

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ

---

Александр Алексеевич  
Триадский

*Санкт-Петербургская медицинская  
академия последипломного образования*

# Злокачественная гипертермия

Жизнеугрожающее фармакогенетическое \_\_\_\_\_

заболевание, наследуемое по аутосомно-

доминантному типу и характеризующееся

гиперметаболизмом скелетной мускулатуры в

ответ на действие триггерных агентов с

исходом в рабдомиолиз и СПОН

# История вопроса: столетие изучения ЗГ

---

20<sup>е</sup> годы – описательный этап, к этому периоду относится так называемая «бледная гипертермия Омбреданна»

1960 год – Денборо и Ловелл - публикация в журнале «Ланцет» сообщения о периоперационной гипертермии у молодого человека. Доказательство наследственного характера ЗГ

80<sup>е</sup> годы – открыт рианодиновый рецептор, доказана его роль в развитии патогенеза ЗГ

90<sup>е</sup> годы – начало активного клинического применения дантролена

# Эпидемиология злокачественной гипертермии

---

## Частота у взрослых

- 1 : 60,000 общих анестезий с применением сукцинилхолина
- 1 : 220,000 общих анестезий без сукцинилхолина
- Abortивные и стертые формы  
1 : 4,500 общих анестезий

# Эпидемиология злокачественной гипертермии

---

## Частота у детей

- 1 : 15,000 общих анестезий с применением сукцинилхолина
- Описаны случаи ЗГ у детей 5<sup>ти</sup> и 6<sup>ти</sup> месячного возраста
- У мальчиков встречаемость ЗГ в 4 раза чаще

# Механизм развития злокачественной гипертермии

---

Основной патофизиологический механизм состоит в избыточном освобождении  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума и неспособности мембранной Са-АТФазы удерживать его концентрацию в саркоплазме. Т.о., происходит разобщение механизмов сокращения и релаксации скелетного миоцита, в норме реализуемых активным транспортом  $\text{Ca}^{2+}$

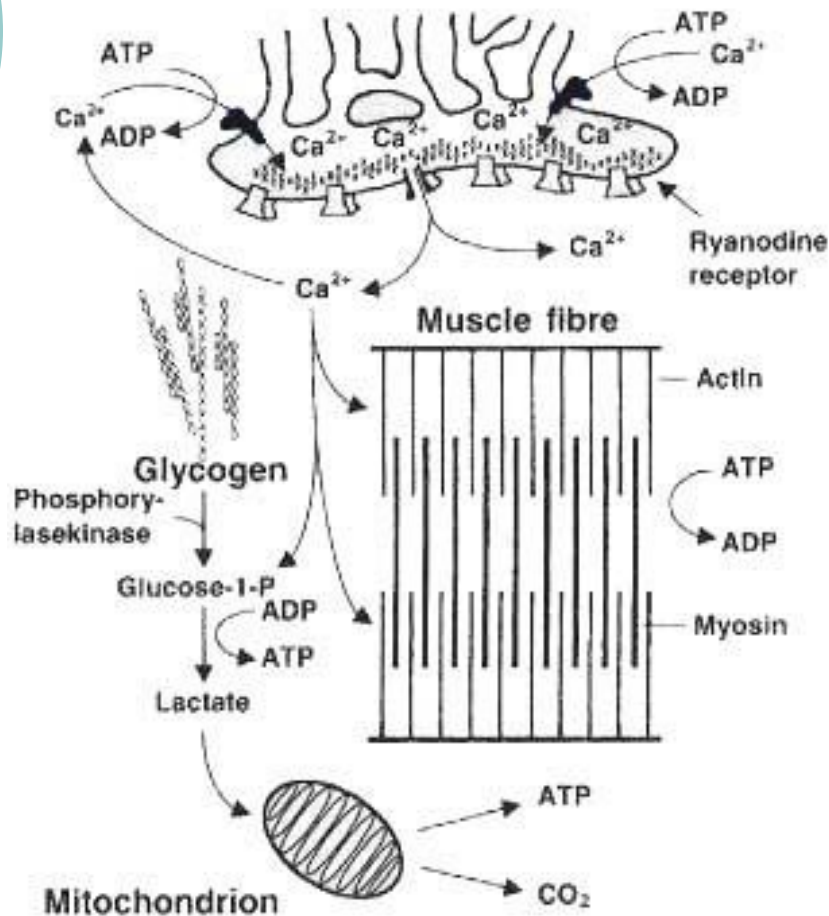
# Патогенетическая цепь злокачественной гипертермии

---

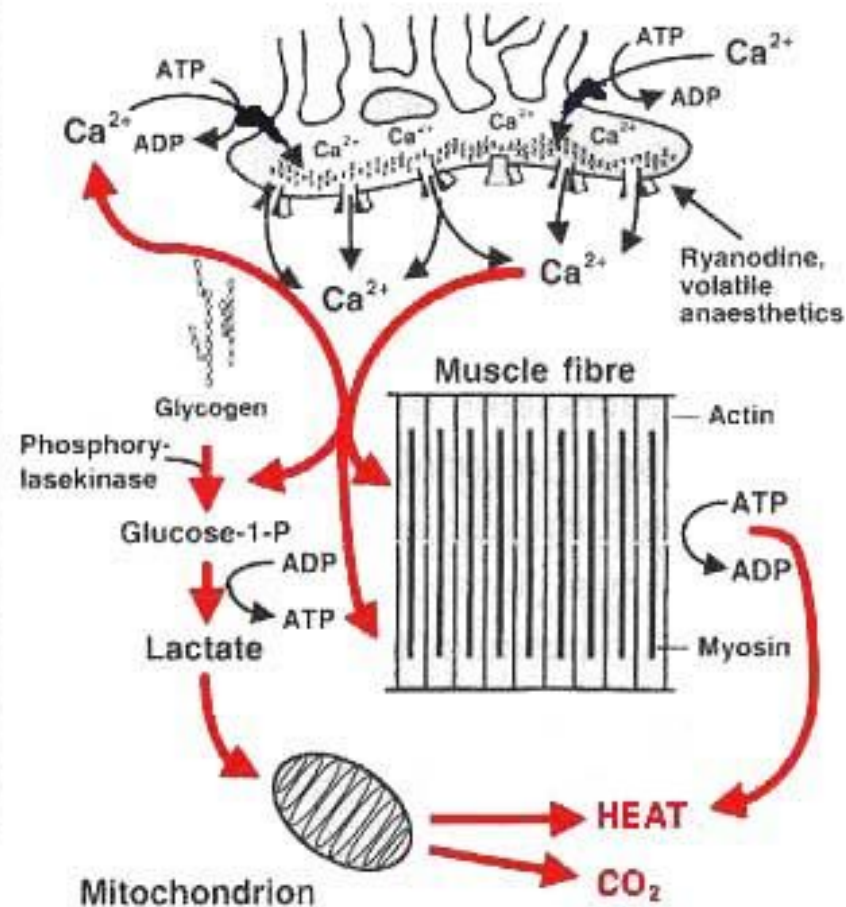
1. активация контрактильных элементов
2. гидролиз АТФ и других макроэргов
3. рост поглощения  $O_2$
4. повышенная продукция тепла
5. рост продукции  $CO_2$
6. ишемия сокращенных мышц
7. накопление лактата
8. разобщение окисления и фосфорилирования
9. рост локального и системного  $O_2$  -долга
10. системная гипоксия
11. распад саркомера
12. возможен исход в СПОН

# Механизм развития злокачественной гипертермии

Normal muscle contraction cycle



MH muscle contraction cycle





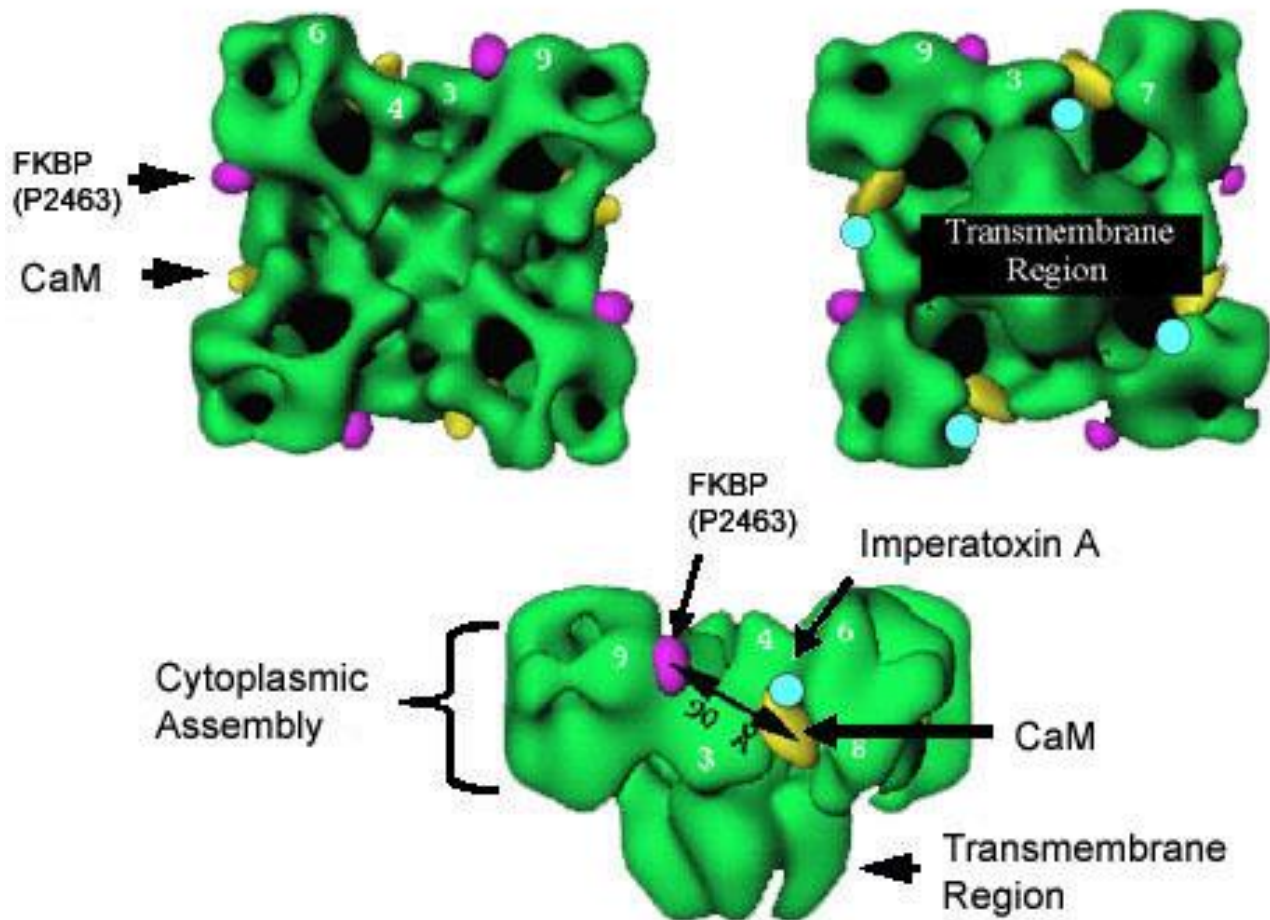
# Динамика развития злокачественной гипертермии

---

Первичный процесс затрагивает лишь поперечнополосатые мышцы. В дальнейшем грубые метаболические и электролитные нарушения приводят к декомпенсации кровообращения, отеку легких и головного мозга, почечной недостаточности, синдрому ДВС и другим расстройствам, в конечном итоге ведущим к полиорганной несостоятельности

# Рианодиновый рецептор (RYRI): пространственное строение

---





# Генетика злокачественной гипертермии

---

У людей это - полиэтиологичное наследственное заболевание, основной вариант которого наследуется по неполному **аутосомно-доминантному** типу с различной степенью пенетрантности и связан с некоторыми другими наследственными расстройствами

Ген локализован в 19-й хромосоме, участок 13.1



# Триггерные агенты злокачественной гипертермии

---

Химические вещества, в том числе

медикаменты, или условия, при воздействии

которых запускаются патологические

механизмы злокачественной гипертермии

# Триггерные агенты злокачественной гипертермии

---

- **Сукцинилхолин**
- **Галотан**
- **Энфлюран**
- **Изофлюран**
- **Дезфлюран**
- **Севофлюран**
- **Диэтиловый эфир**
- Декаметоний
- Кофеин
- *Векуроний*
- *Панкуроний*
- *Кетамин\**
- *Фенотиазины\**

# Безопасные препараты при злокачественной гипертермии

---

- **Барбитураты**
- Бензодиазепины
- Бутирофеноны
- Опиоиды
- Этомидат
- Пропофол
- Закись азота
- Бензилизохинолиновые недеполяризующие миорелаксанты
- Антихолинэстеразные средства
- Местные анестетики
- Катехоламины
- Сердечные гликозиды
- $Mg^{2+}$

# Ассоциированные с ЗГ наследственные заболевания

---

- Синдром King-Denborough
- Болезнь центрального стержня (central core disease)
- Мышечная дистрофия Duschenne
- Мышечная дистрофия Fukuyama
- Врожденная миотония (myotonia congenita)
- Синдром Schwartz-Jampel



# Анамнестические данные

---

## I группа

Указания на состояния, подозрительные на ЗГ у самого больного или кровных родственников во время или после анестезии, смерти «от наркоза» в семье

# Анамнестические данные

---

## II группа

- Необычные реакции на триггерные вещества, в частности, кофе
- Необычное поведение поперечно-полосатых мышц, особенно связанное с отклонениями температурного режима, общая или локальная мышечная слабость (косоглазие, кривошея, птоз и т.д.), ряд генетических заболеваний

# Анамнестические данные

---

## II группа – продолжение

1. лихорадка, чувство одервенения мышц и потемнение мочи после интенсивной физической работы или пребывания в условиях высокой температуры,
2. высокая лихорадка при незначительных инфекциях,
3. отсутствие колебаний температуры тела в течение суток,
4. фебрильные судороги и «белая» гипертермия в детском возрасте,
5. спонтанные судороги в мышцах и мышечная слабость,
6. избыток силы при недостатке координации, частые переломы,
7. мышечная кривошея, косоглазие и птоз, врожденные грыжи, кифосколиоз.

# Диагностика ПЗГ

---

**"Золотой стандарт"** в диагностике ПЗГ включает в себя проведение галотан-кофеинового теста на разрыв мышечного волокна. Данная методика позволяет с вероятностью 98% поставить диагноз ПЗГ.

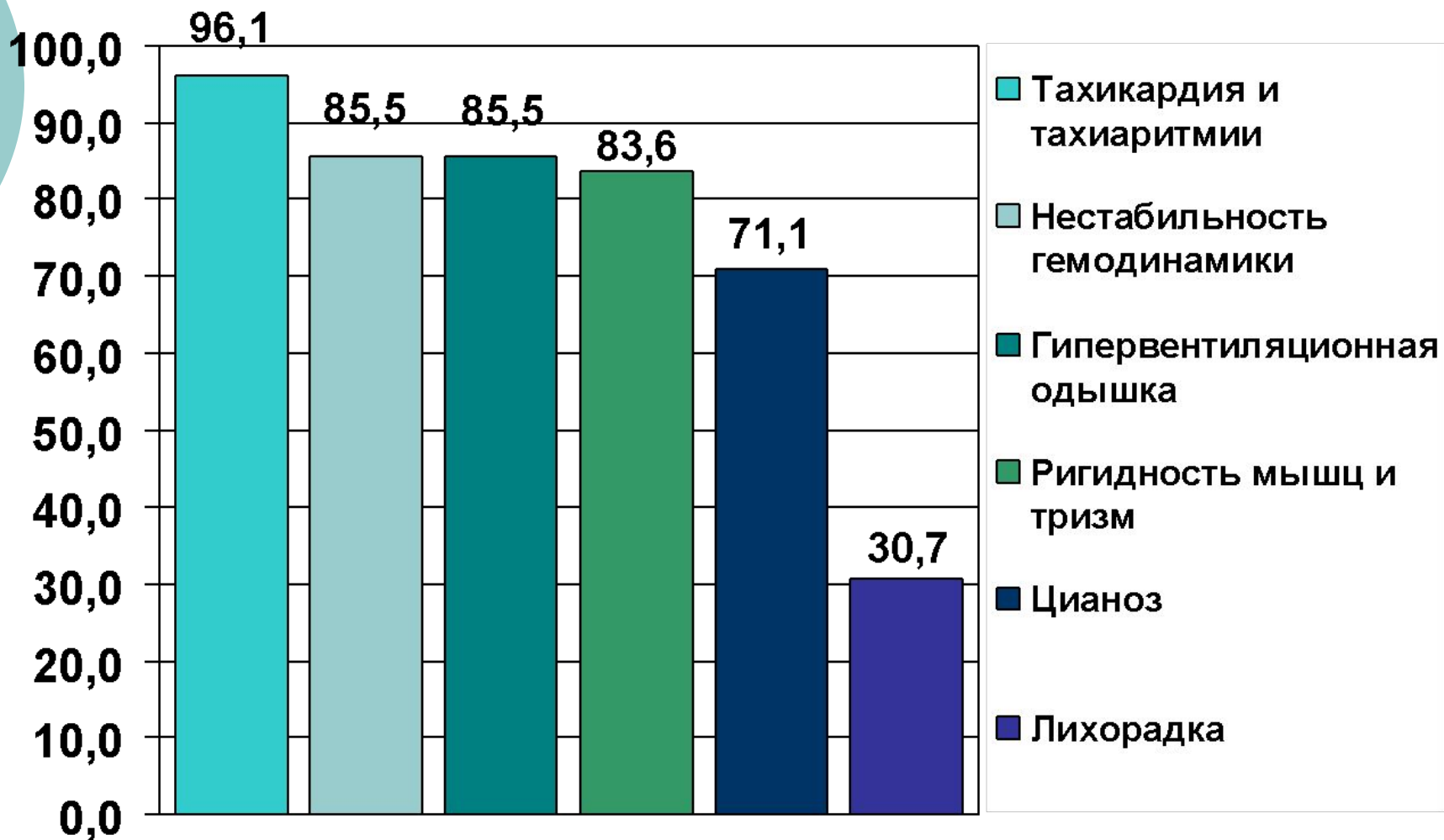
Для скрининга ПЗГ в семьях может быть использован тест на определение уровня креатинкиназы.

# Клинические признаки злокачественной гипертермии

---

1. Тахикардия и тахиаритмии
2. Нестабильность гемодинамики
3. Тахипноэ
4. Генерализованная мышечная ригидность
5. Цианоз
6. Гипертермия
7. Возможны нарушения произвольных движений

# Частота проявления клинических симптомов (%)



# Лабораторные признаки злокачественной гипертермии

---

## Ранние:

1. Быстрое повышение  $P_{ET}CO_2$
2. Повышение  $PvCO_2$  в крови из бедренной вены
3. Снижение  $PaO_2$
4. Смешанный ацидоз
5. Гиперкалиемия
6. Миоглобинемия

# Лабораторные признаки злокачественной гипертермии

---

## Поздние:

1. Миоглобинемия
2. Миоглобинурия
3. Повышение внутриклеточных ферментов в периферической крови: ЛДГ, АСТ, АЛТ и наиболее специфичного маркера **КФК-ММ** в концентрациях до 10000 U/L
4. Гиперкальциемия
5. Гипермагниемия
6. Тяжелый метаболический ацидоз



# Настороженность в отношении злокачественной гипертермии

---

1. Анамнестические указания на необычное поведение мышц
2. Применение триггерных веществ
3. Тризм или «одервенелость» мышц в **любые** сроки после анестезии
4. Резкий подъем  $P_{ET}CO_2$  не связанный с режимом ИВЛ и/или необъяснимые признаки гипоксии (тахикардии, цианоз, ацидоз)
5. Гиперкалиемиа и гиперкальциемиа
6. В последующем – резкое повышение уровня КФК

# Формы течения злокачественной гипертермии

---

1. **Молниеносная** (классическая)
2. **Прогрессирующая** (медленно текущая)
3. **Абортивная** (легкая с неполными  
клиническими проявлениями)

# Летальность при ЗГ

---

С внедрением **ДАНТРОЛЕНА**

летальность от молниеносной

формы ЗГ за 10 лет снизилась с

**70% до 5% !!!**

# Рекомендации МНАУС (1994) по лечению криза ЗГ *(общие принципы)*

---

1. Прекращение подачи триггерного агента
2. Раннее применение дантролена 10-20 мг/кг
3. Коррекция нарушений КОС
4. Активное физическое охлаждение, включая лаваж полостей
5. Коррекция нарушений ритма
6. Коррекция электролитных нарушений
7. Профилактика развития ОПН

# Выводы

---

## **Злокачественная гипертермия**

1. Представляет собой фармакогенетическое заболевание с неполным аутосомно-доминантным механизмом наследования
2. Возникает обычно в результате общей анестезии с применением специфических запускающих препаратов («триггеров»)
3. Всегда характеризуется резким повышением потребления кислорода, продукции углекислого газа, лактата и тепла, иногда – мышечной ригидностью
4. Нередко приводит к некрозу поперечнополосатых мышц (рабдомиолизу)