

Rīgas Stradiņa universitāte
Rezidentūras studiju fakultāte
Rezidentūras studiju programma Anesteziologs, reanimatologs

**Diafragmas atrofijas uzraudzīšana intensīvās
terapijas pacientiem ar mākslīgo plaušu
ventilāciju: riska faktoru analīze un
profilakses stratēģijas**

Darba autors:

Aleksandrs Saveljevs
Studējošā apliecības Nr. 013395

(paraksts)

2024. gada 2. augustā

Darba vadītājs:
Oļegs Sabeļņikovs
Asociēts profesors
Anestezioloģijas un reanimatoloģijas katedra

(paraksts)

2024. gada 2. augustā

Rīga, 2024

Anotācija

Darba mērķis: analizēt riska faktorus, kas var ietekmēt diafragmas atrofijas attīstību intensīvās terapijas pacientiem ar mākslīgu plaušu ventilāciju, literatūras apkopošana par aktuāliem profilaktiskiem pasākumiem.

Darba uzdevumi: Izvērtēt MPV parametru ietekmi uz diafragmas atrofijas attīstību intensīvas terapijas pacientiem ar MPV. Izvērtēt pacientu vispārēja stāvokļa smaguma, barojuma, vecuma ietekmi uz diafragmas atrofijas attīstību intensīvas terapijas pacientiem ar MPV. Izpētīt diafragmas atrofijas attīstības mehānismus, aktuālas profilakses stratēģijas.

Pētījuma metodes: literatūras analīze par diafragmas atrofijas attīstības mehānismiem, riska faktoriem, par aktuālām profilakses stratēģijām. Diafragmas muskuļa strukturālu izmaiņu uzraudzīšana ar ultrasonogrāfijas metodi ITN. Pētījuma dizains: prospektīvs kvantitatīvs novērošanas pētījums. Iegūto datu statistiskā analīze: aprakstošās statistikas normāla sadalījuma pārbaudes, parametriskie un neparametriskie testi.

Galvenie rezultāti: pētījumā iekļauti 47 ITN pacienti, kuriem nodrošināta MPV, vecuma diapazonā 26 - 80 gadi. Pacientu vispārējais stāvoklis pēc APACHE II skalas variē no 3 līdz 35. Vidēja diafragmas sabiezēšanas frakcija uzsākot MPV 43,5% sievietēm, 48,2% vīriešiem. Vidējs MPV dienu skaits ir 12,2 dienas. Visiem pacientiem sākot ar 3.dienu tika konstatēta diafragmas sabiezēšanas frakcijas samazināšanās, šķērssvitrotās muskulatūras sākot ar 4.dienu. PEEP līmenis MPV laikā variēja no 5 – 11cmH₂O, vidējs 6,5cmH₂O, kas parādīja tendenci - palielinoties PEEP, mazināties diafragmas sabiezēšanas frakcijai.

Secinājumi: Pētījuma rezultāti sniedz vairākus svarīgus secinājumus: Diafragmas atrofijas risks nav atkarīgs no MPV nepieciešamības iemesla, bet tas ir būtiski saistīts ar MPV ilgumu; Pacienta vecumam un vispārējā stāvokļa smagumam nav statistiski nozīmīgas saistības ar diafragmas atrofijas attīstību; PEEP līmenis ir būtisks diafragmas atrofijas faktors, bet ventilācijas tilpuma palielināšanās nav statistiski ticami saistīta ar atrofijas risku; Malnutrīcija ir nozīmīgs riska faktors diafragmas atrofijai.

Atslēgvārdi: Diafragmas atrofija; Diafragmas ultrasonogrāfija; Malnutrīcija; Mākslīga plaušu ventilācija

Abstract

Aim: To analyze the risk factors that may influence the development of diaphragm atrophy in intensive care unit (ICU) patients undergoing mechanical ventilation, and to compile a literature review on current preventive measures.

Objectives: To evaluate the impact of mechanical ventilation parameters on the development of diaphragm atrophy in ICU patients receiving mechanical ventilation. To assess the influence of patients' general condition severity, nutrition, and age on the development of diaphragm atrophy in ICU patients receiving mechanical ventilation. To investigate the mechanisms of diaphragm atrophy development and review current prevention strategies.

Methods: Literature analysis on the mechanisms of diaphragm atrophy development, risk factors, and current prevention strategies. Monitoring of structural changes in the diaphragm muscle using ultrasound in ICU. Study design: prospective quantitative observational study. Statistical data analysis: descriptive statistics, normal distribution checks, parametric and non-parametric tests.

Main Results: The study included 47 ICU patients receiving MV, aged between 26 - 80 years. The overall condition of the patients, as per APACHE II scale, varied from 3 to 35. The mean diaphragm thickening fraction at the initiation of MV was 43.5% for females and 48.2% for males. The average duration of MV was 12.2 days. All patients showed a decrease in diaphragm thickening fraction starting from day 3 and in striated muscles from day 4. The PEEP level during MV varied from 5 to 11 cmH₂O, with an average of 6.5 cmH₂O, indicating a trend where increased PEEP levels were associated with a decrease in diaphragm thickening fraction.

Conclusions: The risk of diaphragmatic atrophy is not dependent on the reason for MV initiation, but is significantly associated with the duration of MV. Patient age and the severity of their overall condition do not have a statistically significant association with the development of diaphragmatic atrophy. The PEEP level is a critical factor for diaphragmatic atrophy, but increased ventilation volume is not statistically significantly associated with the risk of atrophy. Malnutrition is a significant risk factor for diaphragmatic atrophy.

Keywords:

Diaphragmatic atrophy; Diaphragmatic ultrasonography; Malnutrition; Mechanical ventilation

Saturs

Anotācija	2
Abstract	3
Saīsinājumu saraksts	5
Ievads	6
Mērķi, uzdevumi	7
Elpošanas sistēmas struktūra, anatomija, fizioloģija	8
Diafragmas anatomija, fizioloģija.....	9
Diafragmas atrofijas patofizioloģija.....	12
Diafragmas disfunkcijas mehānismi	12
Oksidatīvais stress un iekaisums.....	13
Mitohondriju disfunkcija	14
Iekaisums un citokīnu signālu pārraide.....	15
Denervācija	16
Ventilatora izraisīta diafragmas disfunkcija (VIDD)	16
Diafragmas atrofijas diagnostikas iespējas	18
Ultrasonogrāfija	18
Elektromiogrāfija	22
Magnētiskās rezonanses izmeklēšana	23
Integrētās diagnostikas pieejas.....	24
Profilakses stratēģijas.....	25
Optimāla mehāniskā ventilācija	26
Regulāra diafragmas ultrasonogrāfija intensīvās terapijas nodaļā.....	28
Agrīna mobilizācija.....	29
Farmakoloģiskās intervences	30
Uztura atbalsts.....	32
Pētījuma metodoloģija	Error! Bookmark not defined.
Rezultātu analīze	38
Diskusija	44
Secinājumi.....	46
Bibliogrāfija	47
Attēli	51

Saīsinājumu saraksts

MPV – mākslīga plaušu ventilācija

ITN – intensīvas terapijas nodaļa

USG – ultrasonogrāfija

VIDD - ventilatora izraisītas diafragmas disfunkcijas

EMG – elektromiogrāfija

MRI – magnētiskās rezonanses izmeklējums

DU - diafragmas ultrasonogrāfija

ROS - reaktīva skābekļa suga

ATF – adenozintrifosfāts

MAPK - mitogēnu aktivētās proteīnkināzes

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

ETĶ - elektronu transporta ķēde

VILI – *ventilator-induced lung injury* -ventilatora izraisīta plaušu bojājums

DT - diafragmas biezumu

DTF - diafragmas sabiezēšanas frakciju

MIP - maksimālā ieelpas spiediena

VT - elpošanas tilpums

PBW - paredzētā ķermeņa svara

ASV – adaptīva atbalsta ventilācija

AsA - askorbīnskābe

NAC - n-acetilcisteīns

APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*

PEEP - *positive end-expiratory pressure* - pozitīva izelpas gala spiediena

PS – *pressure support* – spiediena atbalsts

FiO₂ – *fraction of inspired oxygen* – ieelpota skābekļa frakcija

MVe – *minute volume* – minūtes tilpums

RR – *respiratory rate* - elpošanas frekvence

Ievads

Intensīvās terapijas nodaļas pacientu aprūpes un ārstēšanas ietvaros mākslīgā plaušu ventilācija ir nozīmīgs rīks, lai nodrošinātu adekvātu gāzu apmaiņu un saglabātu vitālo funkciju stabilitāti. Tomēr pastāv risks, ka šāda veida ventilācija var izraisīt diafragmas atrofiju, kas var būtiski ietekmēt elpošanas funkciju un ilglaicīgu prognozi pacientiem.

Šajā pētnieciskajā darbā tika veikta diafragmas atrofijas uzraudzīšana ITN pacientiem ar MPV, veicot riska faktoru analīzi un apkopojot aktuālas profilakses stratēģijas. Šis pētījums ir aktuāls, jo, neskatoties uz to, ka MPV ir nepieciešama un bieži pielietota ārstēšanas metode, diafragmas atrofija var būt sarežģījums, kas pasliktina pacienta stāvokli un pagarina atveseļošanās periodu.

Pirmkārt, tika analizēti zinātniskie avoti, kas sniedz ieskatu par elpceļu, diafragmas normālu anatomiju, patofizioloģiju, atrofijas attīstības mehānismiem un tās ietekmi uz pacientu veselību. Otrkārt tika identificēti riska faktori, kas saistīti ar diafragmas atrofiju ITN pacientiem ar MPV, izmantojot gan literatūras pārskatus, gan klīniskās prakses pieredzi. Sekojoši tika apkopota informācija par aktuālām profilakses stratēģijām, kas mērķētas uz riska faktoru novēršanu vai mazināšanu, lai potenciāli uzlabotu pacientu iznākumus.

Šis pētījums ir nozīmīgs, jo tas sniegs praktisku ieguldījumu intensīvās terapijas praksē, nodrošinot labāku saprašanu par diafragmas atrofijas riskiem un iespējamām profilakses metodēm, tādējādi uzlabojot pacientu aprūpi un prognozi ārstējoties ITN.

Hipotēze, mērķi, uzdevumi

Hipotēze: Diafragmas atrofijas riska faktori pacientiem ar mākslīgu plaušu ventilāciju ir saistīti ar respiratorā atbalsta parametriem, MPV ilgumu un pacientu vispārēja stāvokļa smagumu, barojumu, vecumu.

Darba mērķis: analizēt riska faktorus, kas var ietekmēt diafragmas atrofijas attīstību intensīvās terapijas pacientiem ar mākslīgu plaušu ventilāciju, literatūras apkopošana par aktuāliem profilaktiskiem pasākumiem.

Darba uzdevumi:

1. Izvērtēt MPV parametru ietekmi uz diafragmas atrofijas attīstību intensīvas terapijas pacientiem ar MPV.
2. Izvērtēt pacientu vispārēja stāvokļa smaguma, barojuma, vecuma ietekmi uz diafragmas atrofijas attīstību intensīvas terapijas pacientiem ar MPV.
3. Izpētīt diafragmas atrofijas attīstības mehānismus, aktuālas profilakses stratēģijas.

Elpošanas sistēmas struktūra, anatomija, fizioloģija

Elpošanas sistēma sastāv no augšējiem un apakšējiem elpceļiem. Augšējie elpceļi ietver degunu, deguna dobumu, rīkli un balseni, savukārt apakšējie elpceļi sastāv no trahejas, bronhiem, bronhiolām un plaušām. [1] [2]

Elpošanas kustības nodrošina vairāki galvenie muskuļi, kā arī palīgmoskulatūra, kas palīdz intensīvākas elpošanas gadījumā, piemēram, fiziskas slodzes laikā vai elpošanas traucējumu gadījumā. [3]

Galvenie elpošanas muskuļi:

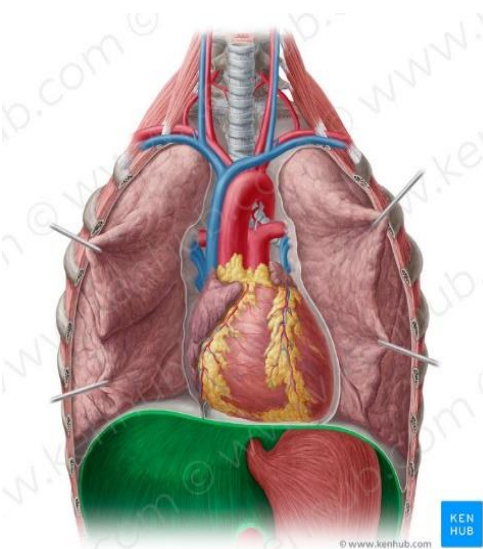
- Diafragma ir galvenais elpošanas muskulis, kas nodrošina lielāko daļu elpošanas kustību. Tā saraušanās izraisa plaušu paplašināšanos un gaisa ieplūdi plaušās.
- Ārējie starpribu muskuļi palīdz paplašināt krūškurvi, paceļot ribas uz augšu un uz āru ieelpas laikā.

Palīgmoskulatūra:

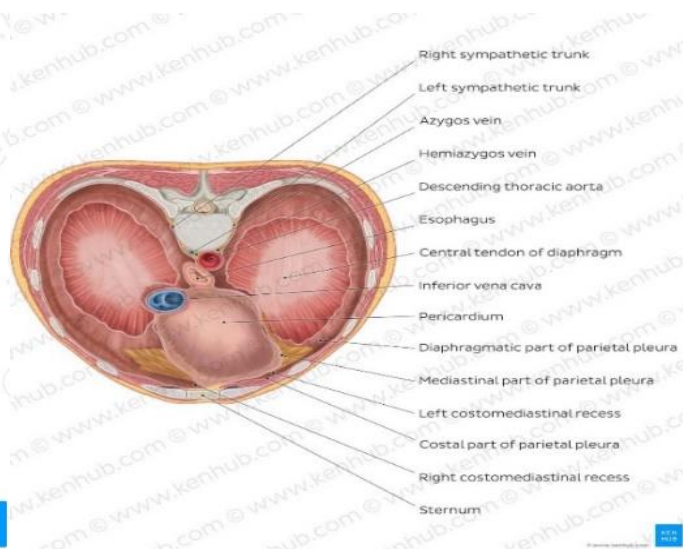
- *M. sternocleidomastoideus* paceļ krūšu kaulu un augšējās ribas, palielinot krūškurvja tilpumu ieelpas laikā.
- *Mm. scaleni* palīdz pacelt pirmo un otro ribu, palielinot krūškurvja apjomu.
- *M. pectoralis major et minor* palīdz paplašināt krūškurvi, ja plecu josla tiek fiksēta.
- *M. serratus anterior* palīdz pacelt ribas, īpaši intensīvas ieelpas laikā.
- *Mm. intercostales interni* palīdz ar izelpu, samazinot krūškurvja tilpumu, kad ribas tiek vilktas uz leju un uz iekšu.
- *M. latissimus dorsi* palīdz izelpā, ja plecu josla tiek fiksēta.
- Vēdera muskuļi palīdz izelpā, palielinot intraabdominālo spiedienu. Tādā veidā spiežot diafragmu uz augšu un samazinot krūškurvja tilpumu.

Diafragmas anatomija, fizioloģija

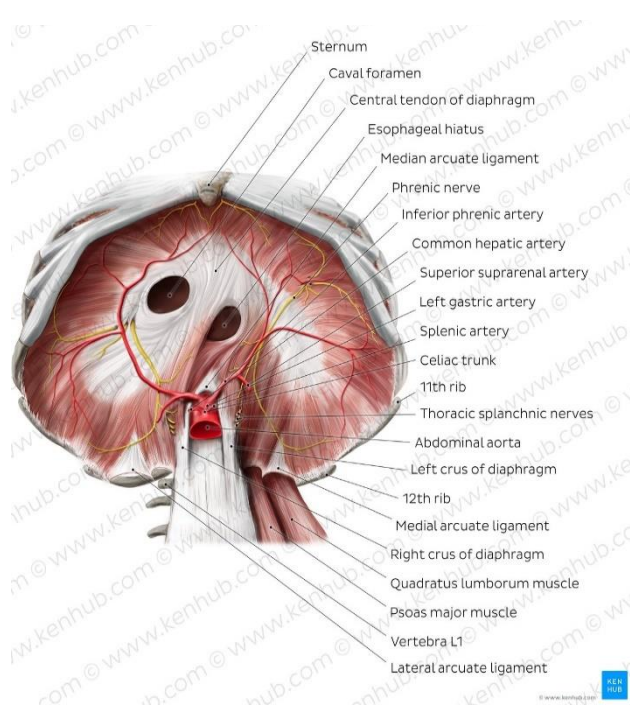
Diafragma ir kupola formas muskuļu un cīpslu struktūra, kas atdala krūšu dobumu no vēdera dobuma. Diafragmas saraušanās palielina krūšu dobuma tilpumu, radot negatīvu spiedienu un ļaujot gaisam ieplūst plaušās. Diafragmu veido centrālā cīpslaina daļa un perifēra muskulāina daļa, kura stiprinās pie krūšu kaula, ribām un jostas skriemeļiem.



1.attēls: Diafragmas anatomija



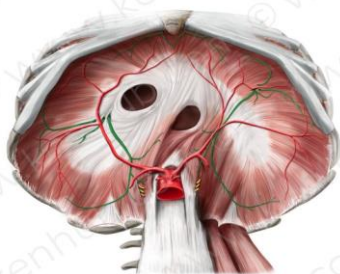
2.attēls: Diafragmas anatomija



3.attēls: Diafragmas anatomija

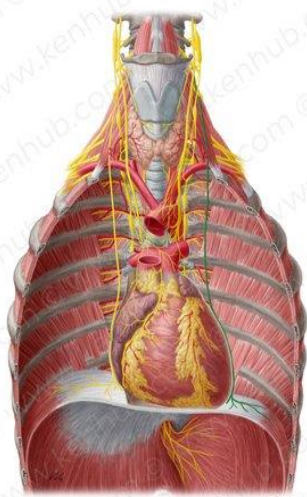
Hiatus oesophageus: Atrodas centrālajā cīpslainajā daļā un kalpo kā barības vada pārejas punkts no krūšu dobuma uz vēdera dobumu. Ar barības vadu šeit pāriet arī *n.vagus* zari. [4] **Hiatus aorticus:** Šī atvere atrodas diafragmas mugurējā daļā un ļauj aortai iziet cauri diafragmai, turpinoties vēdera dobumā. Caur šo atveri iziet arī *ductus thoracicus* un *v.azygos*. [5] **Hiatus venae cavae:** Šī atvere atrodas labajā pusē un ir vieta, kur caur diafragmu iziet apakšējā dobā vēna (*v. cava inferior*), kas atgriež asinis uz sirdi no ķermeņa apakšējās daļas. [5]

Diafragmas attīstība sākas embrionālajā periodā, veidojoties no vairākām dažādām struktūrām: *septum transversum*, pleioperitoneālā membrāna, barības vada mezentērija un vēdera sienas mezodermas. [6]



4.attēls: Diafragmas anatomija

Diafragmas arteriālu apasiņošanu nodrošina *a.musculophrenica* zars (*a.thoracica interna*); *a.phrenici superior* (Aortas zars); apakšējās piecas interkostālas un subkostālas artērijas; *a.phrenici inferior*. Venozā attece notiek caur diafragmas vēnām, kuras ieplūst *v.cava inferior*. [7]



5.attēls: Diafragmas anatomija

Inervāciju nodrošina galvenokārt *nn.phrenici dx et sin* (C3,4,5), kuri sastāv no motorām, sensorām un simpātiskām šķiedrām. Motorās šķiedras kontrolē diafragmas saraušanos, sensorās šķiedras nodrošina sajūtu uztveri, un simpātiskās šķiedras regulē asinsvadu tonusu. *Nn.phrenici* inervē parietālo pleiru un peritoneju, kas pārklāj diafragmas centrālās virsmas, bet zemākie seši starpribu nervi (*nn. intercostales*) nodrošina diafragmas perifērijas inervāciju. Kad diafragma saraujas, lielie mielinētie *phrenicus* aferentie zari aktivizējas, bet mazāka diametra nervi turpina izlādi visā elpošanas cikla laikā. [7]

Elpošanas procesā diafragmas saraušanās samazina intratorakālo spiedienu, kas veicina gaisa ieplūšanu plaušās. Diafragmai atslābstot, palielinās intratorakālais spiediens, kas veicina gaisa izplūšanu no plaušām. Turklāt diafragma palīdz veidot intraabdominālo spiedienu, kas ir svarīgs defekācijā, urinācijā un dzemdībās. [4]

Papildus elpošanas funkcijai diafragma spēlē nozīmīgu lomu ķermeņa stājas stabilizācijā, īpaši intensīvas fiziskās slodzes laikā. Diafragma mijiedarbojas ar vēdera muskuļiem un iegurņa pamatnes muskuļiem, lai uzturētu intraabdominālo spiedienu un stabilizētu mugurkaulu. Šī funkcija ir būtiska svar celšanas un citu smagu fizisko aktivitāšu laikā. [5] Diafragma, saraujoties, velk uz leju savu centrālo cīpslainu daļu un palielina krūšu kurvja vertikālo diametru. Tas savukārt palielina negatīvo spiedienu krūškurvja dobumā, kas

nosaka gaisa ieplūšanu. Ieelpas laikā diafragma saraujas un tiek piespiesta uz leju vēdera dobumā, kur tā kļūst plakana. Tajā pašā laikā starpribu ārējie muskuļi, kas atrodas starp ribām, paceļ priekšējo krūškurvja sienu. Rezultātā krūškurvja dobums kļūst lielāks un platāks, kas ļauj gaisam ieplūst no ārpuses. Izelpas laikā ribu būris un krūškurvja siena sāk slīdēt lejā un atgriezties sākotnējā stāvoklī. Tajā pašā laikā diafragma atslābst un paceļas. Šī kustība nodrošina gaisa izplūšanu no plaušām. [8] [9]

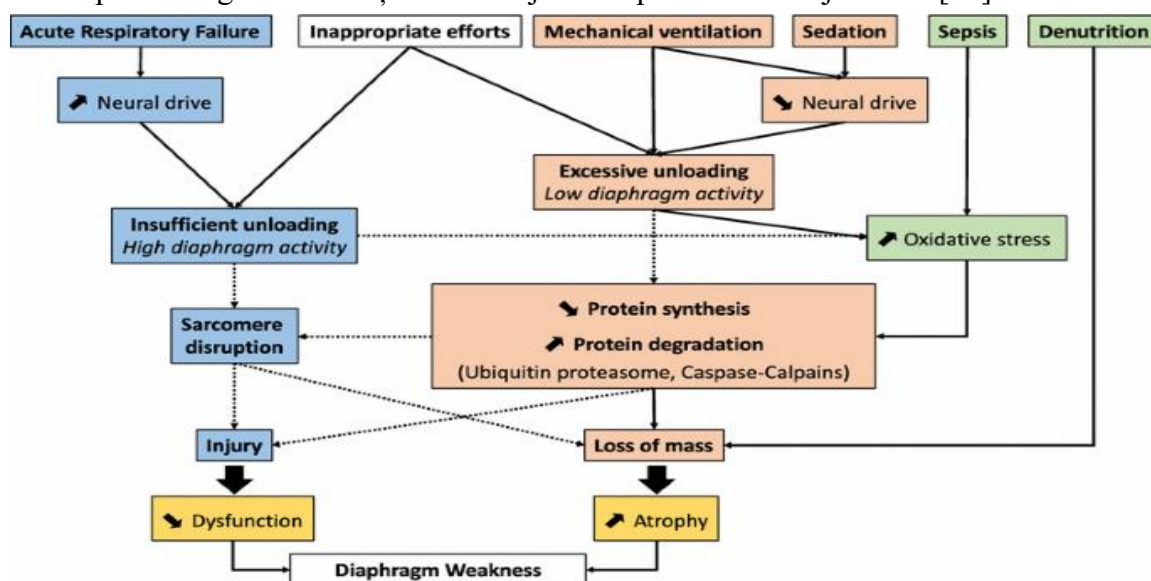
Diafragmas atrofijas patofizioloģija

Diafragma ir vitāli svarīgs elpošanas muskulis, kuras funkcionēšana var būt iztraucēta dažādu fizioloģisku un patoloģisku faktoru dēļ. Izpratne par mehānismiem, kas ir diafragmas disfunkcijas pamatā, ir svarīga, lai diagnosticētu, pārvaldītu un novērstu elpošanas traucējumus kritiski slimiem pacientiem. Diafragmas disfunkcija var rasties vairāku iemeslu dēļ, ieskaitot neiromuskulāras slimības, traumas, iekaisumu, vielmaiņas traucējumus un ilgstošu mehānisko ventilāciju. [10]

Diafragmas disfunkcijas mehānismi

Muskuļu atrofija un vājums: Ilgstoša imobilizācija, neizmantošana vai sistēmiskais iekaisums var izraisīt diafragmas atrofiju un vājumu. Proteīnu sintēzes un noārdīšanās līdzsvara traucējumi diafragmas muskuļu šķiedrās var radīt muskuļu izsīkumu, samazinātu kontraktīlo spēku un traucētu izturību. [11] Ilgstoša imobilizācija, mehāniskā ventilācija un samazināta fiziskā aktivitāte var izraisīt hipoaktivitātes atrofiju diafragmā. [12] Neizmantošana noved pie muskuļu proteīnu sintēzes samazināšanās, proteīnu noārdīšanās palielināšanās un izmaiņām intracelulāros signālceļos, kas regulē muskuļu masu. Rezultātā diafragma piedzīvo strukturālas un funkcionālas izmaiņas, kas izraisa muskuļu vājumu un elpošanas nepietiekamību. [13]

Metabolisma izmaiņas, ieskaitot mitohondriju disfunkciju un oksidatīvo stresu, ir galvenie faktori, kas veicina diafragmas muskuļu atrofiju un vājumu. Mitohondriji, kas ir galvenās šūnu enerģijas ražošanas vietas, var spēlēt būtisku lomu muskuļu funkcijas un adaptācijas regulēšanā. Traucēta mitohondriju funkcija, kas raksturojas ar samazinātu ATF ražošanu, paaugstinātu reaktīvu skābekļa savienojumu veidošanos un izjauktu šūnu metabolismu, var novest pie diafragmas muskuļu disfunkcijas un elpošanas traucējumiem. [13]



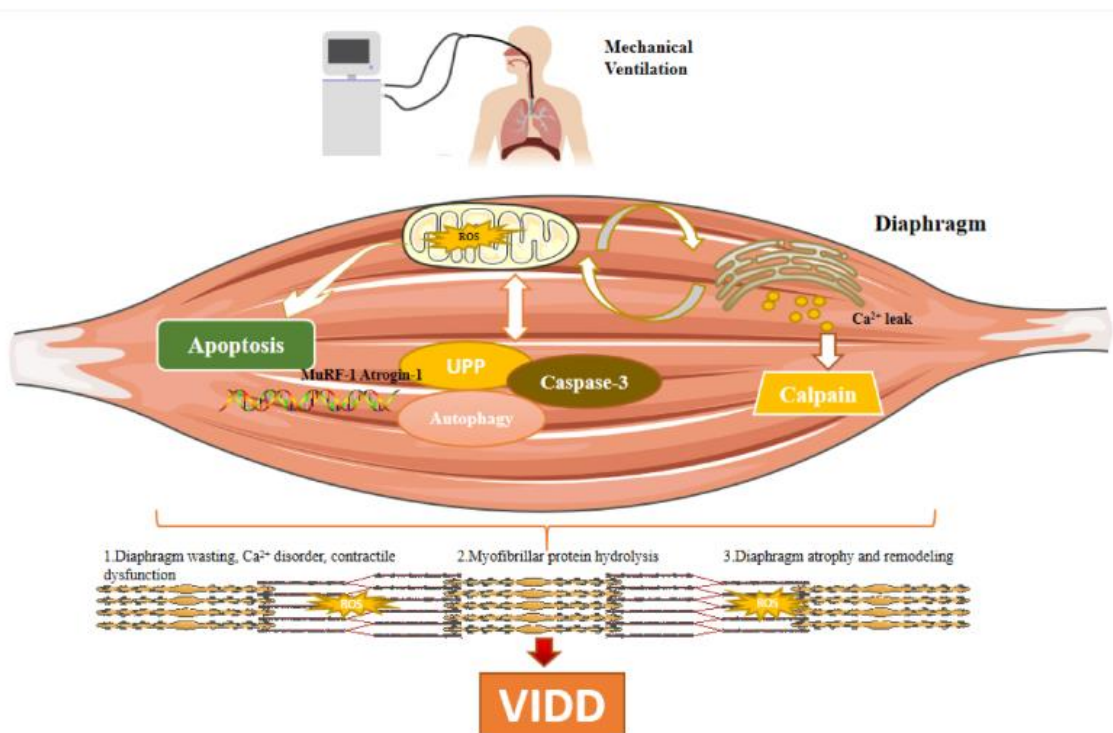
6.attēls: Diafragmas atrofijas attīstības mehānismi

Oksidatīvais stress un iekaisums

Pārmērīgs oksidatīvais stress un iekaisums veicina diafragmas bojājumu un disfunkciju. Reaktīvās skābekļa sugas, kas veidojas mehāniskās ventilācijas vai sistēmiskā iekaisuma laikā, var bojāt šūnu komponentes, izjaukt signālceļus un veicināt muskuļu izsīkumu un fibrozi. [14] Oksidatīvais stress un iekaisums ir savstarpēji saistīti procesi, kas veicina šūnu bojājumus, disfunkciju un audu ievainojumus. Diafragmā oksidatīvais stress un iekaisums izjauc šūnu homeostāzi, traucē muskuļu kontraktilitāti un pasliktina elpošanas funkciju, izraisot elpošanas muskuļu vājumu un elpošanas nepietiekamību. [15] Oksidatīvais stress diafragmā rodas no nelīdzsvarotības starp reaktīvu skābekļa savienojumu ražošanu un antioksidantu aizsardzības mehānismiem. ROS, ieskaitot superoksīda radikāļus, ūdeņraža peroksīdu un hidroksil-radikāļus, tiek ģenerēti šūnu metabolismā, mitohondriju elpošanā un iekaisuma procesos. Pārmērīga ROS ražošana pārslogo endogēnos antioksidantu mehānismus, izraisot oksidatīvus bojājumus lipīdiem, proteīniem un DNS diafragmas muskuļu šķiedrās. [15]

Iekaisumu diafragmā raksturo pro-iekaisuma signālceļu aktivizēšana un iekaisuma mediatoru izdalīšanās. Pro-iekaisuma citokīni, piemēram, audzēja nekrozes faktors alfa (TNF- α), interleikīns-6 (IL-6) un interleikīns-1 beta (IL-1 β), izdalās, reaģējot uz audu bojājumiem, infekcijām vai sistēmisku iekaisumu. Šie citokīni aktivizē intracelulāros signālceļus, piemēram, kodolfaktoru kappa B (NF- κ B) un mitogēnu aktivētās proteīnkināzes, izraisot iekaisuma gēnu ekspresijas pieaugumu un imūnšūnu piesaisti diafragmai. [15] Iekaisuma stimuli izraisa imūnšūnu, tostarp makrofāgu, neitrofilu un limfocītu, infiltrāciju un aktivāciju diafragmā. Imūnšūnas izdala citotoksiskus mediatorus, piemēram, reaktīvās skābekļa sugas, proteāzes un citokīnus, kas veicina audu bojājumus, oksidatīvo stresu un iekaisumu. Noturīga imūnšūnu aktivācija saasina diafragmas bojājumus un disfunkciju, vēl vairāk pasliktinot elpošanas muskuļu darbību. [15]

Oksidatīvais stress un iekaisums diafragmā sinerģiski izraisa oksidatīvus bojājumus šūnu komponentiem, tostarp lipīdiem, proteīniem un DNS. Lipīdu oksidatīvās modifikācijas noved pie membrānas destabilizācijas un disfunkcijas, pasliktinot šūnu integritāti un signālu pārraidi. Proteīnu oksidācija izraisa karbonilgrupu veidošanos, savstarpējas saites un agregāciju, traucējot proteīnu struktūru un funkciju. DNS bojājumi pasliktina gēnu ekspresiju, DNS labošanas mehānismus un šūnu proliferāciju, veicinot diafragmas disfunkciju. [15]



7.attēls: Ventilācijas izraisīta diafragmas atrofijas mehānisms

Mitohondriju disfunkcija

Mitohondrijas spēlē centrālu lomu šūnu enerģijas metabolismā, nodrošinot ATP, kas nepieciešams muskuļu kontrakcijai un šūnu homeostāzes uzturēšanai. Mitohondriju disfunkcija diafragmā kompromitē ATP ražošanu, palielina oksidatīvo stresu, traucē kalcija regulēšanu un izjaukto šūnu signālceļus, veicinot elpošanas muskuļu vājumu un elpošanas mazspēju. [13]

Traucēta oksidatīvā fosforilēšana: Diafragmas mitohondriālā disfunkcija bieži ietver traucētu oksidatīvo fosforilēšanu, procesu, kura laikā ATP tiek ģenerēts caur elektronu transporta ķēdi (ETĶ). ETĶ kompleksu disfunkcija, elektronu noplūde un protonu noplūde caur mitohondrijas iekšējo membrānu traucē ATP sintēzi, kā rezultātā samazinās pieejamā enerģija muskuļu kontrakcijai. Šis ATP ražošanas traucējums samazina diafragmas kontraktilitāti un izturību, veicinot elpošanas muskuļu vājumu. [13]

Paaugstināta reaktīvu skābekļa savienojumu ražošana: Diafragmas mitohondriālā disfunkcija ir saistīta ar paaugstinātu ROS ražošanu, ieskaitot superoksīda radikāļus, ūdeņraža peroksīdu un hidroksil-radikāļus. Pārmērīga ROS veidošanās pārspēj endogēnās antioksidantu aizsardzības sistēmas, izraisot oksidatīvu bojājumu mitohondriju DNS, proteīniem un lipīdiem. Oksidatīvā stresa izraisītie mitohondriju bojājumi vēl vairāk pasliktina mitohondriālo disfunkciju un traucē diafragmas kontraktilitāti un izturību pret nogurumu. [13]

Kalcija disregulācija: Mitohondriji spēlē būtisku lomu intracelulārās kalcija homeostāzes uzturēšanā, regulējot kalcija plūsmas, kas nepieciešamas muskuļu kontrakcijai un relaksācijai. Mitohondriālā disfunkcija traucē kalcija piesaisti, izraisot kalcija pārmērīgu uzkrāšanos citosolā un traucētu uzbudinājuma-kontrakcijas savienojumu diafragmas muskuļu šķiedrās. Disregulēta kalcija signālu pārraide veicina kontraktīlo disfunkciju, palielinātu muskuļu nogurumu un traucētu spēka ģenerēšanu diafragmā. [13]

Mitohondriju biogēnēze un dinamika: Mitohondriālā disfunkcija diafragmā ir saistīta arī ar izmaiņām mitohondriju biogēnēzē un dinamikā. Traucēta transkripcijas regulatoru (piemēram, PGC-1 α , NRF-1, TFAM) un mitohondriju saplūšanas un dalīšanās proteīnu (piemēram, MFN1, MFN2, OPA1, DRP1) ekspresija izjauc mitohondriju apgrozījumu, morfoloģiju un sadalījumu. Pavājināta mitohondriju biogēnēze un dinamika apdraud mitohondriju kvalitātes kontroles mehānismus, saasinot mitohondriālo disfunkciju un elpošanas muskuļu vājumu. [13]

Iekaisums un citokīnu signālu pārraide

Iekaisumam ir izšķiroša loma diafragmas muskuļu atrofijas un vājuma patoģenēzē. Sistēmiskais iekaisums, kas novērojams kritiskās slimībās, hroniskās slimībās un novecošanās procesā, var izraisīt pro-iekaisuma citokīnu (piemēram, TNF- α , IL-6) izdalīšanos un aktivizēt iekaisuma signālceļus (piemēram, NF- κ B). Šie citokīni veicina muskuļu proteīnu noārdīšanos, kavē muskuļu reģenerāciju un traucē mitohondriju funkciju, kas veicina diafragmas disfunkciju. [16]

Citokīni, piemēram, audzēja nekrozes faktors alfa (TNF- α), interleikīns-6 (IL-6) un interleikīns-1 beta (IL-1 β), ir galvenie pro-iekaisuma mediatori, kas tiek atbrīvoti, reaģējot uz audu bojājumiem un sistēmisku iekaisumu. Šie citokīni aktivizē dažādus intracelulāros signālceļus, piemēram, kodolfaktoru kappa B (NF- κ B) un mitogēnu aktivētās proteīnkināzes, kas izraisa iekaisuma gēnu ekspresiju un imūnšūnu piesaisti diafragmai. Iekaisuma šūnas, piemēram, makrofāgi, neitrofīli un limfocīti, atbrīvo toksiskus mediatorus, kā ROS, proteāzes un citokīnus, kas veicina audu bojājumus un oksidatīvo stresu, tādējādi saasinot diafragmas disfunkciju un muskuļu vājumu. [16]

Denervācija

Muskuļu atrofija un vājums, ko izraisa denervācija, notiek pēc traumas vai n.phrenicus bojājuma gadījumā. Denervācija traucē neironos signālu pārvadi, kas nepieciešama muskuļu integritātes un funkciju uzturēšanai, kas noved pie muskuļu šķiedru deģenerācijas, samazinātas kontraktīlas spējas un traucētas neiromuskulārās pārraides. Hronisko denervāciju muskuļu šķiedrās var pārņemt jaunie motorie neironi vai piedzīvot neatgriezenisku deģenerāciju, pastiprinot muskuļu vājumu. [17]

N.phrenicus ir viens no svarīgākajiem nerviem organismā, pateicoties tā lomai elpošanā. Šis nervs nodrošina galveno motoro inervāciju diafragmai, t.i. galvenajam elpošanas muskulim. N.phrenicus bojājums, kas var veidoties kardio-torakālas ķirurģijas laikā, var novest pie diafragmas paralīzes vai disfunkcijas. N.phrenicus bojājuma izpausme ir nespecifiska, un diagnozi var viegli palaist garām. Šī nerva bojājumu var identificēt ar vairākiem attēldiagnostikas veidiem, tostarp ultraskaņu, elektromiogrāfiju un fluoroskopiju. [17] Diafragmas USG ir noderīga arī ilgstošas mehāniskās ventilācijas novērtēšanā un neveiksmīgas atvienošanās no mehāniskās ventilācijas izvērtēšanā. [17]

Ventilatora izraisīta diafragmas disfunkcija (VIDD)

VIDD ir specifiska diafragmas disfunkcijas forma, kas novērota kritiski slimiem pacientiem, kuri saņem mehānisko ventilāciju. Ilgstoša mehāniskā ventilācija, īpaši ar augstiem tilpuma parametriem un pārmērīgu ieelpas spiedienu, var izraisīt diafragmas bojājumus un disfunkciju. VIDD mehānismi ietver diafragmas atrofiju, šķiedru bojājumus, oksidatīvo stresu un mitohondriju disfunkciju, ko pastiprina ventilatora izraisīti plaušu bojājumi (VILI) un pacienta-ventilatora asinhronija. [18] Mehāniskā ventilācija rada mehānisku stiepšanu un pārmērīgu izstiepšanos diafragmā, izraisot šūnu bojājumus, oksidatīvo stresu un iekaisumu. Ilgstoša augstu elpošanas tilpumu, pārmērīgu elpceļu spiedienu un pozitīva izelpas beigu spiediena (PEEP) iedarbība pastiprina diafragmas stresu un slodzi, aktivizējot signālceļus, kas saistīti ar muskuļu atrofiju un vājumu. [19]

Mehāniskā ventilācija traucē diafragmas uzbudinājuma-kontrakcijas savienojumu, pasliktinot kalcija piesaisti, sarkomēru funkciju un spēka ģenerēšanu. Disregulēta intracelulārā kalcija signālu pārraide, izmaiņas miofilamentu jutībā pret kalciju un traucēta šķērssaišu cikliska darbība pasliktina diafragmas kontraktilitāti un izturību pret nogurumu. Uzbudinājuma-kontrakcijas savienojuma traucējumi veicina diafragmas disfunkciju un elpošanas muskuļu vājumu. [20]

Proteolītisko ceļu aktivācija, kas iesaistīta muskuļu proteīnu degradācijā, tostarp ubikvitīna-proteasomas sistēma un autofāģija. Mehāniskā ventilācija palielina ubikvitīna ligāžu

(piemēram, MuRF1, MAFbx/atrogin-1), ar autofāgiju saistītu gēnu un lizosomālo proteāžu ekspresiju, izraisot paātrinātu proteolīzi un diafragmas muskuļu masas zudumu. Proteolītisko ceļu aktivācija veicina diafragmas atrofiju un vājumu mehāniskās ventilācijas laikā. [21]

Mehāniskā ventilācija izraisa mitohondriālo disfunkciju un oksidatīvo stresu diafragmā, pasliktinot ATP ražošanu, palielinot reaktīvo skābekļa sugu (ROS) veidošanos un izjaucot šūnu metabolismu. Mitohondriālā disfunkcija apdraud diafragmas enerģijas piegādi, pastiprina oksidatīvos bojājumus šūnu komponentiem un traucē elpošanas muskuļu funkciju. Oksidatīvā stresa izraisītie mitohondriju bojājumi vēl vairāk saasina diafragmas disfunkciju un elpošanas muskuļu vājumu. [13]

Diafragmas atrofijas diagnostikas iespējas

Diafragmas atrofija ir izplatīta problēma kritiski slimu pacientu vidū, īpaši tiem, kuri ilgstoši pakļauti mehāniskai plaušu ventilācijai. Diafragmas atrofijas diagnostika ir būtiska, lai noteiktu optimālo ārstēšanas stratēģiju un uzlabotu pacientu iznākumus. [22] [23]

Ultrasonogrāfija

Lietošanas pamatojums: diafragmas ultrasonogrāfija (DU) ir kļuvusi par zelta standartu diafragmas disfunkcijas diagnostikā ITN pacientiem, pateicoties tās pieejamībai, drošībai un precizitātei. DU neprasa invazīvas procedūras, samazinot risku un diskomfortu pacientiem, kā arī nodrošina reāllaika attēlus, kas ļauj nekavējoties novērtēt diafragmas stāvokli un pielāgot ārstēšanu. Tās plašais pielietojums ietver diafragmas biezuma, ekskursijas un sabiezēšanas frakcijas novērtēšanu gan akūtās, gan hroniskās situācijās. [24] [25]

Pētījuma atziņas: pētījumi apliecina DU efektivitāti diafragmas disfunkcijas diagnostikā un mehāniskās ventilācijas atslēgšanās prognozēšanā:

- Ar DU metodi var efektīvi prognozēt veiksmīgu atvienošanu no mehāniskās ventilācijas, analizējot tādus parametrus kā diafragmas biezums un ekskursija. Rezultāti liecina, ka pacientiem ar normālu diafragmas funkciju ir lielākas iespējas veiksmīgi tikt atvienotam no mākslīgas ventilācijas. [24]
- Sistemātisks pārskats un meta-analīze parāda DU efektivitāti veiksmīgas atvienošanās no mehāniskās ventilācijas prognozēšanā, izceļot tādus parametrus kā diafragmas sabiezēšanas frakcija kā galvenos prognostiskus faktoros. [25]

Mehānisms: DU darbojas, izmantojot augstas frekvences skaņas viļņus, kurus uztver detektors pēc atstarošanās no diafragmas un citiem audiem, radot attēlus, kurus var analizēt reāllaikā. Galvenās metodes:

- Diafragmas biezuma mērīšana: DU ļauj izmērīt diafragmas biezumu dažādos elpošanas cikla posmos, identificējot muskuļu masas un mobilitātes izmaiņas.
- Diafragmas ekskursijas novērtēšana: DU mēra diafragmas kustību elpošanas laikā, kas ir būtisks parametrs muskuļu spēka un funkcionālās kapacitātes novērtēšanai.
- Sabiezēšanas frakcija: DU aprēķina sabiezēšanas frakciju, kas ir procentuālā diafragmas biezuma izmaiņa starp izelpu un ieelpu, norādot uz muskuļu spēku un izturību. [26]

Pēdējie pētījumi uzsver nepieciešamību mērīt gan diafragmas biezumu (DT), gan diafragmas sabiezēšanas frakciju (DTF) dažādās elpošanas cikla fāzēs. Diafragmas kontraktīla rezerve, uz ko norāda biezuma pieaugums ieelpas laikā, korelē ar veiksmīgu

atvienošanu no mākslīgās plaušu ventilācijas. Savukārt biezuma samazināšanās var norādīt uz diafragmas atrofiju vai vājumu. [27] [28]

Sistemātiskajā pārskatā uzsvērts, ka mērot tādus parametrus kā DT un DTF, sniedz nozīmīgu prognostisku novērtējumu veiksmīgai ekstubācijai. Piemēram, sabiezēšanas frakcija, kas lielāka par 25,8%, ir saistīta ar augstāku precizitāti veiksmīgas atvienošanas no MPV prognozēšanā. [25]

Cits pētījums atklāja, ka diafragmas kustība, nevis sabiezēšanas frakcija, bija labākais prognostisks parametrs neveiksmīgai ekstubācijai dažos gadījumos. [29]

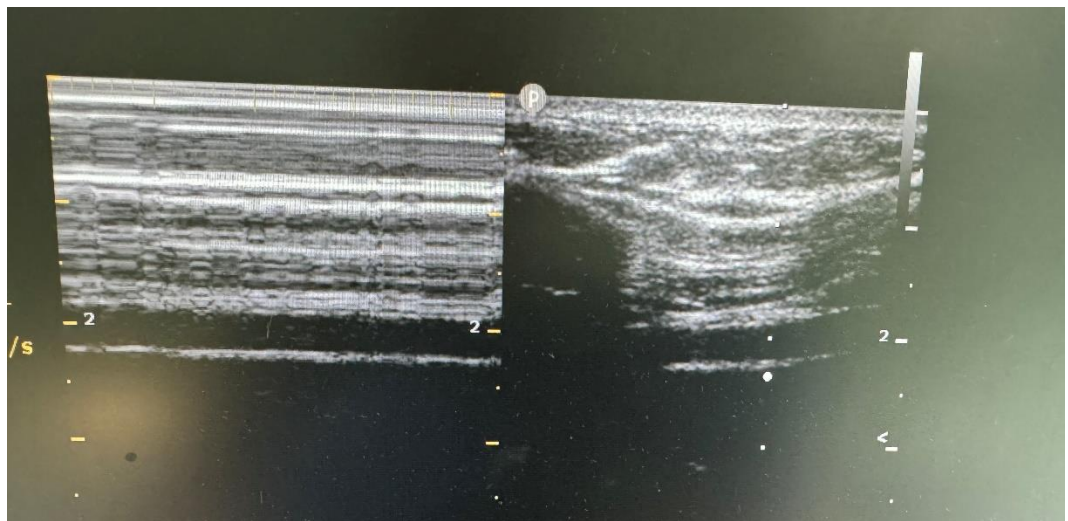
Turklāt diafragmas ultraskaņas apvienošana ar citām metodēm, piemēram, ehokardiogrāfiju, uzlabo prognozēšanas precizitāti atradināšanas iznākamam, norādot uz daudzveidīgiem neveiksmīgās atvienošanas cēloņiem. [30]

Šie pētījumi uzsver evolūciju un daudzfaktoru pieeju diafragmas ultraskaņai, liekot domāt, ka klīnicistiem būtu jāņem vērā vairāki parametri un potenciāli jāintegrē papildu diagnostikas rīki optimālai novērtēšanai. [28] [27]

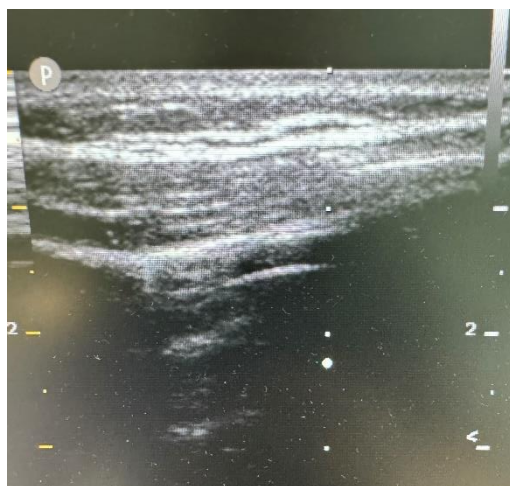
Diafragmas ultrasonogrāfijas izmeklēšanas veidi:

- Savienojuma zona (Zone of Apposition)
 - USG lineāra augstfrekvences zonde (≥ 10 MHz) tiek novietota starp 8. un 10. starpribu telpu *l.axillaris media* vai *l.axillaris anterior*, 0,5–2 cm zem *sinus costphrenicus*.
 - Identifikācija: Divas paralēlas ehogēnas līnijas – tuvākā ir *pleura parietalis*, dziļākā ir *peritoneum*. Diafragma ir mazāk ehogēna struktūra starp šīm līnijām.
 - Lai mērītu diafragmas biezumu, ultraskaņas zondi novieto gareniski paralēli ķermeņa garenvirzienam, parasti starp 8. - 10. starpribu telpu, pie *l.axillaris anterior* vai starp *l.axillaris anterior et media*. *Sinus costphrenicus* tiek identificēts kā pāreja starp plaušām un aknām (labajā pusē) vai starp plaušām un liesu (kreisajā pusē). Savienošanās zona, atrodas kaudāli no *sinus costphrenicus*.

- Lai identificētu diafragmu, subjektam tiek lūgts ieelpot, kamēr operatori izvēlas B-režīma attēlveidošanu. Kad plauša nonāk starp pārveidotāju un diafragmu, tā rada hiperehoisku spožu artefaktu ("plaušu aizkara zīme"), kas izdzēš muskuļa attēlu. Diafragma tiek identificēta kā trīsslāņu struktūra (divi ehogēni *peritoneum* un *pleura parietalis* slāņi, kas apņem mazāk ehogēnu muskuļa slāni) zem starpribu muskuļiem, kas atkal parādās, kad plaušu artefakts izzūd. Dažkārt muskuļu slānī pašā var redzēt papildu spožu slāni saistaudu un asinsvadu dēļ. Labāk ir vizualizēt labo nekā kreiso hemidiafragmu. [31]

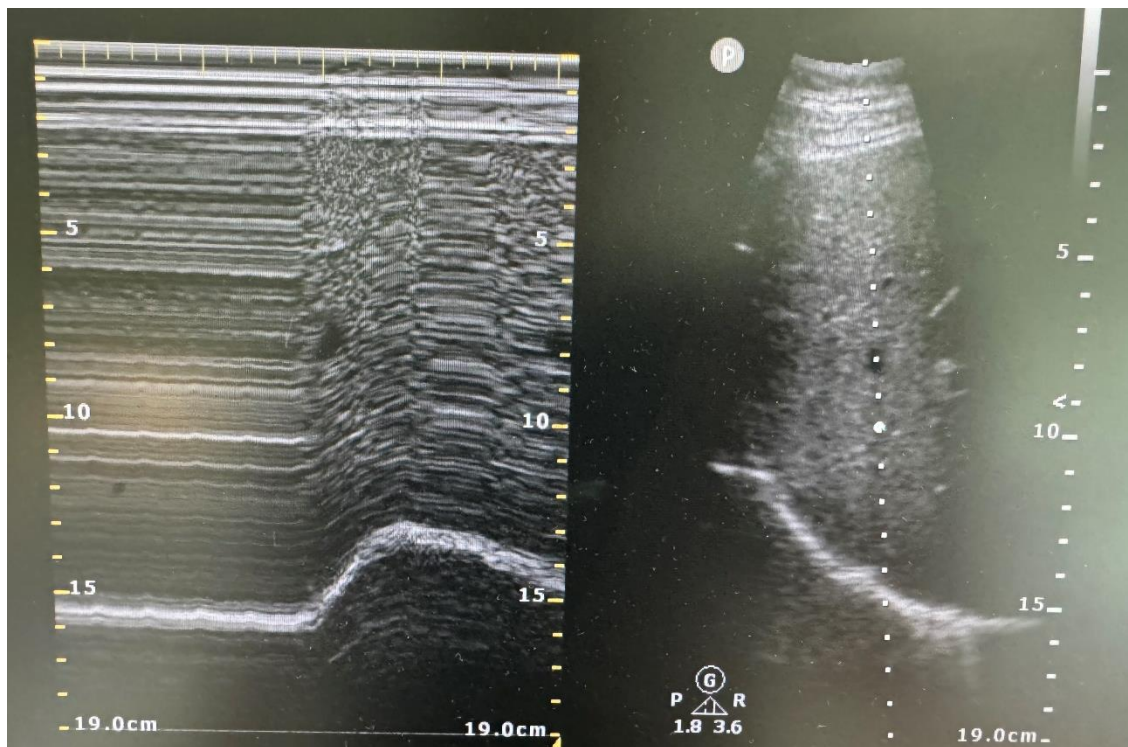


8.attēls: Diafragmas ultrasonogrāfija.



9.attēls: Diafragmas ultrasonogrāfija. "Plaušu aizkara zīme".

- Zemribu zona
 - Izmantotā zonde (pielieto gan sirds, gan vēdera zondi) tiek novietota starp *l.axillaris anterior et media*, izmantojot aknas vai liesu kā akustiskos logus.
 - Identifikācija: Diafragma tiek identificēta kā hiperehoiska līnija, kas ieelpas laikā tuvojas zondei.



10.attēls: Diafragmas ultrasonogrāfija.

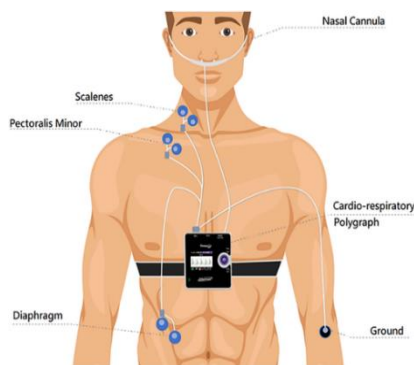
Elektromiogrāfija

Lietošanas pamatojums: EMG tiek izmantota, lai detalizēti novērtētu muskuļu un nervu darbību, identificējot anomālijas, kas varētu liecināt par muskuļu vājumu, atrofiju vai citiem bojājumiem.

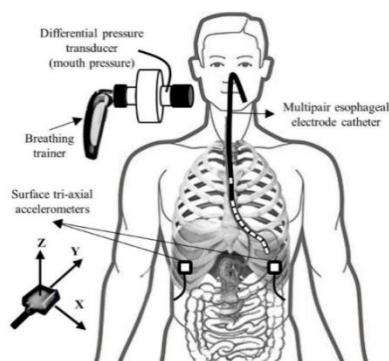
Pētījuma atziņas: pētījumi apliecina EMG efektivitāti diafragmas disfunkcijas diagnostikā, īpaši attiecībā uz nervu un muskuļu elektriskās aktivitātes izmaiņu noteikšanu.

- Latronico et al, 2023: pētījums apliecina, ka EMG var identificēt kritisko slimību izraisītas neiromiopātijas un polineuropātijas, kas bieži ir saistītas ar ilgstošu mehānisko ventilāciju. EMG spēj diferencēt neiromuskulāras slimības, identificējot izmaiņas elektriskajā aktivitātē, kas palīdz diagnosticēt specifiskus traucējumus un izstrādāt atbilstošus ārstēšanas plānus. [32]
- Santana et al, 2023: pētījums uzsver EMG nozīmi diafragmas disfunkcijas agrīnā diagnostikā. EMG var identificēt diafragmas muskuļu vājumu un nervu bojājumus pacientiem ar kritiskām slimībām, ļaujot ārstiem veikt precīzu diagnozi un pielāgot ārstēšanu, lai novērstu turpmākas komplikācijas. [33]
- Spiesshoefer et al, 2022: pētījums norāda, ka EMG ir efektīva metode, lai diagnosticētu diafragmas disfunkciju un noteiktu ventilatora izraisītās diafragmas disfunkcijas smaguma pakāpi. EMG var atklāt muskuļu šķiedru bojājumus un nervu vadīšanas traucējumus, kas ir būtiski, lai novērtētu muskuļu funkcionalitāti un plānotu atbilstošu terapiju. [34]

Mehānisms: EMG darbojas, izmantojot elektrodus, kas reģistrē elektriskos signālus, kas rodas, kad nervu šūnas stimulē respiratoros muskuļus, ļaujot novērtēt muskuļu un nervu funkciju. Mūsdienās biežāk pielietoto divas metodes – virsmas elektrodi uz ādas respiratoru muskuļu projekcijas vietās vai nazogastrāla zonde ar iebūvētiem elektrodiem, kas spēj uztvert elektrisko aktivitāti.



11.attēls: neinvazīva EMG metode



12.attēls: invazīva EMG metode ar nazogastrālo zondi

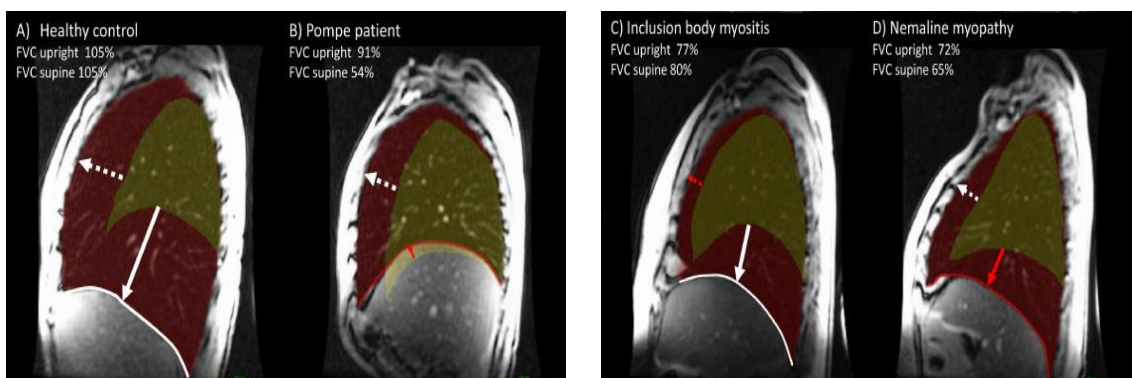
Magnētiskās rezonanses izmeklēšana

Lietošanas pamatojums: MRI nodrošina detalizētus un precīzus attēlus, kas ir būtiski strukturālo izmaiņu noteikšanai diafragmā. Tā ir neinvazīva metode, kas nerada radiācijas risku, padarot to drošu pacientiem.

Pētījuma atziņas: pētījumi apliecina MRI efektivitāti diafragmas disfunkcijas diagnostikā, īpaši attiecībā uz strukturālo izmaiņu noteikšanu.

- Cicero et al, 2020: Šis pētījums uzsver MRI lomu diafragmas morfoloģijas un funkcionālo izmaiņu vizualizēšanā. Pētījums parāda, ka MRI ir precīza metode akūtu un hronisku muskuļu struktūras izmaiņu noteikšanai, kas palīdz ārstiem diagnosticēt diafragmas disfunkciju un plānot ārstēšanu. Tas norāda arī uz MRI spēju izšķirt plaušu slimības no diafragmas vājuma pacientiem ar elpošanas mazspēju [35]
- BMC Pulmonary Medicine, 2022: Pētījums atklāja, ka MRI var precīzi noteikt muskuļu atrofiju un fibrotizāciju, kas ir būtiski, lai izprastu diafragmas vājuma cēloņus un attīstību pacientiem ar mehānisko ventilāciju. MRI attēli parāda detalizētu muskuļu struktūru, kas palīdz ārstiem izstrādāt individuālas ārstēšanas plānus [36]
- Neuromuscular Disorders Journal, 2022: Pētījums uzsver MRI lomu diafragmas atrofijas un citu morfoloģisko izmaiņu noteikšanā mehāniskās ventilācijas laikā, īpaši pacientiem ar neiromuskulārām slimībām. Tas apliecina MRI spēju precīzi noteikt strukturālās izmaiņas, kas var palīdzēt ārstiem labāk izprast un pārvaldīt diafragmas disfunkciju [37]

Mehānisms: MRI darbojas, izmantojot spēcīgus magnētiskos laukus un radioviļņus, lai radītu detalizētus ķermeņa iekšējo struktūru attēlus. Šie attēli ļauj diagnosticēt muskuļu un audu izmaiņas ar augstu precizitāti.



13.attēls: MRI izmeklējums diafragmai.

Integrētās diagnostikas pieejas

Lietošanas pamatojums: integrētās diagnostikas pieejas nodrošina visaptverošu novērtējumu, apvienojot dažādas metodes, lai precīzi noteiktu diafragmas disfunkciju. Šīs pieejas ietver ultrasonogrāfiju, elektromiogrāfiju (EMG), magnētiskās rezonanses izmeklēšana (MRI) un citus instrumentus, lai nodrošinātu detalizētu un precīzu diagnostiku. Pētījuma atziņas: pētījumi apliecina integrēto diagnostikas pieeju efektivitāti diafragmas disfunkcijas noteikšanā un ārstēšanā.

- Kim et al, 2017: Ultrasonogrāfija tiek izmantota, lai novērtētu diafragmas biezumu un ekskursiju, savukārt MRI nodrošina detalizētu muskuļu struktūras vizualizāciju, kas palīdz noteikt atrofiju un fibrotizāciju [38]
- Santana et al, 2023: Kombinēta ultrasonogrāfija un EMG var būt efektīva pieeja, lai novērtētu muskuļu un nervu elektrisko aktivitāti, kas ir būtiska diafragmas disfunkcijas diagnosticēšanai un ārstēšanai [33]
- Song et al, 2024: Integrētas sirds, plaušu un diafragmas ultrasonogrāfija tiek izmantota, lai prognozētu veiksmīgu atradināšanu no mehāniskās plaušu ventilācijas, apvienojot sirds, plaušu un diafragmas ultrasonogrāfijas datus. Pētījumi parāda, ka šī metode ir efektīva atradināšanas prognozēšanā [39]

Mehānisms: integrētās diagnostikas pieejas izmanto dažādus mehānismus, lai nodrošinātu precīzu diafragmas disfunkcijas novērtējumu.

Profilakses stratēģijas

Elpošanas muskuļu vājums intensīvās terapijas nodaļā ir bieži sastopams, kas savukārt bieži sarežģī atradināšanu no mehāniskās plaušu ventilācijas. Papildus mehāniskai ventilācijai citi riska faktori, visticamāk, var ietekmēt un izraisīt šādu disfunkciju. Par elpošanas muskuļu vājumu liek aizdomāties vizuāli konstatējot pacientam paradoksālas vēdera dobuma kustības. MIP (maksimālā ieelpas spiediena) mērīšana ir vienkāršākais veids, kā novērtēt elpošanas muskuļu funkciju, bet ne diafragmas funkciju. Ultrasonogrāfijas pielietošana ir interesanta, taču tās efektivitāte un specifiskums joprojām ir jāprecizē. Nesenie terapeitiskie sasniegumi ir daudzsološi, bet vienīgie, kas parasti tiek izmantoti, ir spontānas ieelpas mēģinājumu veicināšana fizioloģiskajās robežās un muskuļu treniņš. [40]

Preventive strategy

Prevention of atrophy: lung and diaphragm protective ventilation

Limit duration and degree of respiratory muscle inactivity: maintaining inspiratory efforts with spontaneous breathing

Optimising diaphragm effort and synchrony:

Injurious efforts: insufficient assists, high effort, high drive

Eccentric injury: expiratory dysynchrony

Longitudinal atrophy: excessive positive expiratory pressure

Disuse atrophy: excessive assist, low effort, low drive

Utilisation of proportional modes

Prevent myotoxic drugs

Phrenic nerve pacing (experimental and clinical data; not in routine)



Therapeutic strategy

Early whole-body mobilisation

Respiratory muscle endurance training

Respiratory muscle strength training

Inspiratory muscle training

Progressive threshold loading (clinical data): specific population of long-term ventilation

Restoring progressive diaphragm function (experimental and clinical data; not in routine)

Electrical muscle stimulation: with phrenic nerve pacing



Other approaches

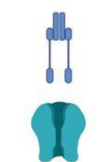
Nutrition (experimental): antioxidants

Treatment of hypophosphataemia

Pharmacological approach (experimental and clinical data; not in routine)

Anabolics: nandrolone; growth hormone

Optimisation of muscle contractility with positive inotrope: theophylline; levosimendan



14.attēls: Diafragmas atrofijas profilaktisko pasākumu apkopojums.

Optimāla mehāniskā ventilācija

Optimāla mehāniskā ventilācija ietver plaušu aizsargājošo stratēģiju izmantošanu, lai samazinātu tās kaitīgo ietekmi uz diafragmu. Galvenais mērķis ir uzturēt atbilstošu skābekļa piegādi un ventilāciju, vienlaikus novēršot ventilatoru izraisītu diafragmas disfunkciju, samazinot asinhroniju, mehānisko stresu gan plaušās, gan diafragmā.

- Plaušas aizsargājoša ventilācija: zemu elpošanas tilpumu (VT) izmantošana ir plaušu aizsardzības ventilācijas stratēģiju stūrakmens. Šī pieeja mērķēta uz alveolu pārmērīgas izplešanās mazināšanu, kas var izraisīt ventilatoru izraisītu plaušu bojājumu un VIDD. Zemi VT samazina diafragmas ciklisko iestiepšanos, kas savukārt samazina muskuļu šķiedru bojājumu un iekaisuma risku. Tas palīdz uzturēt diafragmas strukturālo integritāti un kontraktīlo funkciju. Goligher et al (2020): zemāki elpošanas tilpumi ir saistīti ar mazāku diafragmas atrofiju salīdzinājumā ar lielākiem tilpumiem. Pētījums parādīja, ka VT samazināšana palīdz saglabāt diafragmas muskuļu masu un funkciju, kas ir būtiski pacientu ilgtermiņa atveseļošanai un atvienošanai no mehāniskās ventilācijas. [41]
 - Zemu elpošanas tilpumu ventilācija: pašreizējās vadlīnijas iesaka VT 4-6 ml/kg no paredzētā ķermeņa svara. [42] [43] [44]
 - Plateau spiediena ierobežošana: Pplat jāuztur zem 30 cm H₂O, lai novērstu plaušu bojājumus. [42] [43] [44]
 - Driving pressure: (ΔP) jāuztur zem 14 cm H₂O. [43]
 - Pozitīvs izelpas beigu spiediens: PEEP līmenis jāpielāgo atbilstoši pacienta oksigenācijas un plaušu mehānikas parametriem. [42] [43]
 - Mehāniskais darbs: mehāniskā jauda apvieno vairākus faktorus, ieskaitot VT, Pplat, PEEP un elpošanas biežumu, lai kvantificētu enerģiju, kas tiek piegādāta plaušām. Mehāniskās jaudas samazināšana var palīdzēt mazināt VAPB. [43]
- Izvairīšanās no pārmērīga atbalsta režīmiem: pārmērīga atbalsta ventilācijas režīmi var izraisīt diafragmas disfunkciju. Pārāk liels mehāniskais atbalsts samazina diafragmas slodzi, kas laika gaitā noved pie muskuļu vājuma un atrofijas. Izvairoties no pārmērīga atbalsta, diafragma paliek aktīva, kas veicina muskuļu funkcionēšanu un novērš atrofiju. Režīmi, kas ļauj un atbalsta spontānas elpošanas centienus, piemēram, spiediena atbalsta ventilācija, veicina diafragmas iesaisti un uztur tās funkcionalitāti. Bureau et al (2023): izvairoties no pārmērīga atbalsta ventilācijas režīmiem, tiek saglabāta diafragmas aktivitāte. Pacienta un ventilatora sinhronizācija ir būtiska diafragmas spēka saglabāšanai un VIDD novēršanai. [40]

- Personalizētas ventilācijas stratēģijas: personalizētas ventilācijas stratēģijas ņem vērā pacienta specifiskās vajadzības un stāvokli, cenšoties optimizēt gan plaušu, gan diafragmas aizsardzību. Šī pieeja ietver nepārtrauktu monitoringu un ventilatora iestatījumu pielāgošanu, pamatojoties uz reāllaika pacientu atgriezenisko saiti. Personalizētas stratēģijas ietver uzlabotu monitoringa rīku izmantošanu, piemēram, diafragmas ultrasonogrāfiju un barības vada spiediena mērījumus. Šie rīki palīdz pielāgot ventilatora iestatījumus, lai nodrošinātu optimālu diafragmas slodzi, novēršot gan pārslodzi, gan nepietiekamu slodzi. Pētījumi uzsver individuālu aprūpes plānu nozīmi, kas pielāgojas pacienta elpošanas mehānikai un piepūlei. Ventilācijas stratēģiju pielāgošana palīdz nodrošināt līdzsvaru starp pietiekamu elpošanas atbalstu un diafragmas saglabāšanu. [45] [46]
- Adaptīvā atbalsta ventilācija: ASV ir automatizēts ventilācijas režīms, kas pielāgojas pacienta elpošanas vajadzībām. ASV nepārtraukti novērtē pacienta elpošanas parametrus un pielāgo ventilatora atbalstu atbilstoši. Šis adaptīvais mehānisms nodrošina to, ka diafragma netiek pārslogota vai nepietiekami izmantota, veicinot diafragmas līdzdalību un samazinot atrofijas risku. Pētījumi ir parādījuši, ka ASV režīms var efektīvi līdzsvarot mehāniskā atbalsta nepieciešamību ar diafragmas aktivitātes saglabāšanu. Šis režīms var samazināt VIDD biežumu, novēršot pārmērīgu mehānisko ventilāciju, vienlaikus nodrošinot pietiekamu elpošanas atbalstu. [47]

Regulāra diafragmas ultrasonogrāfija intensīvās terapijas nodaļā

Diafragmas ultrasonogrāfija ir būtisks rīks kritiski slimu pacientu aprūpē ITN. Šī neinvazīva metode ļauj reāllaikā uzraudzīt diafragmas funkciju, sniedzot svarīgu informāciju, kas var palīdzēt pieņemt klīniskos lēmumus un uzlabot pacientu iznākumus.

- Diafragmas disfunkcijas agrīna atklāšana: Ultrasonogrāfiska izmeklēšana ir efektīvs rīks diafragmas disfunkcijas agrīnai atklāšanai. DU ļauj mērīt diafragmas biezumu un sabiezēšanas frakciju, kas var identificēt disfunkciju agrīnā stadijā. Pētījumi rāda, ka diafragmas disfunkcija attīstās aptuveni 40% pacientu ar mehānisko ventilāciju, un šie pacienti ir biežāk pakļauti komplikācijām, piemēram, paaugstinātam mirstības riskam un ilgākam ventilācijas atbalsta periodam. [45] [48] [49]
- Ultrasonogrāfija ventilācijas atbalsta vadīšanā: Ultrasonogrāfija ir būtiska ventilācijas atbalsta vadīšanā, jo tā palīdz uzraudzīt diafragmas aktivitāti un pielāgot ventilācijas režīmus, lai novērstu muskuļu atrofiju. Pētījumi parādījuši, ka adaptīvā atbalsta ventilācija un spontāna elpošana var samazināt VIDD biežumu, saglabājot diafragmas biezumu un funkcionalitāti. Ultrasonogrāfiski mērījumi rāda, ka diafragmas biezums var samazināties par 7.5% kontrolētas ventilācijas laikā un palielināties par 2.3% spontānas elpošanas laikā. [50] [51] Pētījumi liecina, ka ultrasonogrāfiska uzraudzība var samazināt disfunkciju un uzlabot diafragmas funkcionalitāti, samazinot VIDD risku par aptuveni 40%. [52] [45]
- Atradināšanas no MPV prognozēšana: Ultrasonogrāfija ir efektīva metode atradināšanas no ventilācijas prognozēšanā. Pētījumi rāda, ka diafragmas sabiezēšanas frakcija, kas pārsniedz 30-36%, ir saistīta ar veiksmīgu ekstubāciju. Diafragmas ekskursija, mazāka par 10 mm, var norādīt uz neveiksmīgu atvienošanas prognozi. Ultrasonogrāfiski mērījumi ir uzticami rādītāji veiksmīgas ekstubācijas prognozēšanai. [45] [51]

Agrīna mobilizācija

Agrīna mobilizācija ietver fiziskās terapijas uzsākšanu pēc iespējas ātrāk kritiski slimiem pacientiem, lai saglabātu muskuļu funkciju, tostarp diafragmu. Šī stratēģija palīdz uzturēt muskuļu spēku un funkciju, tādējādi samazinot VIDD risku.

- Diafragmas spēka uzturēšana: agrīna pacienta mobilizācija ir būtiska diafragmas spēka uzturēšanai, jo tā stimulē muskuļu darbību un novērš atrofiju. Pētījumi rāda, ka pacientiem, kuri tiek agrīni mobilizēti, ir mazāks risks attīstīt diafragmas disfunkciju un citus ar elpošanas muskuļu vājumu saistītus sarežģījumus. Agrīna mobilizācija veicina diafragmas spēka un izturības saglabāšanu, uzlabojot vispārējo muskuļu veselību. [53]
- VIDD riska samazināšana: agrīna mobilizācija ir efektīva stratēģija ventilatora izraisītas diafragmas disfunkcijas riska samazināšanai. Pētījumi norāda, ka pacienta aktīva piedalīšanās elpošanas vingrinājumos un mobilizācijas programmās var ievērojami samazināt VIDD biežumu. Agrīna mobilizācija palīdz uzturēt elpošanas muskuļu aktivitāti un novērst muskuļu vājumu, tādējādi samazinot ar ventilāciju saistītu komplikāciju risku. [54]
- Izturības un spēka treniņu kombinācija: kombinējot izturības un spēka treniņus ar agrīnu mobilizāciju, ir iespējams uzlabot pacienta muskuļu spēku un izturību. Pētījumi rāda, ka sistemātiska pieeja, kas ietver gan spēka, gan izturības vingrinājumus, veicina muskuļu spēka atjaunošanu un novērš atrofiju. Šāda pieeja palīdz uzturēt diafragmas un citu elpošanas muskuļu veselību, uzlabojot pacientu elpošanas funkciju un vispārējo atveseļošanos. [53]
- Īstenošana klīniskajā praksē: agrīna mobilizācijas stratēģija jāīsteno kā standarta prakse klīniskajā vidē, lai uzlabotu pacientu iznākumus. Pētījumi liecina, ka agrīna mobilizācija var ievērojami samazināt mehāniskās ventilācijas ilgumu un uzlabot pacientu atveseļošanos. Ieteicams veikt elpošanas vingrinājumus, agrīnu fizioterapiju un regulāras mobilizācijas sesijas, lai uzturētu muskuļu spēku un samazinātu komplikāciju risku. [54]

Farmakoloģiskās intervences

Antioksidanti

Antioksidanti neitralizē reaktīvās skābekļa sugas (ROS), kas izraisa oksidatīvo stresu, muskuļu bojājumus un atrofiju mehāniskās ventilācijas laikā. Oksidatīvais stress aktivizē proteolītiskos ceļus, piemēram, ubikvitīna-proteasomu un kalpīnu sistēmas, kas noārda muskuļu proteīnus.

- N-acetilcisteīns (NAC): antioksidants, kas tiek izmantots, lai mazinātu oksidatīvo stresu un aizsargātu pret šūnu bojājumiem. Pētījumi liecina, ka NAC (150mg/kg i/v) palielina glutaciona līmeni, kas ir būtisks antioksidants šūnu aizsardzībai. NAC lietošana ir saistīta ar uzlabotu muskuļu funkciju un izturību, īpaši mehāniskās ventilācijas laikā, kas palīdz novērst diafragmas atrofiju un uzlabo pacientu atveseļošanos. NAC uzlabo arī enzīmu antioksidantu aizsardzību un kopējo antioksidantu kapacitāti organismā. [55]
- Askorbīnskābe (Vitamīns C - AsA): klīniskie pētījumi ar C vitamīnu ir parādījuši pozitīvus rezultātus dažādos kritiskos stāvokļos, piemēram, sepsē. Meta-analīze liecina, ka C vitamīna lietošana sepses ārstēšanā var uzlabot pacientu izdzīvošanu un saīsināt vasopresoru lietošanas ilgumu, kas norāda uz tā potenciālu arī citos oksidatīvā stresa izraisītos stāvokļos, piemēram, VIDD. [56] Ilgtermiņa AsA (askorbīnskābes) trūkums ir saistīts ar muskuļu masas samazināšanās, ko var novērst, atjaunojot AsA līmeni. [57]

Proteāžu inhibitori

Proteāžu inhibitori bloķē enzīmus, kas noārda muskuļu proteīnus, tādējādi novēršot muskuļu atrofiju un vājumu. Mehāniskās ventilācijas laikā proteāžu aktivitāte, īpaši no kalpīniem un kaspāzes-3, tiek palielināta, izraisot muskuļu proteīnu noārdīšanos.

- Leupeptīns: kalpīnu inhibitors, kas ir pierādījis spēju mazināt mehāniskās ventilācijas izraisītu diafragmas atrofiju dzīvnieku modeļos. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka leupeptīns efektīvi samazina muskuļu šķiedru atrofiju un aizsargā muskuļu proteīnus no oksidatīvā stresa izraisītām bojājumiem. Pētījumā, kurā tika lietots kalpeptīns, tika konstatēts, ka tas ievērojami samazināja diafragmas muskuļu šķiedru zudumu un uzlaboja muskuļu funkciju salīdzinājumā ar kontrolgrupu, kas saņēma mehānisko ventilāciju bez inhibitora. Kalpīnu inhibīcija ar Leupeptīnu ir balstīta uz zinātniskiem pierādījumiem, ka kalpīnu aktivācija ir tieši saistīta ar proteīnu noārdīšanas procesiem, kas veicina muskuļu atrofiju. Kalpīnu inhibitori darbojas, bloķējot kalpīnu proteolītisko aktivitāti, tādējādi aizsargājot muskuļu struktūras un

mazinot oksidatīvā stresa ietekmi. Turklāt leupeptīns ir pierādījis spēju mazināt proteīnu oksidāciju un lipīdu peroksidāciju, kas ir saistīta ar mehāniskās ventilācijas izraisītu oksidatīvo stresu. [58]

- Bortezomib: pirmais proteasomu inhibitors, kas apstiprināts lietošanai cilvēkiem un tiek izmantots multiplas mielomas ārstēšanai. Bortezomibs ir monomēra boronskābe, kas mijiedarbojas ar treonīna atlikumu, kas atrodas uz β -subvienībās un nodrošina 26S proteasomas himotripsīnam līdzīgu proteolītisko aktivitāti. Peptīdu boronskābes, piemēram, bortezomibs, ir ļoti specifiskas un līdz pat 100 reizēm spēcīgākas nekā to peptīdu aldehīdu analogi. Kopā ar relatīvi vieglo toksicitāti, tas padara bortezomibu par labāko zāļu kandidātu, lai pētītu proteasomu saistību ar muskuļu vājumu in vivo. Pašreizējie dati rāda, ka bortezomiba ārstēšana (intravenozi) žurkām ar sirds mazspēju samazina proteasomu aktivitāti diafragmas muskulī. Lai gan tika novērota tendence uz samazinātu proteasomu saturu bortezomiba ārstētajiem dzīvniekiem, grupu starpā atšķirības nerasniedza statistisku ticamību. Tas norāda, ka bortezomibs galvenokārt inhibē proteolītisko aktivitāti katrā proteasomā. [59]

Uztura atbalsts

Pietiekama uztura nodrošināšana kritiski slimiem pacientiem ir vitāli svarīga muskuļu masas uzturēšanai. Pareizs uzturs palīdz novērst muskuļu atrofiju un nodrošina muskuļu masas un funkcijas saglabāšanu ilgstošas mehāniskās ventilācijas laikā.

- Agrīna uztura atbalsta nozīme: agrīnas barošanas uzsākšana nodrošina nepieciešamas izejvielas muskuļu proteīnu sintēzei, novēršot katabolismu un veicinot muskuļšķiedru remontu un uzturēšanu. Atbilstoša uzturvielu uzņemšana nodrošina, ka organismam ir pietiekami daudz enerģijas un substrāta muskuļu masas uzturēšanai. Enterālā uztura uzsākšana agrīnajā posmā kritiski slimiem pacientiem korelē ar labākiem klīniskajiem iznākumiem salīdzinājumā ar parenterālo uzturu. Pētījumā par enterāla un parenterāla uztura salīdzinājumu tika konstatēts, ka enterāla uztura grupā pacienti sasniedza kaloriju mērķus ātrāk un uzrādīja mazāku sepses un ventilatora izraisītās pneimonijas gadījumu skaitu. [60]
- Uztura uzņemšanas optimizācija: nodrošina to, ka kritiski slimi pacienti saņem līdzsvarotu un pietiekamu uzturvielu daudzumu, pielāgotas viņu specifiskajām vajadzībām. Pielāgoti uztura plāni ņem vērā tādus faktorus kā enerģijas patēriņš, uzturvielu absorbcijas spējas un specifiskas deficīts. Šī personalizēta pieeja palīdz nodrošināt pareizo kaloriju, olbaltumvielu, tauku un mikroelementu daudzumu, lai atbalstītu vispārējo veselību un muskuļu uzturēšanu. Tiek uzsvērts individuāla uztura plāna nozīmība, kas atbilst katra pacienta vielmaiņas prasībām un veselības stāvoklim [61]
- Ietekme uz atveseļošanos un atradināšanu no mākslīgas plaušu ventilācijas: Pietiekams uztura atbalsts pozitīvi ietekmē atveseļošanās ātrumu un veicina atradināšanu no mehāniskās ventilācijas. Uztura atbalsts uzlabo organisma spēju dziedēt un atveseļoties no kritiskām slimībām. Labi barotiem pacientiem ir labāks muskuļu spēks un funkcija, kas padara atradināšanas procesu vienmērīgāku un samazina komplikāciju risku, kas saistītas ar ilgstošu mehānisko ventilāciju. Optimāls uzturs ir saistīts ar labākiem kopējiem atveseļošanās rezultātiem, īsākiem ITN uzturēšanās laikiem un labākiem atradināšanas panākumiem no mehāniskās ventilācijas. [61]

Materiāli un metodes

Populācija: VSIA “Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīca” 40. Intensīvas terapijas un reanimācijas nodaļas pacienti. Pētījumā tika iekļauti 47 pacienti.

Ieslēgšanas kritēriji: vecuma grupa 18. - 80.g., kuru vispārējs stāvoklis atbilst intensīvas terapijas kritērijiem ar mākslīgas plaušu ventilācijas nepieciešamību, provizoriski >24st.

Izslēgšanas kritēriji: esošās slimības, kas varētu tieši ietekmēt iegūstamos rezultātus - miastēnija, zināma diafragmas slimība (piem. kupola relaksācija), zināms *n.phrenicus* bojājums; vecums virs 80 gadiem.

Pētījuma dizains: prospektīvs kvantitatīvs novērošanas pētījums.

Pētījumā izmantotas statistiskās metodes: aprakstošās statistikas normāla sadalījuma pārbaudes, parametriskie un neparametriskie testi – Shapiro-Wilk; ANOVA; Pearson; Spearman testi.

Metodes apraksts: pacientam iestājoties ITN, kas atbilst pētījumā ieslēgšanas kritērijiem, tiek uzsākta datu ievākšana, to ierakstot datu reģistrēšanas protokolā.

Pacienta iniciāļi:					APACHE II rezultāts:									
Hroniskās slimības	Vecums	Kermeņa temperatūra	Vidējais arteriālais spiediens	pH	Sirdsdarbības frekvence	Elpošanas frekvence	Na	K	Kreatinīns	Akūtas nieru mazspēja	Hematokrīts	Leikocītu skaits	Glazgovas komas skala	FiO2
Diafragmas mērīšanas lokalizācija			ribstarpa		M.biceps brachii mērīšanas lokalizācija			Proksimāla / vidēja / distāla		trešdaļa		Augums		

Nr	Datums	Diafragmas biezums ieelpā	Diafragmas biezums izelpā	M. biceps brachii biezums	Režims	PS	FiO ₂	PEEP	MVe	RR	Barošana			
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														

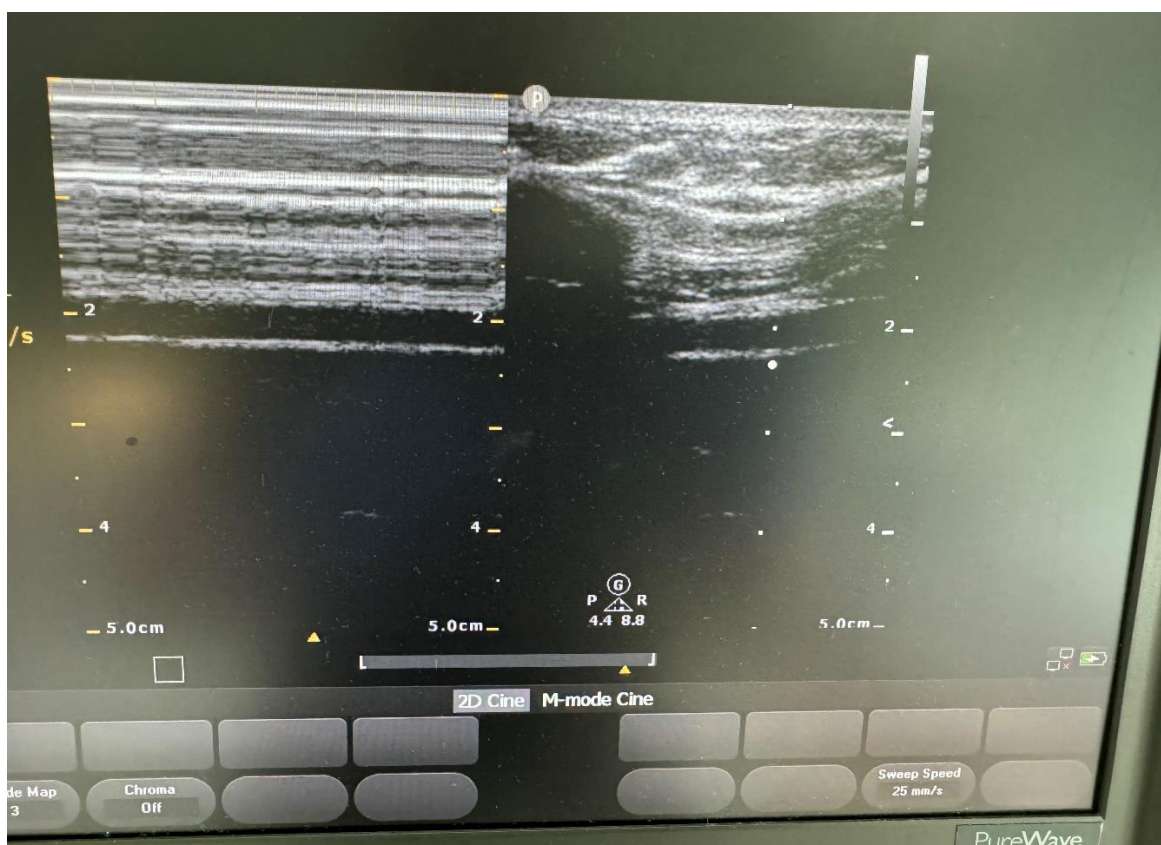
15.attēls: Datu reģistrēšanas protokols

Veicot šo pētījumu tiek stingri ievērota sensitīvo datu aizsardzības principi, saskaņā ar VSIA “Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas” iekšējiem normatīviem aktiem. Pieeja datiem ir pētījuma veicējam un pētnieciska darba vadītājām. Pētījums atbilst ētiskiem aspektiem, ko apstiprina RSU Pētījumu ētikas komitejas lēmums (skat. pielikumā - 2-PĒK-4/267/2024).

APACHE II: Pētījuma ietvaros pacientu vispārēja stāvokļa smagumu iestājosies ITN, tiek novērtēta ar APACHE II skalu. Šī skala kalpo kā agrīns nāves riska indikators un mudina ārstus optimizēt ārstēšanas plānu, padarot to par noderīgu rīku ITN pacientu mirstības klīniskajai prognozēšanai. Pacienti, kuri ir pareizi šķiroti, var saņemt intensīvu ārstēšanu, ar nolūku samazināt viņu mirstības rādītājus atbilstoši pieejamiem resursiem. [62] Viena no izvirzītām hipotēzēm: pacienta vispārējais stāvokļa smagums būtiski ietekmē diafragmas atrofijas attīstības risku. Tāpēc pacientam tiek aprēķināts APACHE II punktu skaits, kas norāda uz mortalitāti, t.s. vispārēja stāvokļa smagumu. Šīs skalas novērtēšanai tika izmantota MDCalc© programma.

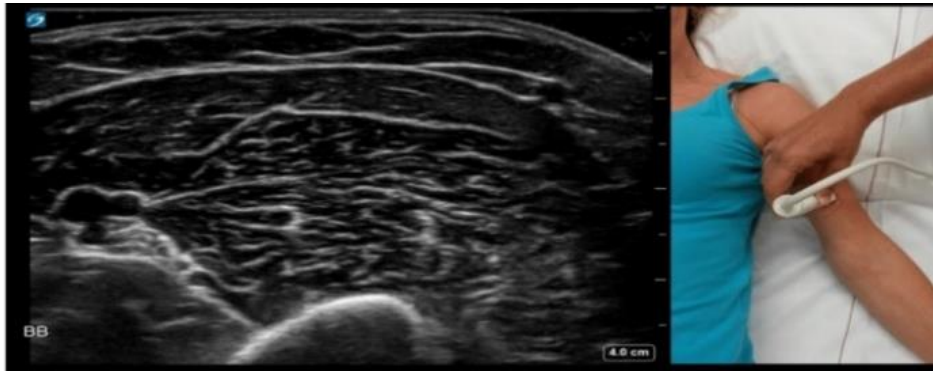
Pēc vispārēja stāvokļa smaguma izvērtēšanas tiek veikta diafragmas muskuļa un *m.biceps brachii* mērījumi, kuri tiek ierakstīti protokolā. Diafragmas muskuļu atrofija notiek 18 stundas pēc kontrolētas mākslīgās ventilācijas uzsākšanas un ir uzskatīta par iemeslu aizkavētai atvienošanai no MPV. Savukārt, tāda pati līmeņa atrofija notiek ekstremitāšu muskuļos pēc 96 stundām kontrolētas mākslīgās ventilācijas. [63] Ņemot vērā literatūras datus, muskuļu mērījumi tiek veikti 12 stundu laikā no iestāšanās intensīvas terapijas nodaļā un tiek atkārtoti vienreiz diennaktī pacienta ārstēšanas periodā ITN līdz 15.dienai, vai līdz ekstubācijai, vai līdz pārvešanai uz citu nodaļu, vai līdz letālam iznākamam. Ja MPV laikā pacientam tiek veikta traheostomija mērījumi tiek turpināti. Ja pēc ekstubācijas pacientam notiek reintubācija, šim pacientam mērījumi netiek turpināti.

Diafragmas muskuļa izvērtēšana: diafragmas muskuļa biezums tiek mērīts labajā pusē, izmantojot ultrasonogrāfiska lineāru zondi. Izmeklējuma laikā pacienta pozīcija ir guļus uz muguras, 45° leņķī. Pacientam turpinās MPV uzstādītā režīmā, kura parametri tiek ierakstīti protokolā. Diafragmas biezums tiek mērīts, izmantojot B-režīmu, kas novietots ap diafragmas pozīcijas zonu tuvu *angulus costophrenicus* starp *linea axillaris anterior et media*. Diafragmas biezuma izrēķināšanai tiek izmantota USG aparātā pieejamā funkcija attāluma mērīšanai. Pēc mērījuma veikšanas – mērījuma vieta tiek reģistrēta protokolā un tiek izmantota visa pētījuma garumā konkrētam pacientam.



16.attēls: Diafragmas USG

M.biceps brachii izvērtēšana: ņemot vērā, ka pacientam ārstējoties Intensīvas terapijas nodaļā ir iespējama vispārēja muskuļu atrofija (riskā faktori: adinamija, malnutrīcija, sepse, išēmija un t.t.), šī pētījuma ietvaros tiek mērīts arī *m.biceps brachii dx* šķērsriezuma biezums, kura izmaiņas liecinātu par vispārēju muskuļu atrofiju. Tādā veidā tiek pētīta tieši ventilācijas ietekme uz diafragmas muskuļa biezumu. *M.biceps brachii dx* biezums tiek mērīts, izmantojot lineāru zondi B-režīmā. Zonde novietota šī muskuļa proksimālā vai vidus vai distālā daļā, kura tiek atzīmēta datu reģistrēšanas protokolā un tiek izmantota visa pētījuma garumā konkrētam pacientam.



17.attēls: *m.biceps brachii* USG

Ventilācijas parametri, barošana, sedācija, miorelaksācija: pēc mērījumu veikšanas datu reģistrācijas protokolā tiek izrakstīti ventilācijas parametri (režīms; TV; PS; FiO₂; PEEP; MVe; RR); barošanas maisījuma nosaukums, ievades ātrums un daudzums; sedācijas/miorelaksācijas pielietošana.

Datu sagatavošana analīzei: tiek veikta diafragmas muskuļa sabiezēšanas frakcijas (DTF) izrēķināšana pēc formulas, kas bija izmantota arī citā pētījumā ((biezums ieelpas beigās - biežums izelpas beigās)/ biežums izelpas beigās))*100 [64]:

$$DTF, \% = ((W_i - W_e)/W_e) * 100$$

, kur W_i ir muskuļa biežums ieelpā (mm); W_e ir muskuļa biežums izelpā (mm); DTF ir diafragmas muskuļa sabiezēšanas frakcija, %.

M.biceps brachii biežuma novērtēšanai dinamikā, tika rēķināta muskuļa biežuma izmaiņas procentuāli attiecībā pret sākotnējo muskuļa biežumu, izmantojot formulu:

$$\Delta\% = \left(\frac{W_n}{W_1}\right) * 100$$

, kur Δ% ir muskuļa biežuma dinamika attiecībā pret sākotnējo biežumu, %; W₁ ir sākotnējais biežums (mm); W_n ir biežums konkrētajā dienā (mm).

Pēc pacienta dinamikas izvērtēšanas beigām - ārstēšanas periods ITN līdz 15.dienai, vai līdz ekstubācijai, vai līdz pārvešanai uz citu nodaļu, vai līdz letālam iznākumam – iegūtie dati tiek ievadīti Microsoft Excel® tabulā. Rezultātu statistiskai analīzei tika izmantota Datatab® un IBM SPSS® elektroniskā platforma.

Tehniskais aprīkojums:

Nodaļā pieejamais ultrasonogrāfijas aparāts – PHILIPS CX 50 ar lineāro zondi.

Mākslīgas ventilācijas aparāti: Maquet Getinge Servo-Air (nodaļas aprīkojums).



18.attēls: USG aparāts - PHILIPS CX 50; lineāra zonde; mākslīgas plaušu ventilācijas aparāts

Rezultātu analīze

Pētījumā piedalījās 47 pacienti (31 vīrietis, 16 sievietes). Dienu skaits, kas pavadīts intensīvas terapijas nodaļā ar MPV atbalstu variē no 3 līdz 15 dienām. Vidējs MPV dienu skaits ir 12,2 dienas. Vidēja diafragmas sabiezēšanas frakcija uzsākot MPV 43,5% sievietēm, 48,2% vīriešiem.

Darba uzdevumi:

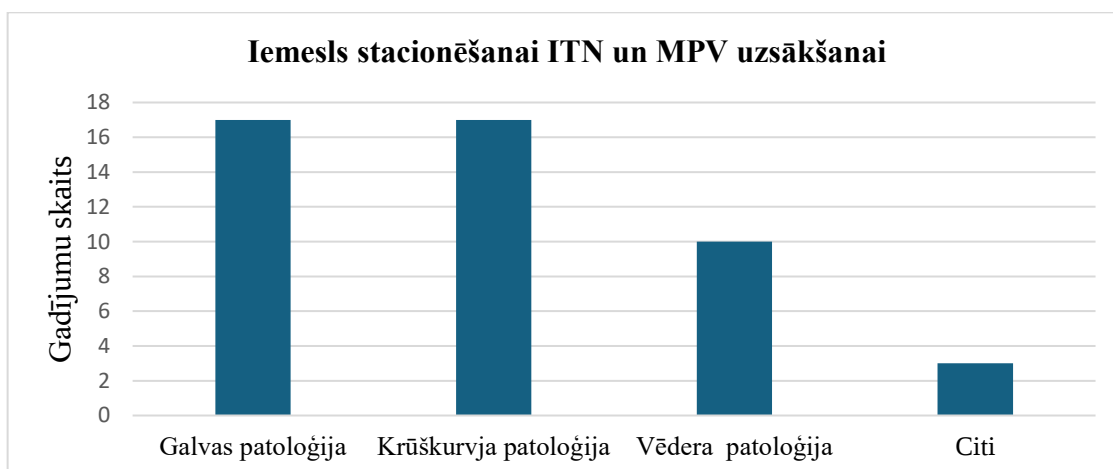
1. Izvērtēt MPV parametru ietekmi uz diafragmas atrofijas attīstību intensīvas terapijas pacientiem ar MPV.
2. Izvērtēt pacientu vispārēja stāvokļa smaguma, barojuma, vecuma ietekmi uz diafragmas atrofijas attīstību intensīvas terapijas pacientiem ar MPV.
3. Izpētīt diafragmas atrofijas attīstības mehānismus, aktuālas profilakses stratēģijas.

MPV parametru ietekme uz diafragmas atrofijas attīstību ITN pacientiem ar MPV.

MPV un stacionēšanas ITN iemeslu saistība ar diafragmas atrofijas attīstību.

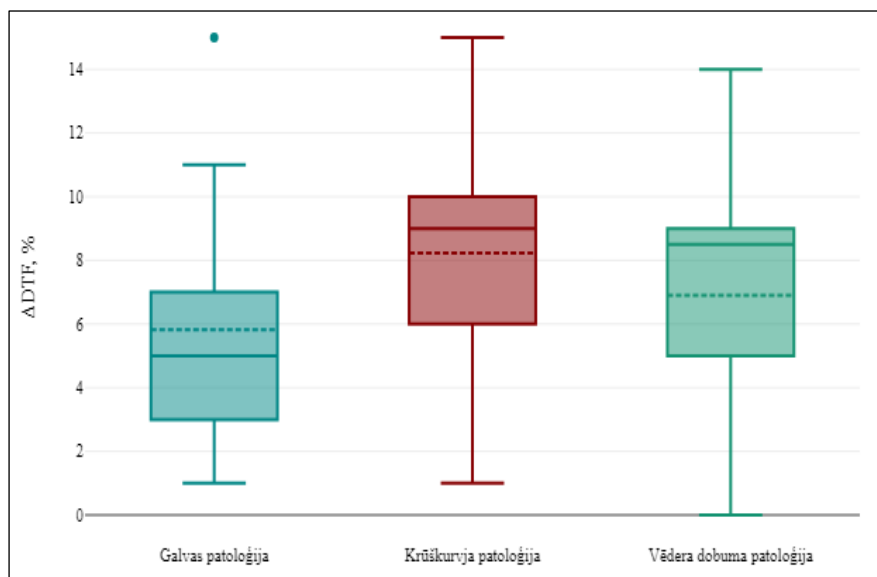
Iemesli stacionēšanai ITN un MPV uzsākšanai iestāšanās brīdī tika sadalīti četrās grupās:

- Galvas patoloģija – intracerebrāla hemorāģija, subdurāla hemorāģija, epistatuss, cerebrāls infarkts, meningīts, sepse;
- Krūškurvja patoloģija – pneimonija, sirds mazspējas dekompensācija, onkoloģiskie process krūškurvī, plaušu abscess, flegmona, sepse, sarežģījumi pēc ķirurģiskās operācijas;
- Vēdera dobuma patoloģija – kuņģa čūlas perforācija, toksisks hepatīts, peritonīts, pankreatīts, sepse, aknu mazspējas dekompensācija, sarežģījumi pēc ķirurģiskās operācijas;
- Citi – osteomielīts, metabolie traucējumi, ketoacidoze.



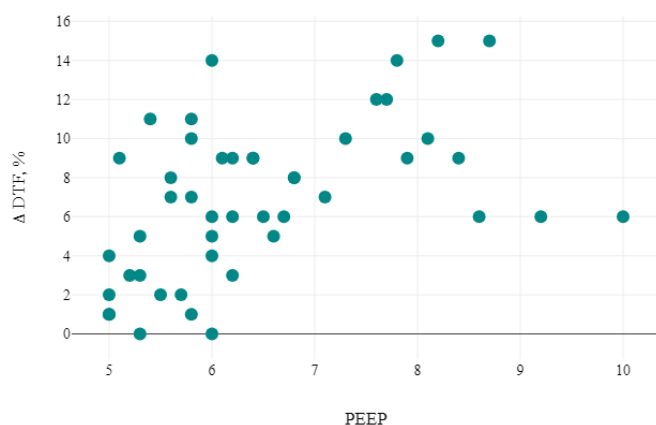
19.attēls: Gadījumu skaits katram stacionēšanas ITN un MPV uzsākšanas iemeslam.

Nemot vērā, ka datu kopums ir relatīvi neliels, normāla sadalījuma pārbaude tiek veikta ar Shapiro-Wilk testu: galvas patoloģija $p=0,12$; krūškurvja patoloģija $p=0,28$; vēdera patoloģija $p=0,304$. Iegūtie dati atbilst normālam sadalījumam, tāpēc tika izmantots ANOVA tests, kas parāda, ka starp visām trijām grupām nav statistiski ticamas kategorisko rādītāju atšķirības, $F=1,8$, $p = 0.182$. Vērtējot katras grupas izlases lieluma ietekmi uz testa rezultātiem, tiek pierādīta vidēja izlases izmēra (pacientu skaita) ietekme uz rezultātiem, jo f^2 ir 0.1. Var secināt, ka diafragmas atrofija nav atkarīga no MPV nepieciešamības iemesla.



20.attēls: Diafragmas sabiezēšanas frakcijas izmaiņas atkarībā no stacionēšanas ITN un MPV uzsākšanas iemesla.

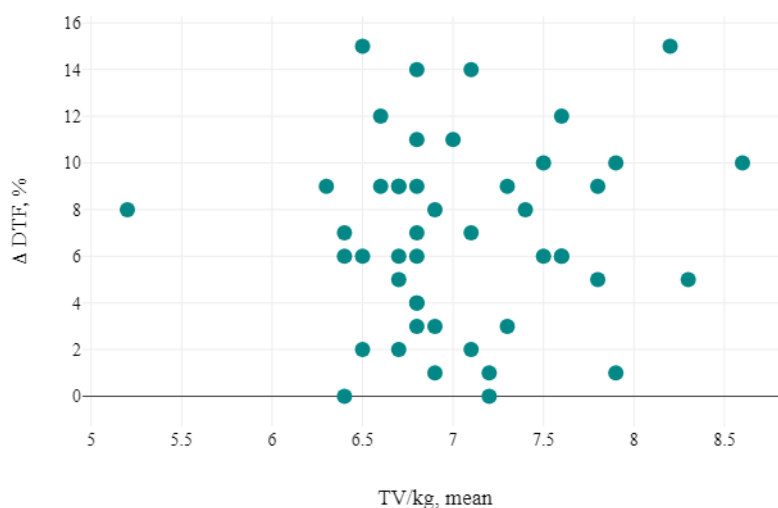
PEEP lieluma ietekme uz diafragmas atrofijas attīstību. “PEEP” datu grupa neatbilst normālam sadalījumam (Shapiro-Wilk, $p=0,001$), tāpēc tika izmantots Spearman korelācijas tests, kas parādīja, ka starp PEEP un ΔDTF , % pastāv augsta, pozitīva korelācija, kas ir statistiski ticama, $r(45) = 0.5$, $p < 0.001$. Var secināt, ka starp PEEP līmeni un diafragmas atrofiju ir statistiski ticama saistība, un novērota augsta, pozitīva korelācija. Tādējādi var apgalvot, ka PEEP līmenis būtiski ietekmē diafragmas atrofijas attīstību.



21.attēls: Diafragmas sabiezēšanas frakcijas dinamika attiecībā pret PEEP.

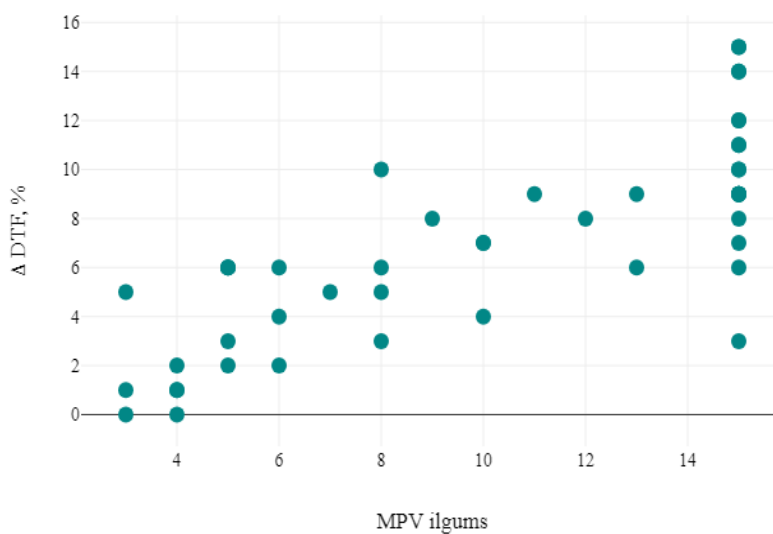
Ventilācijas tilpuma ietekme uz diafragmas atrofijas attīstību. Veikta vidēja elpošanas tilpuma (TV) analīze visa pētījuma garumā, kas ir pārreķināts uz prognozējamo svaru (PBW), izmantojot pacienta augumu - TV/kg, mean. Aprakstošas statistikas rādītāji: vidējs TV/kg lielums ir 7; standarta deviācija 0,6; minimums 5,2; maksimums 8,6.

“TV/kg, mean” datu grupa neatbilst normālam sadalījumam (Shapiro-Wilk, $p=.036$), tāpēc tika izmantots Spearman korelācijas tests, lai pārbaudītu hipotēzi. Spearman korelācijas testa rezultāti parādīja, ka starp TV/kg, mean un Δ DTF, % pastāv ļoti maza, pozitīva korelācija, taču nav statistiski ticama, $r(45) = 0$, $p = 0.766$. Var secināt, ka starp ventilācijas tilpuma palielināšanās un diafragmas atrofiju nav statistiski ticamas saistības, un novērotā korelācija ir vāja. Tādējādi nevar apgalvot, ka ventilācijas tilpuma palielināšanās būtiski ietekmē diafragmas atrofijas attīstību.



22.attēls: Diafragmas sabiezēšanas frakcijas dinamika attiecībā pret ventilācijas apjomu.

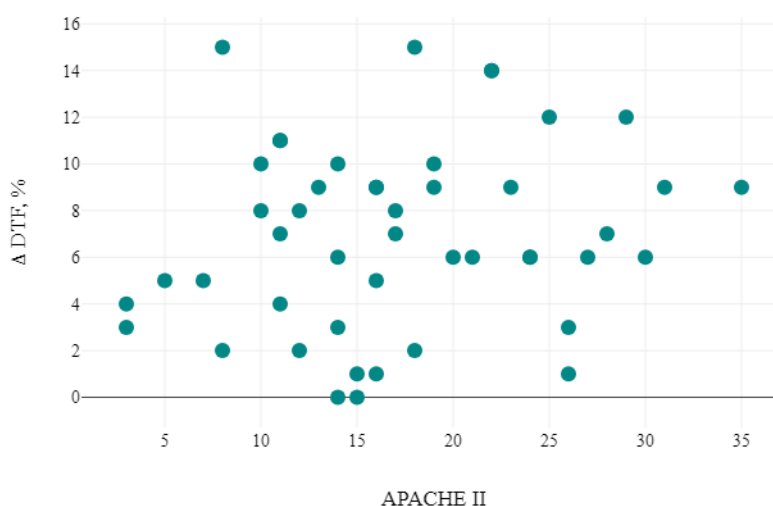
MPV ilguma ietekme uz diafragmas atrofijas attīstību. “MPV ilgums” datu grupa neatbilst normālam sadalījumam (Shapiro-Wilk, $p<.001$), tāpēc tika izmantots Spearman korelācijas tests, kas parādīja, ka starp MPV ilgumu un Δ DTF, % pastāv augsta, pozitīva korelācija, kas ir statistiski ticama, $r(45) = 0,8$, $p < 0.001$. Var secināt, ka starp MPV ilgumu un diafragmas atrofiju ir statistiski ticama saistība, un novērota augsta, pozitīva korelācija. Tādējādi var apgalvot, ka MPV ilgums būtiski ietekmē diafragmas atrofijas risku.



23.attēls: Diafragmas sabiezēšanas frakcijas dinamika attiecībā pret MPV ilgumu.

Pacienta vispārējais stāvokļa smaguma ietekme uz diafragmas atrofijas attīstību.

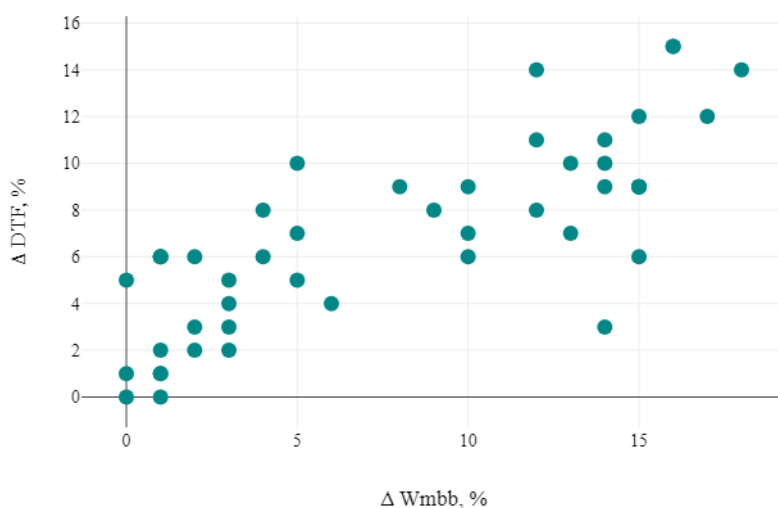
“APACHE II” datu grupa atbilst normālam sadalījumam (Shapiro-Wilk, $p=0,69$), abu grupu dati ir lineāri, ir kvantitatīvi, tāpēc tika izmantots Pearson korelācijas tests, lai pārbaudītu hipotēzi. Pearson korelācijas testa rezultāti parādīja, ka starp APACHE II un Δ DTF, % pastāv ļoti maza, pozitīva korelācija, taču nav statistiski ticama, $r(45) = 0.2$, $p = 0.224$. Var secināt, ka starp vispārēja stāvokļa smagumu iestāšanās brīdī un diafragmas atrofiju nav statistiski ticamas saistības, un novērotā korelācija ir vāja. Tādējādi nevar apgalvot, ka vispārējais stāvokļa smagums iestājoties būtiski ietekmē diafragmas atrofijas attīstību.



24.attēls: Diafragmas sabiezēšanas frakcijas dinamika attiecībā pret APACHE II.

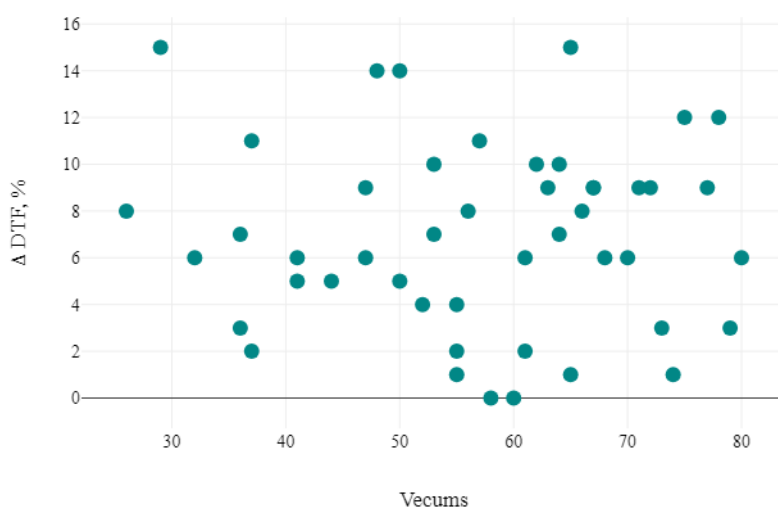
Malnutrīcijas ietekme uz diafragmas atrofijas attīstību. Par malnutrīcijas rādītāju tika pieņemts *m.biceps brachii* garengriezuma mērījums un tā izmaiņas dinamikā, jo ir zināms, ka pie nepietiekama barojuma samazinās *m.biceps brachii* izmērs. Izejošais (stacionēšanas dienas laikā iegūtais) *m.biceps brachii* mērījums tika pieņemts par 100% un sekojoši tika vērtētas *m.biceps brachii* izmēra izmaiņas attiecībā pret sākotnējo rādītāju. Pēc datu iegūšanas tika aprēķināta ΔW_{mbb} , %, kas ir starpība starp pirmās un pēdējās dienas mērījumu, reizināts ar 100. Tālāk tiek vērtēta korelācija starp ΔW_{mbb} , %, un ΔDTF , %.

“ ΔW_{mbb} , %” datu grupa neatbilst normālam sadalījumam (Shapiro-Wilk, $p < 0,001$), tāpēc tika izmantots Spearman korelācijas tests, kas parādīja, ka starp ΔW_{mbb} , % un ΔDTF , % pastāv augsta, pozitīva korelācija, kas ir statistiski ticama, $r(45) = 0,8$, $p < 0.001$. Var secināt, ka starp *m.biceps brachii* izmēra izmaiņām un diafragmas atrofiju ir statistiski ticama saistība, un novērota augsta, pozitīva korelācija. Tādējādi var apgalvot, ka *m.biceps brachii* izmēra mazināšanās pozitīvi korelē ar diafragmas atrofiju.



25.attēls: Diafragmas sabiezēšanas frakcijas dinamika attiecībā pret *m.biceps brachii* dinamiku.

Vecuma ietekme uz diafragmas atrofijas attīstību. “Vecuma” datu grupa atbilst normālam sadalījumam (Shapiro-Wilk, $p=0,25$), abu grupu dati ir lineāri, ir kvantitatīvi, tāpēc tika izmantots Pearson korelācijas tests, lai pārbaudītu hipotēzi. Pearson korelācijas testa rezultāti parādīja, ka starp Vecumu un Δ DTF, % pastāv ļoti neliela, negatīva korelācija, taču nav statistiski ticama statistiski ticama, $r(45) = 0$, $p = 0.843$. Var secināt, ka starp vecumu un diafragmas atrofiju nav statistiski nozīmīgas saistības, un jebkura novērotā korelācija ir tik neliela, ka tā varētu būt nejauša. Tādējādi nevar apgalvot, ka vecums būtiski ietekmē diafragmas atrofijas attīstību.



26.attēls: Diafragmas sabiezēšanas frakcijas dinamika attiecībā pret vecumu.

Diskusija

Pētījumā tika pārbaudīta hipotēze: diafragmas atrofijas riska faktori pacientiem ar mākslīgu plaušu ventilāciju ir saistīti ar respiratorā atbalsta parametriem, MPV ilgumu un pacientu vispārēja stāvokļa smagumu, barojumu un vecumu.

Pētījuma secinājumi sniedz vērtīgu ieskatu dažādu faktoru ietekmē uz diafragmas atrofiju. Pacientiem, stājoties intensīvas terapijas nodaļā, diagnozes un indikācijas ir ļoti atšķirīgas, atšķiras arī viņu vispārēja stāvokļa smagums. Neiroloģiskās patoloģijas, metabolie traucējumi, dobo orgānu perforācija biežāk nav tieši saistīti ar diafragmas muskuli, taču pacientiem ar tādām patoloģijām diafragmas atrofija attīstās arī. Pēc literatūras datiem biežāk par galveniem riska faktoriem ir uzskatīta MPV, malnutrīcija, sedācija, adinamija. [10] Vispārēja stāvokļa smagums tika vērtēts izmantojot APACHE II skalu iestāšanās brīdī. Sekojoši tika pārbaudīts, vai diafragmas atrofijas risks ir atkarīgs no MPV nepieciešamības iemesla, un vai pacienta vispārējais stāvokļa smagums būtiski ietekmē diafragmas atrofijas attīstības risku. Pacienti tika sadalīti grupās pēc anatomiskā reģiona patoloģijas, katram tika izrēķināta APACHE II skalas vērtējums. Pētījuma rezultāti norāda, ka diafragmas atrofijas risks ir vienāds neatkarīgi no tā, vai MPV nepieciešamība radusies respiratoru, neiroloģisku vai citu iemeslu dēļ. Tas norāda uz diafragmas atrofijas attīstības universālo raksturu, neatkarīgi no sākotnējā veselības stāvokļa. Sākotnējā vispārēja stāvokļa smaguma ietekme uz diafragmas atrofiju netika novērota, jo nav statistiski ticamas saistības, un novērotā tikai vāja korelācija. Tas norāda, ka pat smagi slimi pacienti neuzrāda būtiski lielāku diafragmas atrofijas risku, kas liecina par nepieciešamību izpētīt citus faktorus.

Šajā pētījumā tika analizēta pacienta vecuma ietekme uz diafragmas atrofiju, jo vecākiem pacientiem biežāk ir samazinātas organisma rezerves, mazāka iepriekšēja fiziskā aktivitāte, ar sekojošu netrenētību, tai skaitā elpošanas muskuļos. Sakarā ar ko stresa situācijās organisms sliktāk adaptējas un ir pakļauts dekompensācijas riskam ātrāk par jaunākiem pacientiem. Tika pārbaudīts, vai pieaugot vecumam, palielinās diafragmas atrofijas risks. Pēc iegūtiem rezultātiem var secināt, ka starp vecumu un diafragmas atrofiju nav statistiski nozīmīgas saistības, un jebkura novērotā korelācija ir tik neliela, ka tā varētu būt nejauša. Vecumam nav būtiskas ietekmes uz diafragmas atrofiju, kas nozīmē, ka gan jaunākiem, gan vecākiem pacientiem diafragmas atrofijas risks ir līdzīgs. Tas ir svarīgs secinājums, kas norāda uz citiem, nevis vecuma faktoriem, kā galvenajiem diafragmas atrofijas izraisītājiem.

2024. gada veiktā pētījumā tika secināts, ka malnutrīcijas risks var būt asociēts ar diafragmas atrofiju. Pētījumā tika mērīts rokas apkārtmērs un diafragmas biezums. [65]

Tāpēc var uzskatīt malnutrīciju, par nozīmīgu diafragmas atrofijas riska faktoru. Šajā pētījumā dati par malnutrīciju tika ievākti, kā *m.biceps brachii* samazināšanas frakcija, ņemot vērā muskuļa šķērsriezuma lielumu iestājoties un beigās. Šķērsriezums tika mērīts ultrasonogrāfiski. Izvirzīta hipotēze tika apstiprināta – starp *m.biceps brachii* izmēra izmaiņām un diafragmas atrofiju ir statistiski ticama saistība, un novērota augsta, pozitīva korelācija. Tas norāda, ka pacientiem ar muskuļu masas zudumu ir lielāks risks attīstīties diafragmas atrofijai.

Galvenais diafragmas atrofijas provocējošais faktors pēc literatūras datiem ir MPV pielietošana, kas izraisa respiratoro muskuļu adinamiju, kas savukārt provocē muskuļu atrofiju. [21] Tomēr MPV atbalsts pacientiem bieži ir vitāli svarīgs, tāpēc šī metode tiek nodrošināta neskatoties uz šiem riskiem. Apkopojot literatūras datus var secināt, ka biežākie VIDD izraisītie parametri ir PEEP, ilgstoši augsti VT. [66] [50] Tika pārbaudīta PEEP un VT ietekme uz diafragmas atrofijas risku. Starp PEEP līmeni un diafragmas atrofiju ir statistiski ticama saistība, un novērota augsta, pozitīva korelācija, kas norāda, ka PEEP līmenis ir nozīmīgs faktors diafragmas atrofijas attīstībā. Augstāks PEEP līmenis pozitīvi korelē ar diafragmas atrofiju, norādot, ka PEEP pielāgošana varētu būt ļoti svarīga diafragmas atrofijas riska pārvaldībā. Pētījumā tika pārbaudīta arī ventilācijas tilpuma palielināšanās ietekme uz diafragmas atrofijas risku, taču nebija novērota statistiski ticama saistība un korelācija bija vāja. Tas var liecināt, ka ventilācijas tilpuma palielināšanās pati par sevi nav nozīmīgs diafragmas atrofijas riska faktors.

Analizējot datus par MPV ilguma ietekmi uz diafragmas atrofijas risku tika secināts, ka starp MPV ilgumu un diafragmas atrofiju ir statistiski ticama saistība, un novērota augsta, pozitīva korelācija. Ilgāka MPV pielietošana ir saistīta ar lielāku diafragmas atrofijas risku, kas norāda uz nepieciešamību rūpīgi pārvaldīt MPV lietošanas ilgumu, lai samazinātu diafragmas atrofijas risku. Analizējot literatūras datus var secināt, ka MPV ilgums izteikti veicina diafragmas struktūras un funkcijas negatīvas izmaiņas. [63]

Secinājumi

Pētījuma rezultāti sniedz vairākus svarīgus secinājumus:

1. Diafragmas atrofijas risks nav atkarīgs no MPV nepieciešamības iemesla, bet tas ir būtiski saistīts ar MPV ilgumu;
2. Pacienta vecumam un vispārējā stāvokļa smagumam nav statistiski nozīmīgas saistības ar diafragmas atrofijas attīstību;
3. PEEP līmenis ir būtisks diafragmas atrofijas faktors, bet ventilācijas tilpuma palielināšanās nav statistiski ticami saistīta ar atrofijas risku;
4. Malnutrīcija ir nozīmīgs riska faktors diafragmas atrofijai.

Šīm pētījumam ir svarīga teorētiska nozīme, kas var veicināt jaunu vadlīniju un stratēģiju izstrādi, lai efektīvāk mazināt diafragmas atrofijas risku pacientiem intensīvas terapijas nodaļās. Pētījums apstiprina vai noraida vairākas hipotēzes par dažādu faktoru ietekmi uz diafragmas atrofiju, sniedzot vērtīgu informāciju turpmākiem pētījumiem. Rezultāti palīdz dziļāk izprast diafragmas atrofijas attīstības mehānismus, īpaši attiecībā uz MPV, malnutrīciju un PEEP ietekmi. Šis pētījums sniedz arī praktiskā rakstura svarīgu informāciju, kas var uzlabot ārstēšanas stratēģiju un aprūpi ITN pacientiem, kam pielieto mākslīgo plaušu ventilāciju. Klīnisku rekomendāciju izstrādi, balstoties uz pētījuma rezultātiem, ierobežo relatīvi neliels pētījumā iekļauto pacientu skaits. Taču tas norāda uz nepieciešamību turpināt pētījumus šajā jomā. Diafragmas biezuma mērīšana tika veikta ar USG palīdzību un šī metode ir precīza, taču ir iespējamās mērījumu kļūdas, kas var ietekmēt rezultātus. Pētījumā nav analizētas ilgtermiņa sekas pēc izrakstīšanas no intensīvās terapijas nodaļas, kas varētu sniegt pilnīgāku priekšstatu par diafragmas atrofijas ilgtermiņa ietekmi uz pacientu veselību.

Bibliogrāfija

- [1] Chaudhry et al, «Anatomy, Thorax, Lungs.,» *StatPearls*, 2024.
- [2] Ball et al, «Anatomy, Airway.,» *StatPearls*, 2024.
- [3] A. Aliverti, «The respiratory muscles during exercise.,» *Breathe*, 2016.
- [4] Moore et al, Clinically Oriented Anatomy (8th ed.), 2018, pp. 1016-1019; 1056-1058; 1070-1073; 210-211; 1060-1062.
- [5] Drake et al, Gray's Anatomy for Students (4th ed., 2020, pp. 982-984; 1010-1013; 1034-1035; 1036-1038.
- [6] Sefton et al, «Developmental origin and morphogenesis of the diaphragm, an essential mammalian muscle.,» *Dev Biol*, 2018.
- [7] Fayssol A et al, «Diaphragm: Pathophysiology and Ultrasound Imaging in Neuromuscular Disorders.,» *J Neuromuscul Dis*, pp. 5(1):1-10, 2018.
- [8] Bordoni et al, «The Influence of Breathing on the Central Nervous System.,» p. 10(6):e2724., 2018.
- [9] McCool et al, «Disorders of the Diaphragm.,» *Clin Chest Med*, 2018.
- [10] Hannan et al, «Diaphragm dysfunction: a comprehensive review from diagnosis to management.,» *Intern Med J*, 2022.
- [11] Powers et al, «Adaptive strategies of respiratory muscles in response to endurance exercise.,» *Med Sci Sports Exerc*, 1996.
- [12] Hussain et al, «Mechanical ventilation-induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy.,» *Am J Respir Crit Care Med*, pp. 182(11), 1377–1386., 2010.
- [13] Hyatt et al, «Mitochondrial Dysfunction Is a Common Denominator Linking Skeletal Muscle Wasting Due to Disease, Aging, and Prolonged Inactivity. Antioxidants.,» *Antioxidants (Basel)*, 2021.
- [14] Lian et al, «The role of oxidative stress in skeletal muscle myogenesis and muscle disease.,» *Antioxidants (Basel)*, 2022.
- [15] Zhang et al, «Effect of Oxidative Stress on Diaphragm Dysfunction and Exercise Intervention in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.,» *Front Physiol*, 2021.
- [16] Li-Fu et al, «Attenuation of ventilation-induced diaphragm dysfunction through toll-like receptor 4 and nuclear factor-κB in a murine endotoxemia model.,» *Lab Invest*, 2018.
- [17] Mandoorah et al, «Phrenic Nerve Injury.,» *StatPearls*, 2023.
- [18] Jaber et al, «Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans.,» *Am J Respir Crit Care Med*, pp. 183(3), 364–371., 2011.
- [19] Sassoon et al, «Ventilator-associated diaphragmatic dysfunction.,» *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003.

- [20] Levine et al, «COPD elicits remodeling of the diaphragm and vastus lateralis muscles in humans.,» *J Appl Physiol*, 2012.
- [21] Zhang et al, «Research progress on the pathogenesis and treatment of ventilator-induced diaphragm dysfunction.,» *Heliyon*, 2023.
- [22] Schepens et al, «The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study.,» *Crit Care*, 2015.
- [23] Peñuelas et al, «Ventilator-induced diaphragm dysfunction: translational mechanisms lead to therapeutical alternatives in the critically ill.,» *Intensive Care Med Exp*, 2019.
- [24] Dres et al, «Dyspnoea and respiratory muscle ultrasound to predict extubation failure. 1; 58(5):2100002.,» *Eur Respir J*, 2021.
- [25] Parada et al, «Effectiveness of diaphragmatic ultrasound as a predictor of successful weaning from mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis.,» *Crit Care*, 2023.
- [26] Qian et al, «Ultrasound assessment of diaphragmatic dysfunction as a predictor of weaning outcome from mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis.,» *BMJ Open*, 2018.
- [27] Tenza-Lozano et al, «Lung and diaphragm ultrasound as predictors of success in weaning from mechanical ventilation.,» *Crit Ultrasound J*, 2018.
- [28] Saad et al, «Ultrasound-assessed diaphragmatic dysfunction as a predictor of weaning outcome in mechanically ventilated patients with sepsis in intensive care unit.,» *Ain-Shams J Anesthesiol* , 2022.
- [29] Goligher et al, «Diaphragm Ultrasound: Physiology and Applications.,» *Cardiopulmonary Monitoring*, 2021.
- [30] Turton et al, «A narrative review of diaphragm ultrasound to predict weaning from mechanical ventilation: where are we and where are we heading?,» *Ultrasound J*, 2019.
- [31] Laghi et al, «Ultrasound and non-ultrasound imaging techniques in the assessment of diaphragmatic dysfunction.,» *BMC Pulm Med*, 2021.
- [32] Latronico et al, «Critical Illness Weakness, Polyneuropathy and Myopathy: Diagnosis, treatment, and long-term outcomes.,» *Critical Care*., 2023.
- [33] Santana et al, «Diaphragm Ultrasound in Critically Ill Patients on Mechanical Ventilation—Evolving Concepts. Diagnostics.,» 2023.
- [34] Spiesshoefer et al, «State-of-the-Art Opinion Article on Ventilator-Induced Diaphragm Dysfunction.,» *Respiration*, 2022.
- [35] Cicero et al, «Magnetic resonance imaging of the diaphragm: From normal to pathologic findings.,» *J Clin Imaging Sci*, 2020.
- [36] Wei et al, «MRI-assessed diaphragmatic function can predict frequent acute exacerbation of COPD: a prospective observational study based on telehealth-based monitoring system.,» 2022.

- [37] Harlaar et al, «Diaphragmatic dysfunction in neuromuscular disease, an MRI study.,» *Neuromuscul Disord*, 2022.
- [38] Kim et al, «Ventilator-Induced Diaphragmatic Dysfunction: Diagnosis and Role of Pharmacological Agents.,» *Respir Care*, 2017.
- [39] Song et al, «Combined cardiac, lung, and diaphragm ultrasound for predicting weaning failure during spontaneous breathing trial.,» *Ann Intensive Care*, 2024.
- [40] Bureau et al, «Managing respiratory muscle weakness during weaning from invasive ventilation.,» *Eur Respir Rev*, 2023.
- [41] Goligher et al, «Clinical strategies for implementing lung and diaphragm-protective ventilation: avoiding insufficient and excessive effort.,» *Intensive Care Med*, 2020.
- [42] Grasselli et al, «ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies.,» *Intensive Care Med*, 2023.
- [43] Battaglini et al, «Challenges in ARDS Definition, Management, and Identification of Effective Personalized Therapies.,» *J Clin Med*, 2023.
- [44] Scharffenberg et al, «ESAIC Newsletter July 2023: Update on the Practice of Mechanical Ventilation.,» 2023.
- [45] Goligher et al, «Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes.,» *Am J Respir Crit Care Med*, 2018.
- [46] Fan et al, «Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome.,» 2017.
- [47] Jung et al, «Adaptive Support Ventilation Prevents Ventilator-induced Diaphragmatic Dysfunction in Piglet: An In Vivo and In Vitro Study.,» *Critical Care Medicine*, 2010.
- [48] Jaber et al, «Clinical review: Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction - human studies confirm animal model findings.,» *Crit Care*, 2011.
- [49] Suttapanit et al, «Ultrasonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients to predict invasive mechanical ventilation.,» *J Intensive Care*, 2023.
- [50] DeVries et al, «Lung- and Diaphragm-Protective Ventilation by Titrating Inspiratory Support to Diaphragm Effort: A Randomized Clinical Trial.,» *Crit Care Med*, 2022.
- [51] Zambon et al, «Mechanical ventilation and diaphragmatic atrophy in critically ill patients: An ultrasound study.,» *Crit Care Med*, 2016.
- [52] Morris et al, «Proof of concept for continuous on-demand phrenic nerve stimulation to prevent diaphragm disuse during Mechanical Ventilation (STIMULUS): A Phase 1 Clinical Trial.,» *Am J Respir Crit Care Med*, 2023.

- [53] Worrapphan et al, «Effects of Inspiratory Muscle Training and Early Mobilization on Weaning of Mechanical Ventilation: A Systematic Review and Network Meta-analysis.,» *Arch Phys Med Rehabil*, 2020.
- [54] Campos et al, «Early Neuromuscular Electrical Stimulation in Addition to Early Mobilization Improves Functional Status and Decreases Hospitalization Days of Critically Ill Patients.,» *Crit Care Med*, 2022.
- [55] Schellekens et al, «Strategies to optimize respiratory muscle function in ICU patients.,» *Critical Care*, 2016.
- [56] Sheikh et al, «Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis.,» *Critical Care* , 2018.
- [57] Takisawa et al, «Vitamin C deficiency causes muscle atrophy and a deterioration in physical performance.,» *Sci Rep*, 2019.
- [58] Hyatt et al, «Calpains play an essential role in mechanical ventilation-induced diaphragmatic weakness and mitochondrial dysfunction.,» *Redox Biol*, 2021.
- [59] Van Hees et al, «Proteasome inhibition improves diaphragm function in congestive heart failure rats.,» *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008.
- [60] Meligy et al, «Early enteral versus early parenteral nutrition in critically ill patients with respiratory distress: a case–control study.,» *Crit Care*, 2023.
- [61] Hill et al, «Nutrition in the Intensive Care Unit-A Narrative Review.,» *Nutrients*, 2021.
- [62] Mumtaz et al, «APACHE scoring as an indicator of mortality rate in ICU patients: a cohort study.,» *Ann Med Surg*, 2023.
- [63] Powers et al, «Prolonged mechanical ventilation alters diaphragmatic structure and function.,» *Crit Care Med*, 2009.
- [64] Ferrari et al, «Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. Crit Ultrasound J. 2014;6(1):1–6.,» *Crit Ultrasound J*, 2014.
- [65] Inci et al, «Association between nutritional risk status and both diaphragmatic dysfunction and diaphragm atrophy in medical intensive care unit patients.,» *Nutr Hosp*, pp. 26;41(2):286-292, 2024.
- [66] Jansen et al, «Positive end-expiratory pressure affects geometry and function of the human diaphragm.,» *J Appl Physiol* , 2021.

Attēli

Attēls Nr.1:

[https://www.kenhub.com/thumbor/KSWxCoHPaWF4PP-8-E7cezdat9Q=/fit-in/680x680/filters:fill\(FFFFFF,true\):watermark\(/images/watermark_only.png,0,0,0\):watermark\(/images/logo_url.png,-10,-10,0\):format\(jpeg\)/images/anatomy_term/diaphragm-2/I6aUevGKsswQjMhiS531XQ_Diaphragm.png](https://www.kenhub.com/thumbor/KSWxCoHPaWF4PP-8-E7cezdat9Q=/fit-in/680x680/filters:fill(FFFFFF,true):watermark(/images/watermark_only.png,0,0,0):watermark(/images/logo_url.png,-10,-10,0):format(jpeg)/images/anatomy_term/diaphragm-2/I6aUevGKsswQjMhiS531XQ_Diaphragm.png)

Attēls Nr.2:

[https://www.kenhub.com/thumbor/RqTV2E8VsFftuq-QBVSyJeNbgKk=/fit-in/1400x0/filters:fill\(FFFFFF,true\):watermark\(/images/watermark_5000_10percent.png,0,0,0\):watermark\(/images/logo_url.png,-10,-10,0\):format\(jpeg\)/images/overview_image/663/OeFGeQOItnWA2vgrg6xdw_thoracic-surface-of-diaphragm_english.jpg](https://www.kenhub.com/thumbor/RqTV2E8VsFftuq-QBVSyJeNbgKk=/fit-in/1400x0/filters:fill(FFFFFF,true):watermark(/images/watermark_5000_10percent.png,0,0,0):watermark(/images/logo_url.png,-10,-10,0):format(jpeg)/images/overview_image/663/OeFGeQOItnWA2vgrg6xdw_thoracic-surface-of-diaphragm_english.jpg)

Attēls Nr.3:

[https://www.kenhub.com/thumbor/f5FyUarucaDhea0maYqxm0oXFOE=/fit-in/1400x0/filters:fill\(FFFFFF,true\):watermark\(/images/watermark_5000_10percent.png,0,0,0\):watermark\(/images/logo_url.png,-10,-10,0\):format\(jpeg\)/images/overview_image/587/fvORbyV6TJXLrXxWu8ovA_overview-abdominal-surface-of-diaphragm_english.jpg](https://www.kenhub.com/thumbor/f5FyUarucaDhea0maYqxm0oXFOE=/fit-in/1400x0/filters:fill(FFFFFF,true):watermark(/images/watermark_5000_10percent.png,0,0,0):watermark(/images/logo_url.png,-10,-10,0):format(jpeg)/images/overview_image/587/fvORbyV6TJXLrXxWu8ovA_overview-abdominal-surface-of-diaphragm_english.jpg)

Attēls Nr.4:

[https://www.kenhub.com/thumbor/Y2lXF2tjToqbjkjBtWC995Zo-Js=/fit-in/680x680/filters:fill\(FFFFFF,true\):watermark\(/images/watermark_only.png,0,0,0\):watermark\(/images/logo_url.png,-10,-10,0\):format\(jpeg\)/images/anatomy_term/nervus-phrenicus-5/LOReROGOFI2l86tGm9tSQQ_Phrenic_nerve.png](https://www.kenhub.com/thumbor/Y2lXF2tjToqbjkjBtWC995Zo-Js=/fit-in/680x680/filters:fill(FFFFFF,true):watermark(/images/watermark_only.png,0,0,0):watermark(/images/logo_url.png,-10,-10,0):format(jpeg)/images/anatomy_term/nervus-phrenicus-5/LOReROGOFI2l86tGm9tSQQ_Phrenic_nerve.png)

Attēls Nr.5:

[https://www.kenhub.com/thumbor/P57F-8dNiV6MXOUpAkgcLidAAlo=/fit-in/413x413/filters:fill\(FFFFFF,true\):watermark\(/images/watermark_only_413.png,0,0,0\):watermark\(/images/logo_url_sm.png,-10,-10,0\):format\(jpeg\)/images/anatomy_term/nervus-phrenicus-sinister/fBFzeWGOtyF91xlD2jkgng_N._phrenicus_sinister_01.png](https://www.kenhub.com/thumbor/P57F-8dNiV6MXOUpAkgcLidAAlo=/fit-in/413x413/filters:fill(FFFFFF,true):watermark(/images/watermark_only_413.png,0,0,0):watermark(/images/logo_url_sm.png,-10,-10,0):format(jpeg)/images/anatomy_term/nervus-phrenicus-sinister/fBFzeWGOtyF91xlD2jkgng_N._phrenicus_sinister_01.png)

Attēls Nr.6:

https://media.springernature.com/lw685/springer-static/image/art%3A10.1007%2Fs00134-017-4928-4/MediaObjects/134_2017_4928_Fig3_HTML.gif?as=webp

Attēls Nr.7:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10694316/bin/gr2.jpg>

Attēls Nr.8:

Pētījuma ietvaros izveidotā fotogrāfija.

Attēls Nr.9:

Pētījuma ietvaros izveidotā fotogrāfija.

Attēls Nr.10:

Pētījuma ietvaros izveidotā fotogrāfija.

Attēls Nr.11:

<https://journals.plos.org/plosone/article/figure/image?size=medium&id=10.1371/journal.pone.0232225.g001>

Attēls Nr.12:

<https://d3i7lxaburhd42.cloudfront.net/c0fd72a50557d1fe3b3f5a4c3b0068b75b8181d4/1-Figure1-1.png>

Attēls Nr.13:

<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S096089662100691X-gr3.jpg>

Attēls Nr.14:

<https://err.ersjournals.com/content/errev/32/168/220205/F3.large.jpg?width=800&height=600&carousel=1>

Attēls Nr.15:

Pētījuma ietvaros izveidots attēls.

Attēls Nr.16:

Pētījuma ietvaros izveidotā fotogrāfija.

Attēls Nr.17:

<https://www.researchgate.net/profile/Nens-Van-Alfen/publication/327847192/figure/fig2/AS:873621262188544@1585298948155/Muscle-ultrasound-image-of-the-biceps-brachii-as-recorded-at-2-3-of-the-distance-from.ppm>

Attēls Nr.18:

<https://5.imimg.com/data5/QJ/YB/UB/GLADMIN-3061/maquet-servo-air-niv-ventilator-500x500.jpg>

[https://images.philips.com/is/image/philipsconsumer/e2e505c4753d434cb073a77c01511952?\\$jpglarge\\$&wid=420&hei=360](https://images.philips.com/is/image/philipsconsumer/e2e505c4753d434cb073a77c01511952?$jpglarge$&wid=420&hei=360)

[https://rh.ua/wp-](https://rh.ua/wp-content/uploads/2018/05/%D0%BF%D0%B2%D0%B0%D0%B2%D0%BF%D1%80.jpg)

[content/uploads/2018/05/%D0%BF%D0%B2%D0%B0%D0%B2%D0%BF%D1%80.jpg](https://rh.ua/wp-content/uploads/2018/05/%D0%BF%D0%B2%D0%B0%D0%B2%D0%BF%D1%80.jpg)

Attēls Nr.19:

Pētījuma ietvaros izveidots attēls.

Attēls Nr.20:

Pētījuma ietvaros izveidots attēls.

Attēls Nr.21:

Pētījuma ietvaros izveidots attēls.

Attēls Nr.22:

Pētījuma ietvaros izveidots attēls.

Attēls Nr.23:

Pētījuma ietvaros izveidots attēls.

Attēls Nr.24:

Pētījuma ietvaros izveidots attēls.

Attēls Nr.25:

Pētījuma ietvaros izveidots attēls.

Attēls Nr.26:

Pētījuma ietvaros izveidots attēls.