента в ОРИТ снижает вероятность приобретения им новых патологических состо-

яний, негативное влияние которых на его последующую жизнь может быть значительно больше последствий самого неотложного состояния. В этом направлении уже есть конкретные возможности, в частности, Федерация анестезиологов-реаниматологов (ФАР) одна из первых в мировой практике приняла Клинические рекомендации по ранней реабилитации в условиях ОРИТ — РеабИТ [72]. Выбор остается за нами.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ORCID автора

Белкин А.А. — 0000-0002-0544-1492

Литература/References

1. *Needham D.M., Davidson J., Cohen H., et al.* Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit. Care Med.* 2012; 40(2): 502–509.
2. *Белкин А.А., Алашеев А.М., Давыдова Н.С. и др.* Обоснование реанимационной реабилитации в профилактике и лечении синдрома «после интенсивной терапии» ПИТ-синдром). *Вестник восстановительной медицины.* 2014; 1: 37–43. [*Belkin A.A., Alasheev A.M., Davydova N.S., et al.* Obosnovanie reanimatsionnoy reabilitatsii v profilaktike i lechenii sindroma "posle intensivnoy terapii" PIT-sindrom). *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny.* 2014; 1: 37–43. (In Russ)]
3. *Marshall J.C.* Critical illness is an iatrogenic disorder. *Crit. Care Med.* 2010; 38(Suppl. 10): S582–589.
4. *Griffiths R.D., Jones C.* Seven lessons from 20 years of follow-up of intensive care unit survivors. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2007; 13(5): 508–513.
5. *Rawal G., Yadav S., Kumar R.* Post-intensive care syndrome: An overview. *J. Transl. Intern. Med.* 2017; 5(2): 90–92.
6. *Herridge M., Cameron J.I.* Disability after critical illness. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(14): 1367–1369.
7. *Khan J., Harrison T.B., Rich M.M.* Mechanisms of neuromuscular dysfunction in critical illness. *Critical care clinics.* 2008; 24(1): 165–177.
8. *Maramattom B.V., Wijdicks E.F.* Neuromuscular disorders in medical and surgical ICUs: case studies in critical care neurology. *Neurol. Clin.* 2006; 24(2): 371–383.
9. *Appleton R.T., Kinsella J., Quasim T.* The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review. *J. Intensive Care Soc.* 2014; 16(2): 126–136.
10. *Hopkins R.O., Jackson J.C.* Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest.* 2006; 130(3): 869–878.
11. *Pandharipande P.P., Girard T.D., Jackson J.C., et al.* Long-Term Cognitive Impairment after Critical Illness. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1306–1316.
12. *van Zelle L., Utens E.M., Saskia N., et al.* Analgesia-Sedation in PICU and Neurological Outcome. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2014; 15(3): 189–196.
13. *Cavallazzi R., Saad M., Marik P.E.* Delirium in the ICU: an overview. *Ann. Intensive Care.* 2012; 2(1): 49.
14. *Hammond C.A.S., Goldstein L.B.* Cough and Aspiration of Food and Liquids Cough and Aspiration of Food and Liquids Due to Oral-Pharyngeal dysphagia: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129(Suppl. 1): 154S–168S.
15. *Brodsky M.B., Gonzalez-Fernandez M., Shanholtz C., et al.* Factors associated with swallowing assessment after oral endotracheal intubation and mechanical ventilation for acute lung injury. *PubMed Commons. Medscape.* 2014.
16. *Белкин А.А., Давыдова Н.С., Лейдерман И.Н. и др.* Bed-rest режим в интенсивной терапии и реанимации. *Медицина-*

- Урал. 2014; 8(188): 15–21. [Belkin A.A., Davydova N.S., Leyderman I.N., et al. Bed-rest režim v intensivnoy terapii i reanimatsii. Meditsina-Ural. 2014; 8(188): 15–21. (In Russ)]
17. Brower R.G. Consequences of bed rest. *Crit. Care Med.* 2009; 37(Suppl. 10): S422–428.
 18. Loeb M., McGeer A., McArthur M., et al. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in elderly residents of long-term care facilities. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2058–2064.
 19. Hamburg N.M., McMackin C.J., Huang A.L., et al. Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 2650–2656.
 20. Convertino V.A. Cardiovascular consequences of bed rest: effect on maximal oxygen uptake. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1997; 29: 191–196.
 21. van Duijnhoven N.T., Bleeker M.W., de Groot P.C., et al. The effect of bed rest and an exercise countermeasure on leg venous function. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2008; 104(6): 991–998.
 22. Balocchi R., Di Garbo A., Michelassi C., et al. Heart rate and blood pressure response to short-term head-down bed rest: a nonlinear approach. *Methods Inf. Med.* 2000; 39: 157–159.
 23. Convertino V., Hung J., Goldwater D., DeBusk R.F. Cardiovascular responses to exercise in middle-aged men after 10 days of bedrest. *Circulation.* 1982; 65: 134–140.
 24. Saltin B., Blomqvist G., Mitchell J.H., et al. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation.* 1968; 38(Suppl. 5): VII1–VII8.
 25. Virchow R.L.K. *Thrombosis and Emboli: 1846–1856.* Canton, MA: Science History Publications, 1997.
 26. Clavet H., Hebert P.C., Fergusson D., et al. Joint contracture following prolonged stay in the intensive care unit. *CMAJ.* 2008; 178: 691–697.
 27. Engberg I.B., Lindell M., Nyrén-Nolberger U. Prevalence of skin and genital mucous membrane irritations in patients confined to bed. *Int. J. Nurs. Stud.* 1995; 32: 315–324.
 28. Suesada M.M., Martins M.A., Carvalho C.R. Effect of short-term hospitalization on functional capacity in patients not restricted to bed. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2007; 86: 455–462.
 29. Алашеев А.М., Белкин А.А., Давыдова Н.С. Полиневромиопатия критических состояний. Методическое пособие. Екатеринбург: УГМУ, 2013. [Alashev A.M., Belkin A.A., Davydova N.S. Polinevro-miopatija kriticheskikh sostoyaniy. Metodicheskoe posobie. Ekaterinburg: UGMU, 2013. (In Russ)]
 30. Belkin A.A., Alashev A.M. Correlation links between the length of peripheral nerves and the rate of their involvement into critical illness polyneuropathy (CIMP). *European Journal of Anesthesiology.* 2005; 22(Suppl. 36): 15–16.
 31. Алашеев А.М., Белкин А.А. Нейромышечные расстройства. В кн.: Национальное руководство по интенсивной терапии. Т. 1. М.: ГЭОТАР-медиа, 2009: 357–360. [Alashev A.M., Belkin A.A. Neyromyishhechnye rasstroystva. In: Natsionalnoe rukovodstvo po intensivnoy terapii. Vol. 1. M.: GEOTAR-media, 2009: 357–360. (In Russ)]
 32. Stevens R.D., et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Critical Care Medicine.* 2009; 37(10): 299–308.
 33. Latronico N., Herridge M., Hopkins R.O., et al. The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med.* 2017: 1–12.
 34. Brodsky M.B., Huang M., Shanholtz C., et al. Recovery of Dysphagia Symptoms after Oral Endotracheal Intubation in ARDS Survivors: A 5-Year Longitudinal Study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14(3): 376–383.
 35. Lynch Y.T., Clark B.J., Macht M., et al. The accuracy of the bedside swallowing evaluation for detecting aspiration in survivors of acute respiratory failure. *J. Crit. Care.* 2017; 39: 143–148.
 36. Kim M.J., Park Y.H., Park Y.S., Song Y.H. Associations between prolonged intubation and developing post-extubation dysphagia and aspiration pneumonia in non-neurologic critically ill patients. *Ann. Rehabil. Med.* 2015; 39(5): 763–771.
 37. Malandraki G.A., Markaki V., Georgopoulos V.C. et al. Postextubation Dysphagia in Critical Patients: A First Report From the Largest Step-Down Intensive Care Unit in Greece. *Am. J. Speech Lang. Pathol.* 2016; 25(2): 150–156.
 38. Диагностика и лечение дисфагии при заболеваниях центральной нервной системы. Клинические рекомендации Союза Реабилитологов России. <http://rehabrus.ru/index.php?id=55>. [Diagnostika i lechenie disfagii pri zabolevaniyah tsentralnoy nervnoy sistemyi. Klinicheskie rekomendatsii Soyuza Reabilitologov Rossii. <http://rehabrus.ru/index.php?id=55>. (In Russ)]
 39. Naschitz J.E., Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad. Med. J.* 2007; 83: 568–574.
 40. Luther M.S., Krewer C., Müller F., Koenig E. Comparison of orthostatic reactions of patients still unconscious within the first three months of brain injury on a tilt table with and without integrated stepping. A prospective, randomized crossover pilot trial. *Clin. Rehabil.* 2008; 22(12): 1034–1041.
 41. Baevsky R.M., Goncharova A.G., Funtova I.I., Chernikova A.G. Change of heart rate variability and blood pressure in the experiment with 120-daily hypokinesia. In: *Hypokinesia. Medical and psychological problems.* Moscow: GNTs RF IMBP, 1997: 9–10.
 42. Mikhaylov V.M., Antonyuk A.L. Orthostatic human stability in the conditions of 7-day hypokinesia and isolation. In: *Physiology of muscles and muscle activity.* Moscow: Slovo, 2003: 175–176.
 43. Белкин А.А., Алашеев А.М., Давыдова Н.С. и др. Гравитационный градиент при bed-rest режиме у пациентов с острой церебральной недостаточностью. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2015; 1(52): 22–28. [Belkin A.A., Alashev A.M., Davydova N.S., et al. Gravitatsionnyj gradient pri bed-rest režime u pacientov s ostroj cerebral'noj nedostatochnost'yu. Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki. 2015; 1(52): 22–28. (In Russ)]
 44. Белкин А.А. Сомнологические аспекты пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Consilium Medicum.* 2017; 19(2.3. Неврология и Ревматология): 34–37. [Belkin A.A. The somnological aspects of the patient's stay in the resuscitation and intensive care unit. *Consilium Medicum.* 2017; 19(2.3. Nevrologiya i Revmatologiya): 34–37. (In Russ)]
 45. Bihari S., McEvoy R.D., Matheson E., et al. Factors Affecting Sleep Quality of Patients in Intensive Care Unit. *J. Clin. Sleep Med.* 2012; 8(3): 301–307.
 46. Horsten S., Reinke L., Absalom A.R., Tulleken J.E. Systematic review of the effects of intensive-care-unit noise on sleep of healthy subjects and the critically ill. *Br. J. Anaesth.* 2017; 120(3): 443–452.
 47. Weber M., Webb C.A., Killgore W.D.S. A Brief and Selective Review of Treatment Approaches for Sleep Disturbance following Traumatic Brain Injury. *J. Sleep Disorders Ther.* 2013; 2: 2.
 48. Rittayamai N., Wilcox E., Drouot X., et al. Positive and negative effects of mechanical ventilation on sleep in the ICU: a review with clinical recommendations. *Intensive Care Med.* 2016; 42(4): 531–541.
 49. Guaraldi P., Sancisi E., La Morgia C., et al. Nocturnal melatonin regulation in post-traumatic vegetative state: A possible role for melatonin supplementation? *Chronobiol. Int.* 2014; 31(5): 741–745.
 50. Bourne R.S., Mills G.H. Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient. *Intensive Care Med.* 2006; 32(3): 371–379.
 51. Белкин А.А., Алексеева Е.В., Алашеев А.М. и др. Оценка циркадности для прогноза исхода вегетативного состояния. *Cons. Med.* 2017; 19(2): 1–4. [Belkin A.A., Alekseeva E.V., Alashev A.M., et al. Otsenka tsirkadnosti dlya prognoza ishoda vegetativnogo sostoyaniya. *Cons. Med.* 2017; 19(2): 1–4. (In Russ)]
 52. Martinez F.E., Anstey M., Ford A., et al. Prophylactic Melatonin for Delirium in Intensive Care (Pro-MEDIC): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017; 18(1): 4.
 53. Kamdar B.B., King L.M., Collop N.A., et al. The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit. Care Med.* 2013; 41(3): 800–809.

54. Girard T.D., Pandharipande P.P., Ely E.W. Delirium in the intensive care unit. *Crit. Care*. 2008; 12(Suppl. 3): S3.
55. Cavallazzi R., Saad M., Marik P.E. Delirium in the ICU: an overview. *Ann. Intensive Care*. 2012; 2(1): 49.
56. Smith H.A.B., Gangopadhyay M., Goben C.M., et al. Delirium and Benzodiazepines Associated With Prolonged ICU Stay in Critically Ill Infants and Young Children. *Crit. Care Med*. 2017; 45(9): 1427–1435.
57. Herridge M., Cameron J.I. Disability after critical illness. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369(14): 1367–1369.
58. Girard T.D., Pandharipande P.P., Ely E.W. Delirium in the intensive care unit. *Crit. Care*. 2008; 12(Suppl. 3): S3.
59. van den Boogaard M., Slooter A.J.C., Brüggemann R.J.M., et al. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 319(7): 680–690.
60. Barr J., Fraser G.L., Puntillo K., et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med*. 2013; 41(1): 263–306.
61. DAS-Taskforce 2015: Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) — short version. *Intensive Care Med*. 2015; 13: 1–42.
62. Заболотский И.Б. и др. Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов России (полная версия на сайте: <http://www.far.org.ru/guidesprojects>). [Zabolotskiy I.B. et al. Sedatsiya patsientov v otdeleniyah reanimatsii i intensivnoy terapii. Klinicheskie rekomendatsii Federatsii anesteziologov Rossii (polnaya versiya na sayte: <http://www.far.org.ru/guidesprojects>). (In Russ)]
63. Laterre P.F., Perreault M.M., Wouters D., Spinewine A. Current practices and barriers impairing physicians and nurses adherence to analgo-sedation recommendations in the intensive care unit — a national survey. *Crit. Care*. 2014; 18(6): 655.
64. Pandharipande P.P., Girard T.D., Jackson J.C., et al. Long-Term Cognitive Impairment after Critical Illness. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369: 1306–1316.
65. Simonen M., Kaminska D., Venesmaa S., et al. Long-term Outcomes after Severe Shock. *Shock*. 2015; 22(9): 1473–1480.
66. Rabiee A., Nikayin S., Hashem M.D., et al. Depressive Symptoms After Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit. Care Med*. 2016; 44(9): 1744–1753.
67. Parker A.M., Sricharoenchai T., Needham D.M. Early Rehabilitation in the Intensive Care Unit: Preventing Impairment of Physical and Mental Health. *Curr. Phys. Med. Rehabil. Reports*. 2013; 1(4): 307–314.
68. Horiguchi H., Loftus T.J., Hawkins R.B., et al. Innate Immunity in the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome and Its Implications for Therapy. *Front. Immunol*. 2018; 9: 1–20.
69. Rosenthal M.D., Kamel A.Y., Rosenthal C.M., et al. Chronic Critical Illness: Application of What We Know. *Nutr. Clin. Pract*. 2018; 33(1): 39–45.
70. Connolly B., Salisbury L., O'Neill B., et al. Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery from critical illness: executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016; 7(5): 520–526.
71. Белкин А.А., Давыдова Н.С., Лейдерман И.Н. и др. Реабилитация в интенсивной терапии. Клинические рекомендации. Анестезиология и реаниматология. Под ред. И.Б. Заболотских и Е.М. Шифмана. М.: ГЭОТАР-медиа, 2016: 833–858. [Belkin A.A., Davydova N.S., Leyderman I.N. et al. Reabilitatsiya v intensivnoy terapii. Klinicheskie rekomendatsii. Anesteziologiya i reanimatologiya. Eds. I.B. Zabolotskih, E.M. Shifman. M.: GEOTAR-media, 2016: 833–858. (In Russ)]

Поступила 09.05.2018