



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^е 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^е годы – открыт рианодиновый рецептор, доказана его роль в развитии патогенеза ЗГ

90^е 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^{ти} и 6^{ти} месячного возраста
- У мальчиков встречаемость ЗГ в 4 раза чаще

Механизм развития злокачественной гипертермии

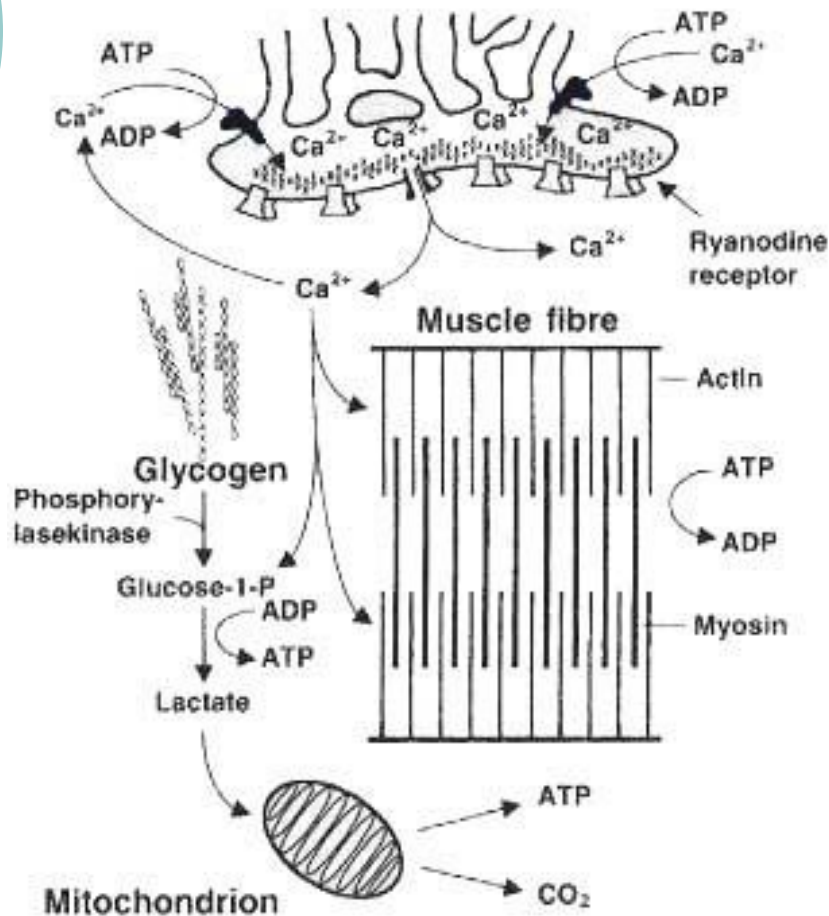
Основной патофизиологический механизм состоит в избыточном освобождении Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и неспособности мембранной Са-АТФазы удерживать его концентрацию в саркоплазме. Т.о., происходит разобщение механизмов сокращения и релаксации скелетного миоцита, в норме реализуемых активным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

Патогенетическая цепь злокачественной гипертермии

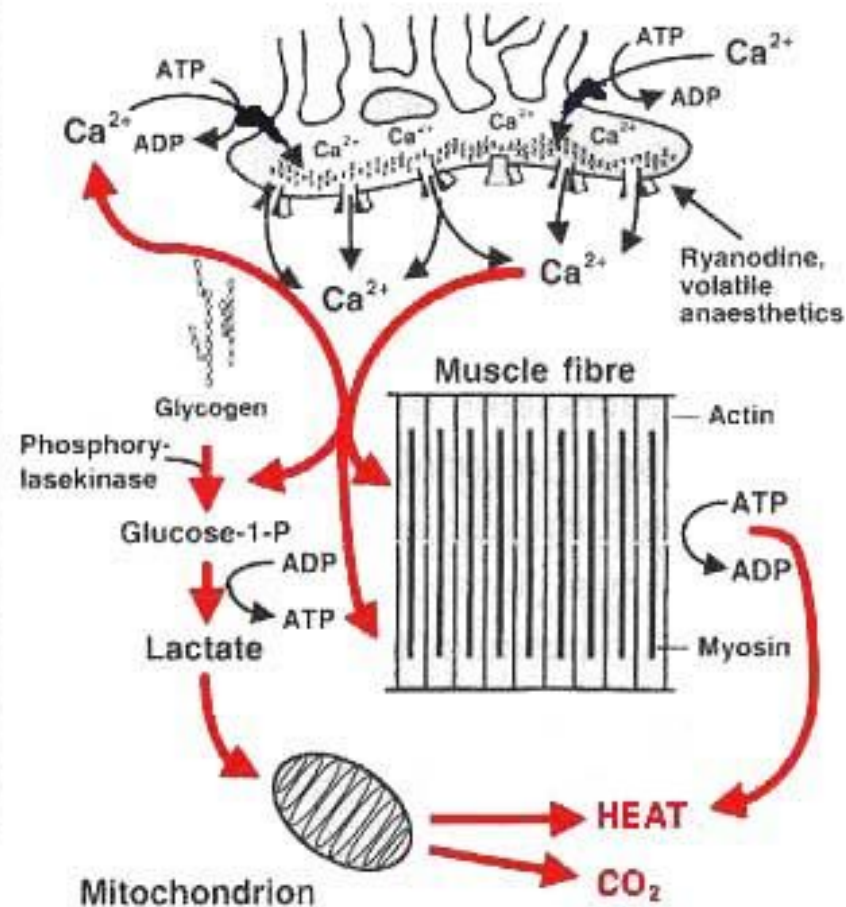
1. активация контрактильных элементов
2. гидролиз АТФ и других макроэргов
3. рост поглощения O_2
4. повышенная продукция тепла
5. рост продукции CO_2
6. ишемия сокращенных мышц
7. накопление лактата
8. разобщение окисления и фосфорилирования
9. рост локального и системного O_2 -долга
10. системная гипоксия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

Механизм развития злокачественной гипертермии

Normal muscle contraction cycle



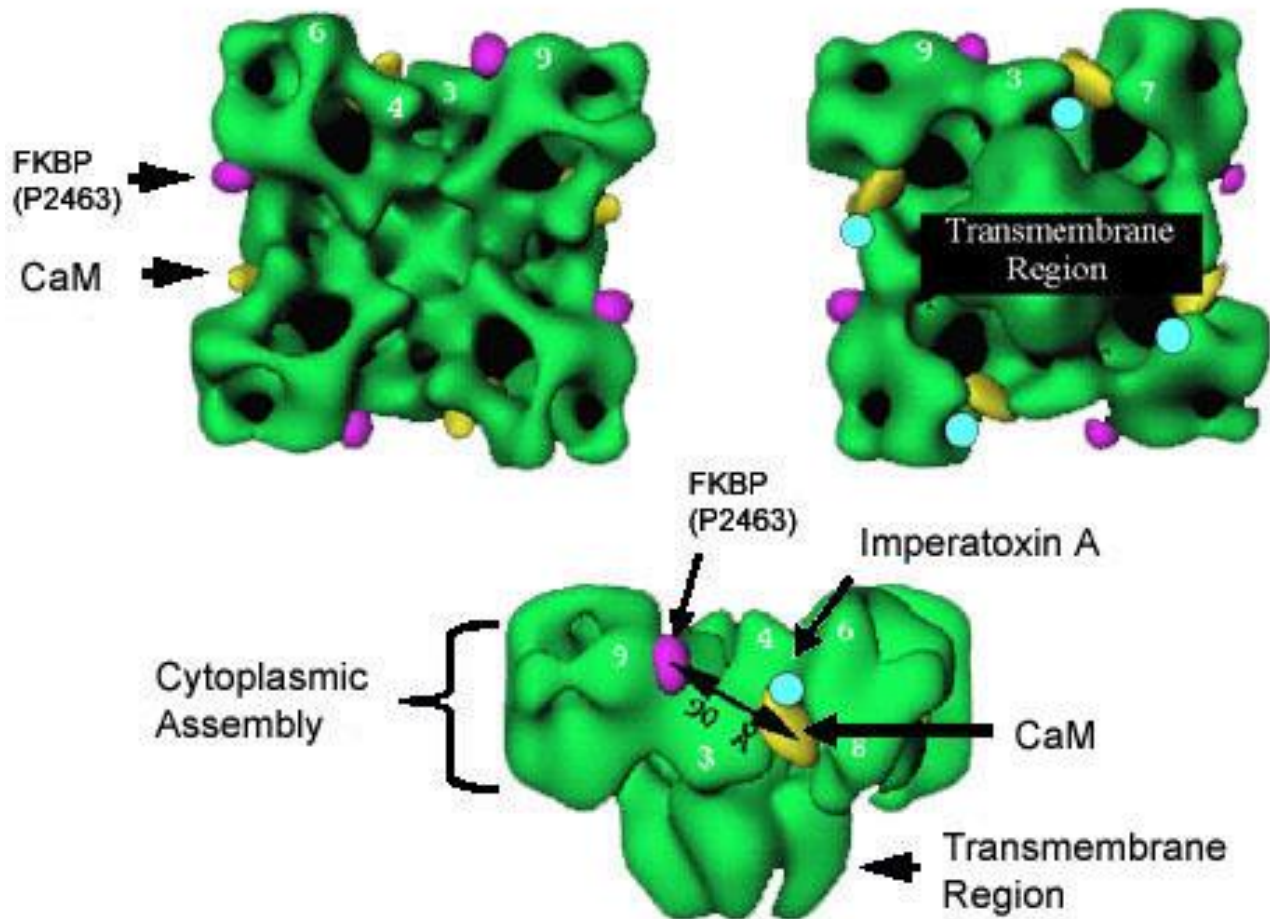
MH muscle contraction cycle



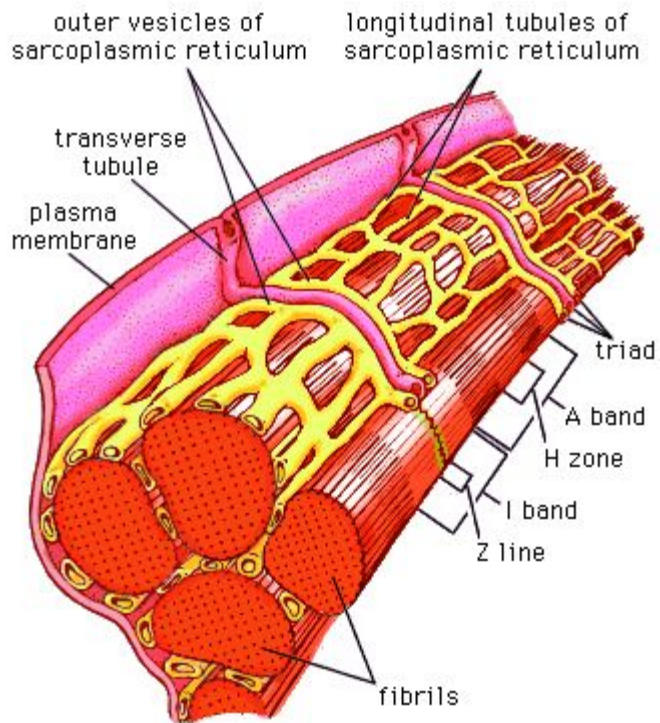
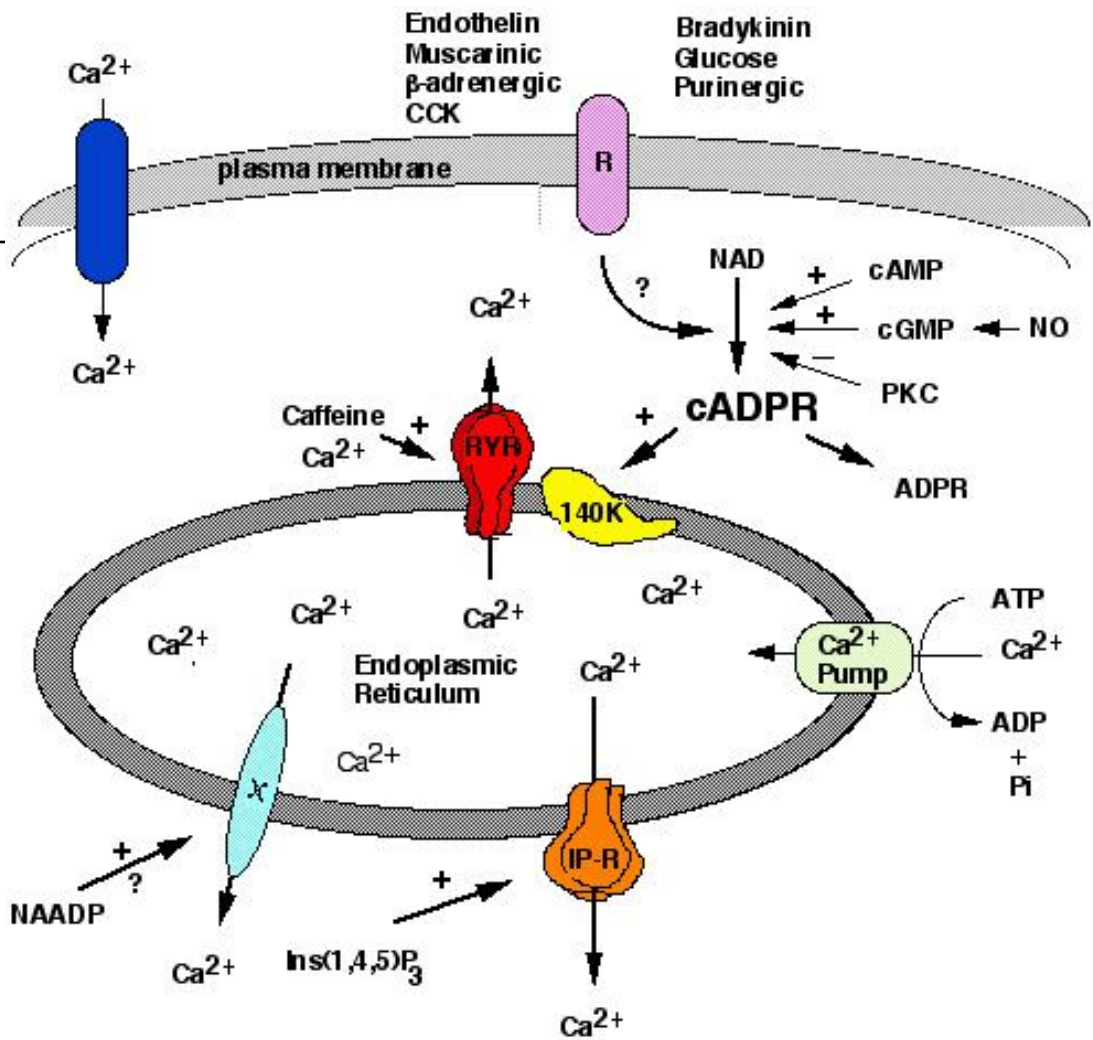
Динамика развития злокачественной гипертермии

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



Функция RYR1



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

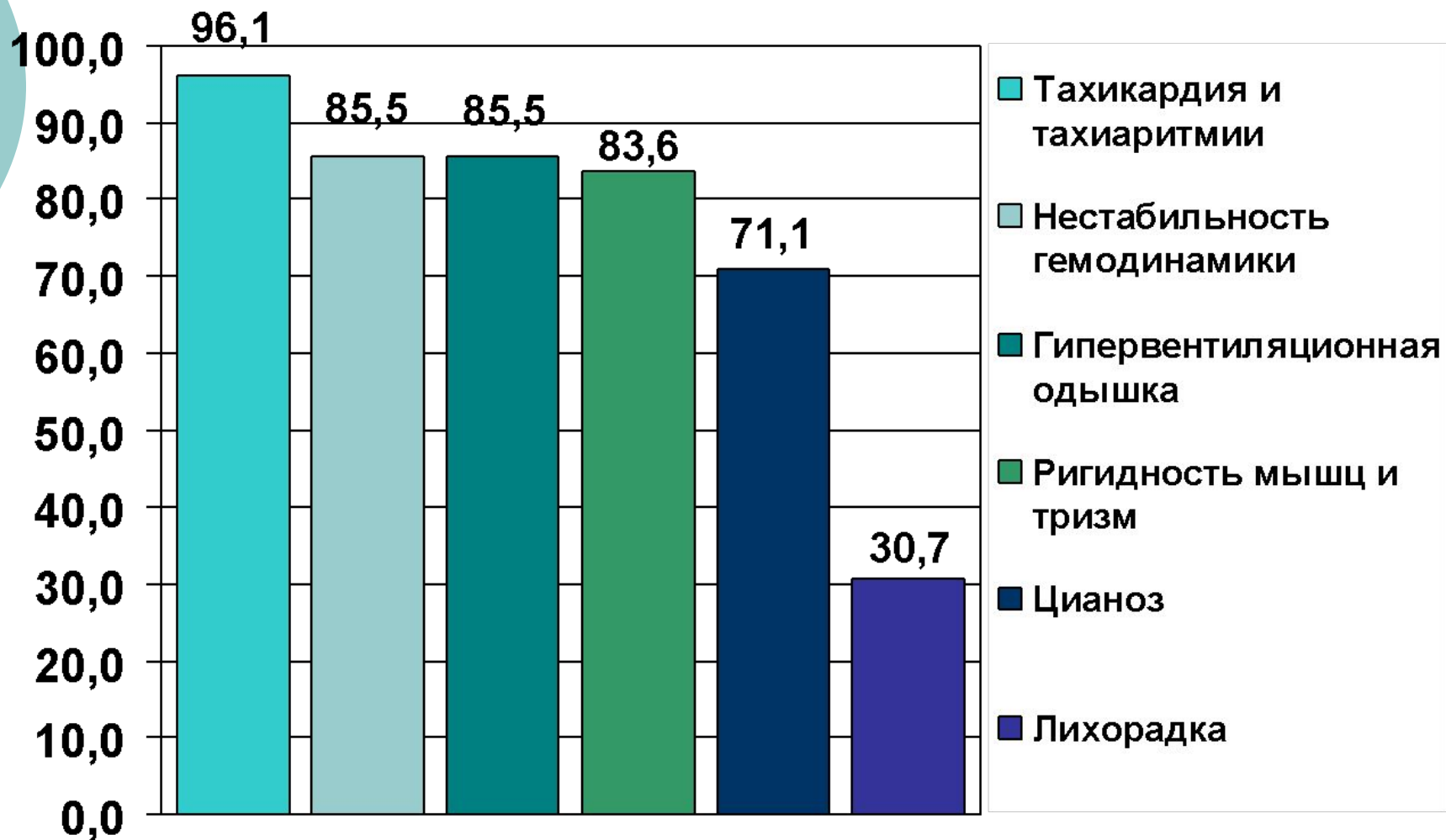
"Золотой стандарт" в диагностике ПЗГ включает в себя проведение галотан-кофеинового теста на разрыв мышечного волокна. Данная методика позволяет с вероятностью 98% поставить диагноз ПЗГ.

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)