

# **Злокачественная гипертермия: что мы можем и чего пока не можем в России?**



**К.М. Лебединский**



# Злокачественная гипертермия

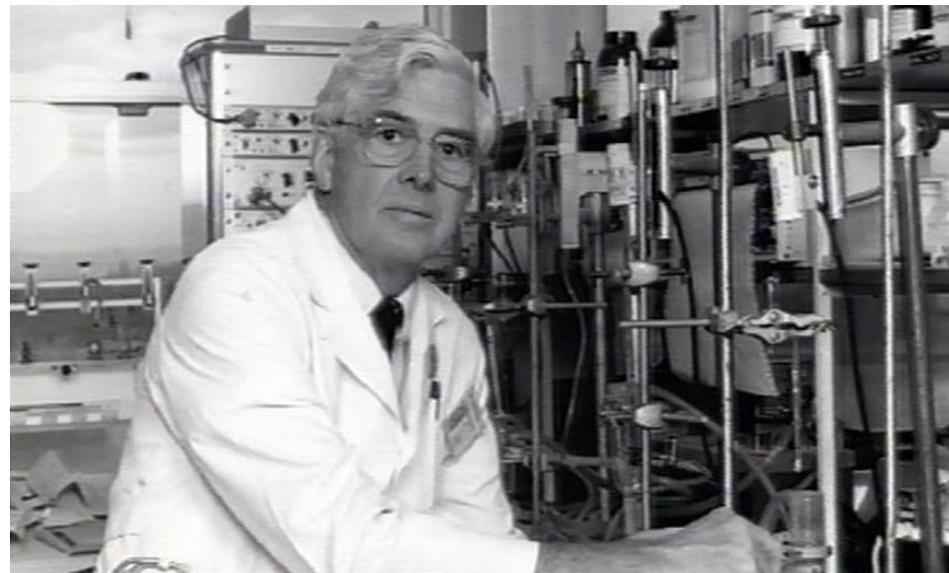
(ЗГ, *англ.* Malignant Hyperthermia, МН)

Острый жизнеугрожающий фармакогенетический синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, при котором в ответ на применение летучих ингаляционных анестетиков и деполяризующих миорелаксантов развиваются кальций-зависимая контрактура и гиперметаболизм скелетных мышц с исходом в рабдомиолиз и полиорганную недостаточность



# История вопроса

1900-20 гг. – описательный этап; пример – так называемая «бледная гипертермия Омбреданна» (1929)



1960 год – Денборо и Ловелл, Lancet – сообщение о периоперационной гипертермии у молодого человека. Предположение о наследственном характере ЗГ



# Эпидемиология злокачественной гипертермии

## Частота у взрослых

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

## Частота у детей

- 1 : 15,000 общих анестезий с применением триггеров
- Описаны случаи ЗГ в возрасте 5 месяцев
- У мальчиков ЗГ бывает в 4 раза чаще

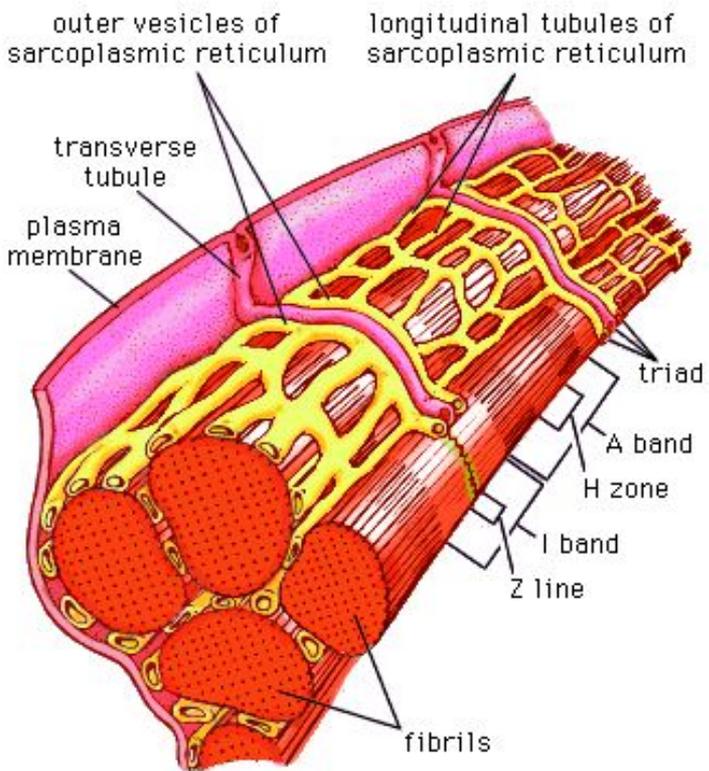
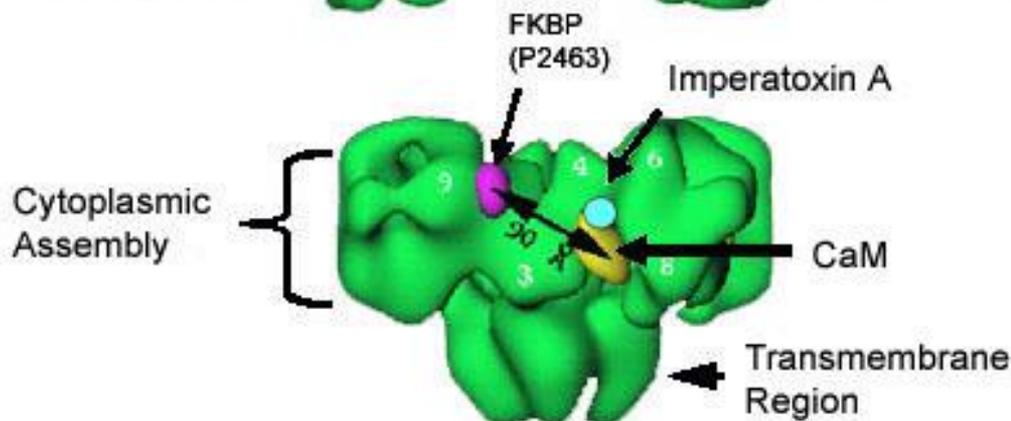
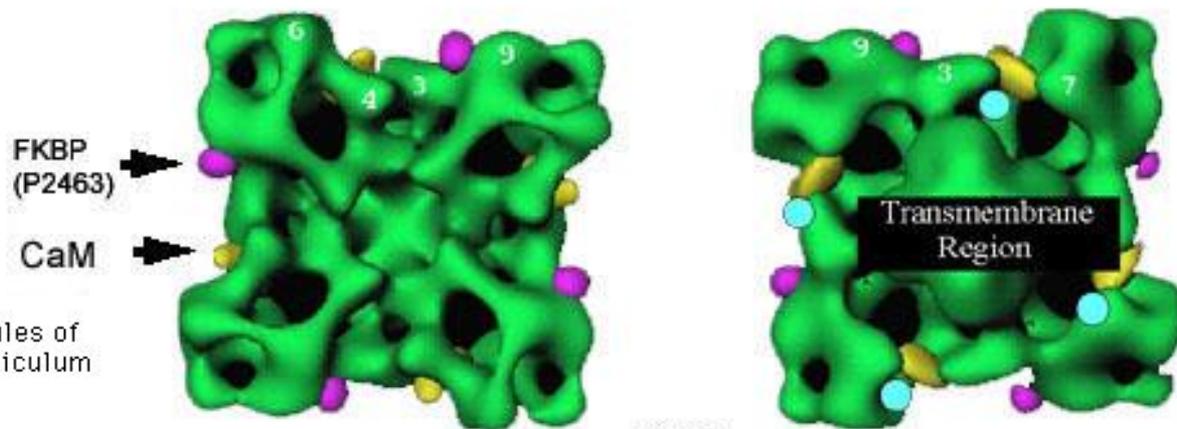


# Триггерные агенты злокачественной гипертермии

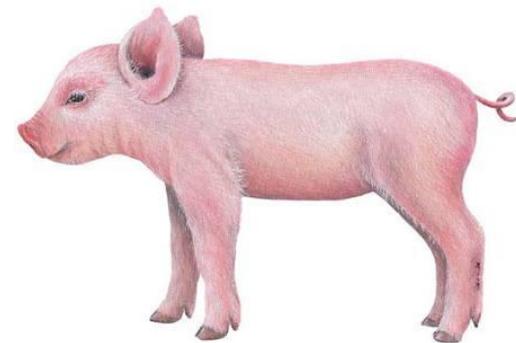
- **Галотан**
- **Энфлюран**
- **Изофлюран**
- **Дезфлюран**
- **Севофлюран**
- **(Сукцинилхолин)**
- Диэтиловый эфир
- Хлороформ
- Декаметоний
- Кофеин



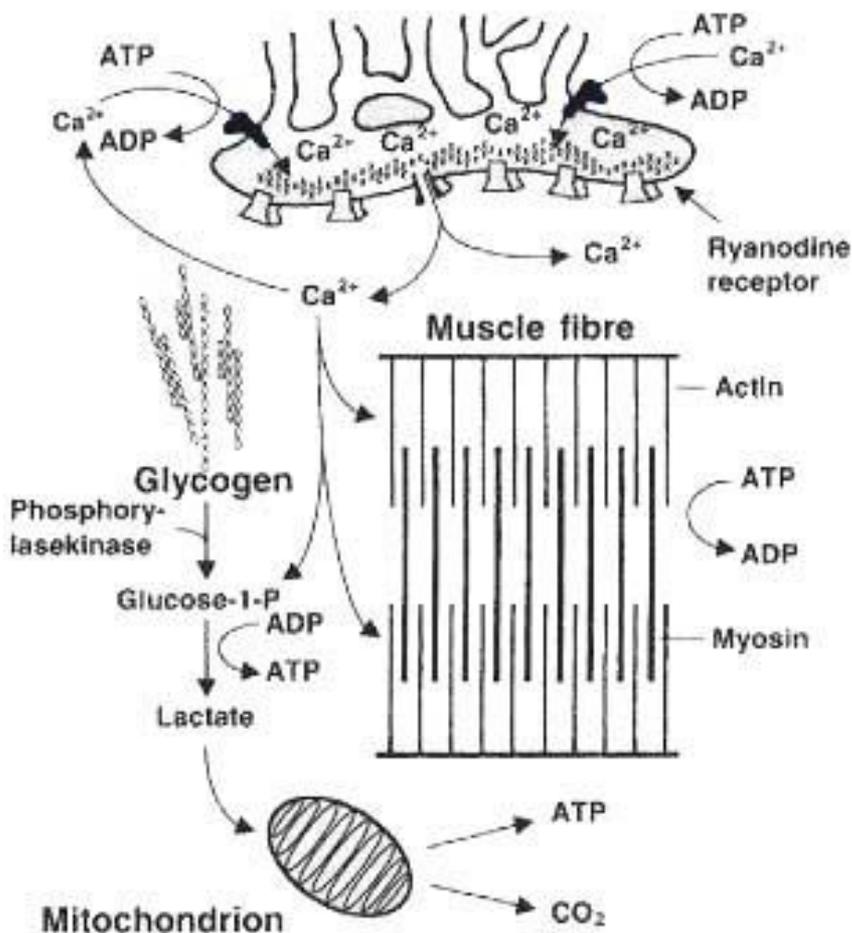
# Рианодинновый рецептор RyR1 – Ca<sup>2+</sup> канал CP



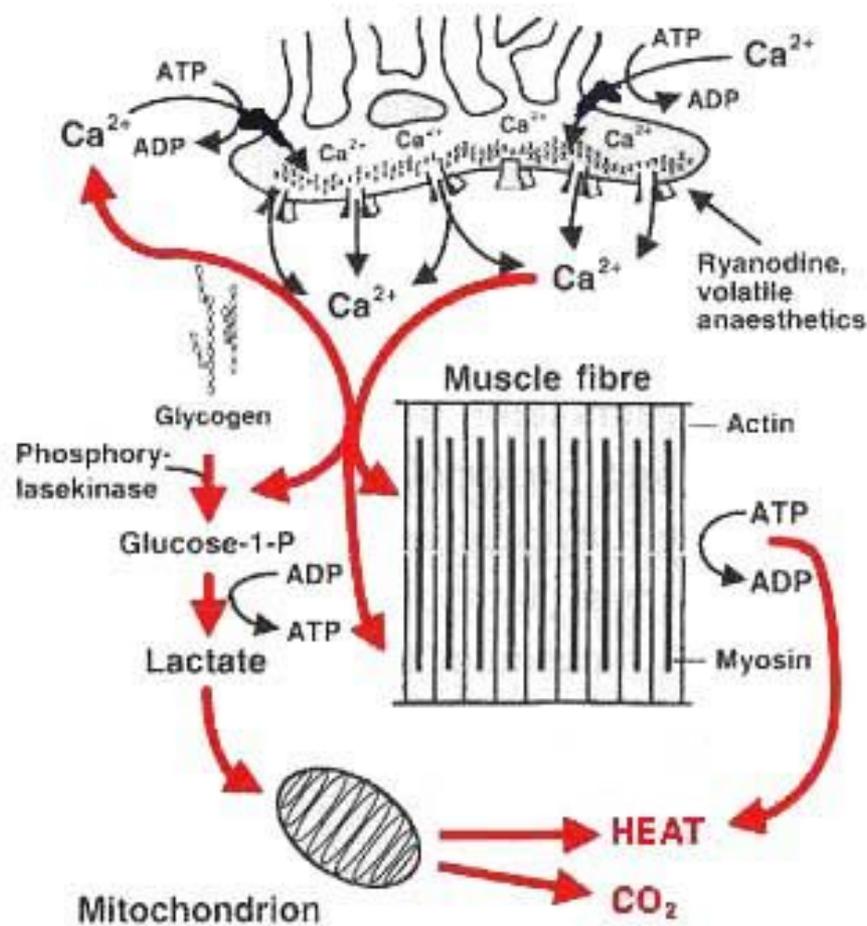
# Мышечное сокращение в норме и при ПЗГ



Normal muscle contraction cycle



MH muscle contraction cycle





# Патогенез злокачественной гипертермии





# Анамнез при ПЗГ

Прямые указания на состояния, сходные с ЗГ, у самого больного или его кровных родственников во время или после анестезии, смерти «от наркоза» в семье, и, кроме того:

- интенсивная физическая работа или высокая внешняя температура вызывают лихорадку, одервенение мышц или потемнение мочи,
- необычные реакции на триггеры (кофе!)
- высокая лихорадка при незначительных инфекциях,
- отсутствие колебаний температуры в течение суток,
- фебрильные судороги или «белая» гипертермия в детском возрасте,
- спонтанные «судороги» и мышечная слабость,
- избыток силы при слабой координации,
- мышечная кривошея, косоглазие и птоз, врожденные грыжи, кифосколиоз, частые переломы
- ряд генетически детерминированных заболеваний...



# Считают, что ПЗГ связана с другими наследственными синдромами:

- болезнью центрального стержня (термин: «кальциевые каналопатии», до 90% случаев обусловлены мутацией RyR1);
- мышечными дистрофиями:
  - - Duchenne,
  - - Fukuyama,
  - - Becker;
- синдромом King-Denborough;
- другими миопатиями (синдромом Schwartz-Jampel, периодическим параличом, врождённой миотонией);
- митохондриальной миопатией;
- дефицитом АТФазы в СР;
- дефицитом карнитин-пальмитиновой трансферазы и др....

Все согласны в том, что у пациентов с наследственными нейромышечными заболеваниями увеличен риск проявления симптомов ЗГ во время анестезии!

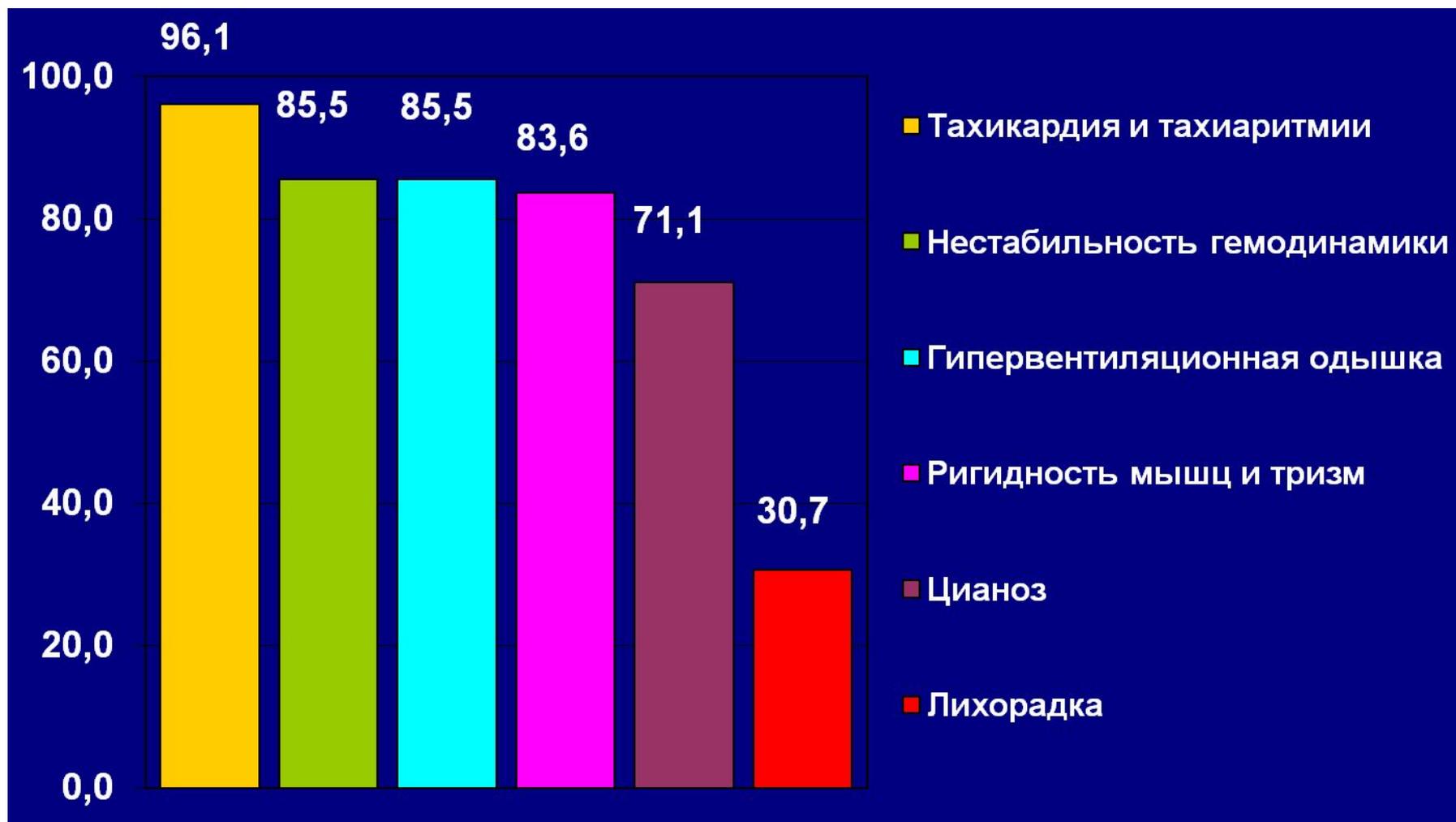


# КЛИНИКА КРИЗА ЗГ

- Быстрое увеличение  $PetCO_2$ ;
- Тахикардия, наджелудочковые и желудочковые аритмии, остановка кровообращения;
- Мышечная ригидность (MMS);
- Гипертермия (скорость подъема!)



# Частота проявления симптомов криза ЗГ (%)





# Рекомендации МНАУС (1994) по лечению криза 3Г

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





# Клиническая шкала вероятности диагноза ЗГ/ПЗГ

(Larach MG, Localio AR,  
Allen GC et al.  
Anesthesiology 1994, 80:  
771–9)

Процесс	Критерий, проявление	Баллы
<b>Ригидность</b>	Генерализованная ригидность мышц	15
	Ригидность жевательных мышц (тризм)	15
<b>Рабдомиолиз</b>	КФК $>20.000 \text{ Ед} \cdot \text{л}^{-1}$ после суцинилхолина	15
	КФК $>10.000 \text{ Ед} \cdot \text{л}^{-1}$ без суцинилхолина	15
	Темная моча в периоперационном периоде	10
	Миоглобин мочи $>60 \text{ мкг} \cdot \text{л}^{-1}$	5
	Миоглобин сыворотки $>170 \text{ мкг} \cdot \text{л}^{-1}$	5
	Калий крови, плазмы или сыворотки $>6 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$	3
<b>Гиперкапния</b>	$P_{\text{Ht}}\text{CO}_2 >55 \text{ мм рт.ст.}$ при адекватной ИВЛ	15
	$\text{PaCO}_2 >60 \text{ мм рт.ст.}$ при адекватной ИВЛ	15
	$P_{\text{Ht}}\text{CO}_2 >60 \text{ мм рт.ст.}$ при самостоятельном дыхании	15
	$\text{PaCO}_2 >65 \text{ мм рт.ст.}$ при самостоятельном дыхании	15
	Необъяснимая гиперкапния	10
	Необъяснимое тахипноэ	5
<b>Лихорадка</b>	Необъяснимо быстрый подъем температуры тела	15
	Необъяснимый подъем температуры выше $38,8 \text{ }^\circ\text{C}$	10
<b>Аритмии</b>	Необъяснимая синусовая тахикардия	3
	Желудочковая тахикардия или фибрилляция	3
<b>Наследственность</b>	Случаи ЗГ у ближайших родственников	15
	Случаи ЗГ у дальних родственников	5
<b>Другое</b>		
	ВЕ артериальной крови $< -8 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$	10
	pH артериальной крови $< 7,25$	10
	Быстрое купирование симптомов дантроленом	5
	Семейный анамнез ЗГ в сочетании с подозрительными симптомами в анамнезе пациента, отличными от подъема КФК	10
	Семейный анамнез ЗГ в сочетании с подъемом КФК в анамнезе пациента	10
<b>ПРАВИЛА ПОДСЧЕТА СУММЫ БАЛЛОВ:</b>		
Для каждого процесса учитывают только один критерий с наибольшим числом баллов;		
Исключение: учитывают все отмеченные у больного критерии из группы «Другое»;		
Критерии, набранные курсивом, учитывают в оценке вероятности ПЗГ, но не криза ЗГ!		
<b>ИНТЕРПРЕТАЦИЯ СУММЫ БАЛЛОВ:</b>		
Сумма баллов	Ранг по шкале	Вероятность диагноза ЗГ/ПЗГ
0–2	1	Диагноз практически исключен
3–9	2	Диагноз маловероятен
10–19	3	Скорее «Нет», чем «Да»
20–34	4	Скорее «Да», чем «Нет»
35–49	5	Диагноз весьма вероятен
$>50$	6	Диагноз практически достоверен



# Скрининг-тест: уровень КФК

- Средние значения КФК при ПЗГ в покое превышают таковые у НЗГ-пациентов, НО:
- И при ПЗГ уровни КФК могут быть нормальными,
- более 10% пациентов, оцененных как НЗГ, имеют высокие уровни КФК.
- Скрининг-тест на уровень КФК в покое пригоден для «сортировки» на предмет ПЗГ в отдельных семьях, но малочувствителен в популяции.



# Генетический анализ крови – наименее инвазивный подход

- Лocus, кодирующий RyR скелетных мышц (галотан-чувствительный locus), расположен в 6 хромосоме после гена, кодирующего глюкозо-фосфат-изомеразу, и H-гена, кодирующего антигены групп крови
- Рецепторы скелетных мышц человека закодированы в q 13.1-13.2 регионе 19 хромосомы
- В ПЗГ-семьях определено более 20 различных точечных мутаций RyR с частотой 2—10%
- ДНК-маркеры ПЗГ расположены в различных областях хромосом



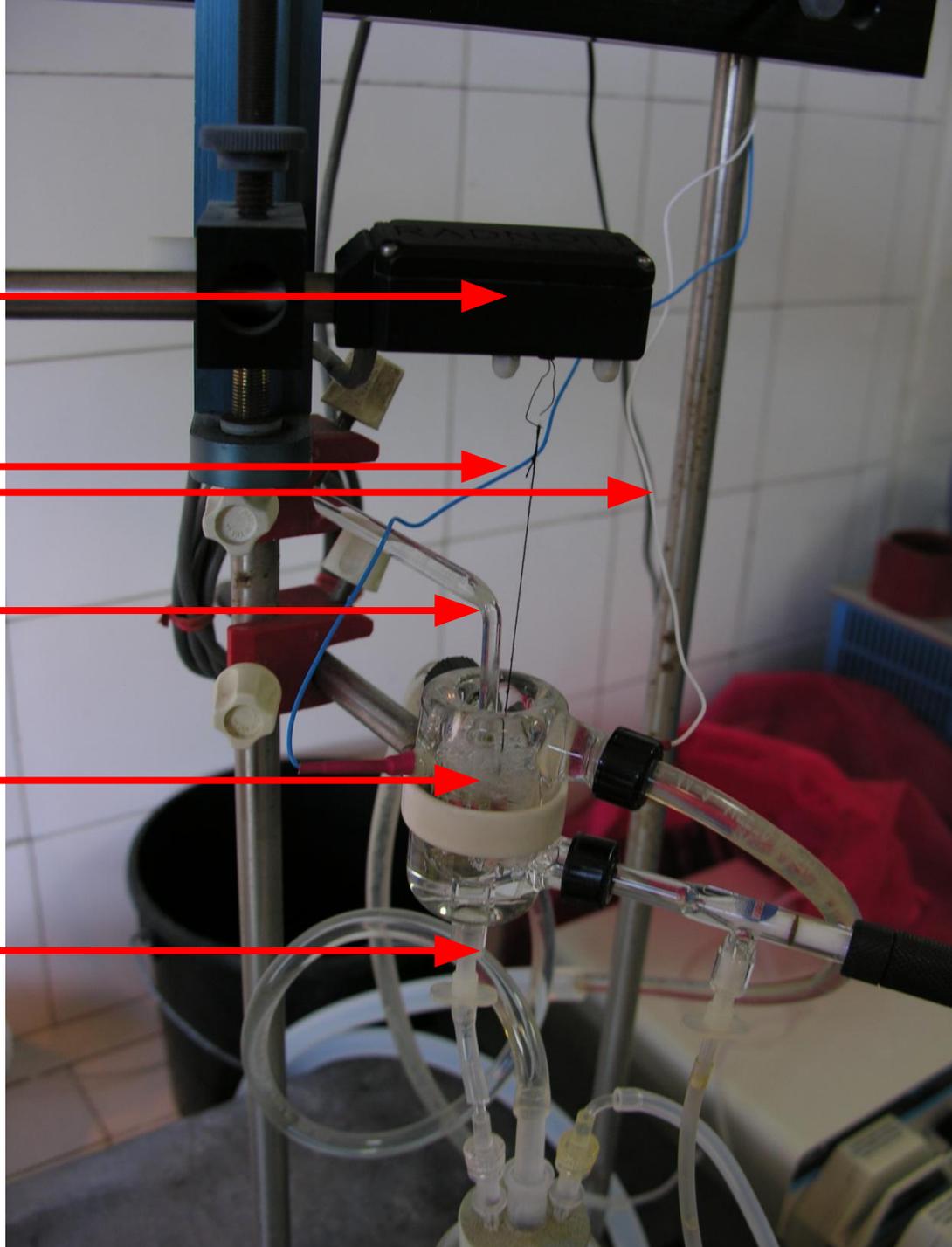
# Галотан-кофеиновый контрактурный тест

- Из *m. quadriceps femoris* под регионарной анестезией открытым способом берут биоптат с сохранением структуры волокон (хирургу ассистирует анестезиолог!)
- Мышечный образец разделяют на отдельные пучки, которые растягивают между двумя электродами в растворе Рингера-Локка
- Пучок стимулируют супрамаксимальным током
- Регистрируют мышечные сокращения, возникающие в результате стимуляции
- После уравнивания в систему с помощью испарителя вводят галотан в нарастающих концентрациях
- Такую же процедуру повторяют со вторым мышечным пучком, но с использованием вместо галотана кофеина



# Галотан-кофеиновый контрактурный тест (IVCT)

- 5
- 3
- 2
- 1
- 4





# Оценка результата IVCT

- После введения обоих тестовых веществ развивается мышечная контрактура  подтверждение диагноза «ПЗГ»
- Контрактура мышцы в обоих тестах отсутствует или не выражена  ПЗГ отсутствует
- Контрактура развивается либо только под действием кофеина, либо только под действием галотана  пациента расценивают как подозрительного в отношении ЗГ (*англ.* MNE, MN Equivocal), и в целях безопасности ведут как ПЗГ

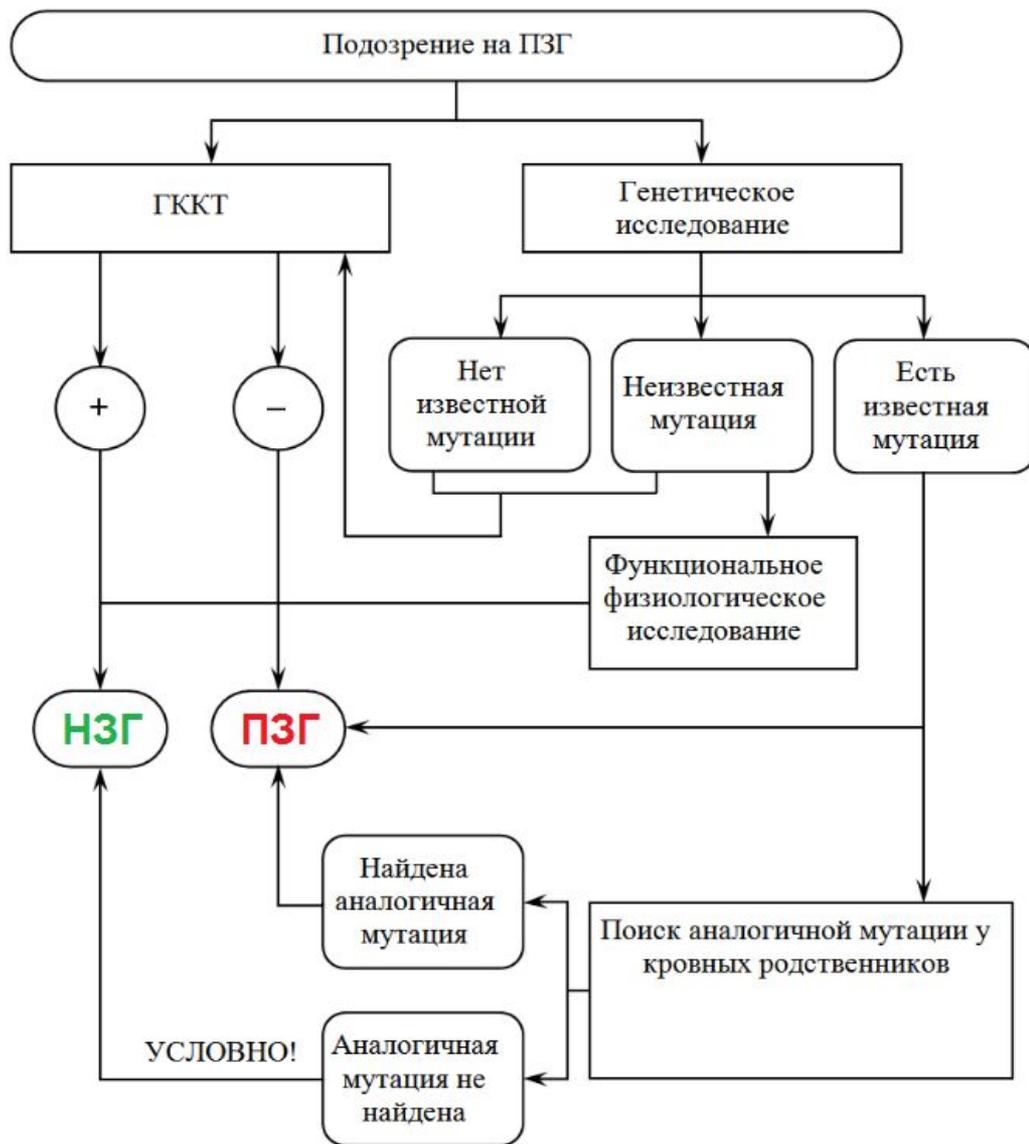


# Если генетический анализ не выявляет ни одной из известных мутаций , проводят галотан-кофеиновый тест

- в случае его отрицательного результата диагноз ПЗГ (и, соответственно, ЗГ в анамнезе) снимается;
- в случае положительного результата кровь пациента направляется в генетическую лабораторию для секвенирования генома (анализа последовательности кодонов) и описания ранее неизвестной мутации.



# Алгоритм диагностики ПЗГ: что мы можем?





# Безопасная анестезия у пациентов с ПЗГ

Индукция и поддержание общей анестезии без введения триггеров:

- опиоиды,
- барбитураты,
- этomidат,
- пропофол,
- бензодиазепины,
- закись азота,
- недеполяризующие миорелаксанты

Регионарная анестезия:

- местные анестетики как амидного, так и эфирного типов

После операции пациент должен находиться в ОРИТ в течение 4-6 ч – после малых операций и 24 ч – после больших вмешательств!



# Возможные причины синдрома рабдомиолиза

- Злокачественная гипертермия
- Искусственное кровообращение
- Применение сверхвысоких доз катехоламинов
- Злокачественный нейролептический синдром
- Серотониновый синдром
- Применение статинов
- Диэнцефально-катаболический синдром
- Стероидный рабдомиолиз
- «Синдром перетренированности»
- Системные термические воздействия (перегрев/переохлаждение)
- Синдром длительного сдавления/позиционной компрессии



# Проблемы

- Современная ингаляционная анестезия используется все шире
- Нет официального специализированного консультативного центра по ЗГ
- Проблема недостаточно широко и глубоко известна анестезиологам, в том числе детским
- Не зарегистрирован дантролен – единственный специфический препарат для лечения криза ЗГ
- Нет системы диагностики ПЗГ



# Последние ситуации...

- Первый случай криза на десфлуране
- Криз у ребенка 4 месяцев
- Ситуация в Белгороде

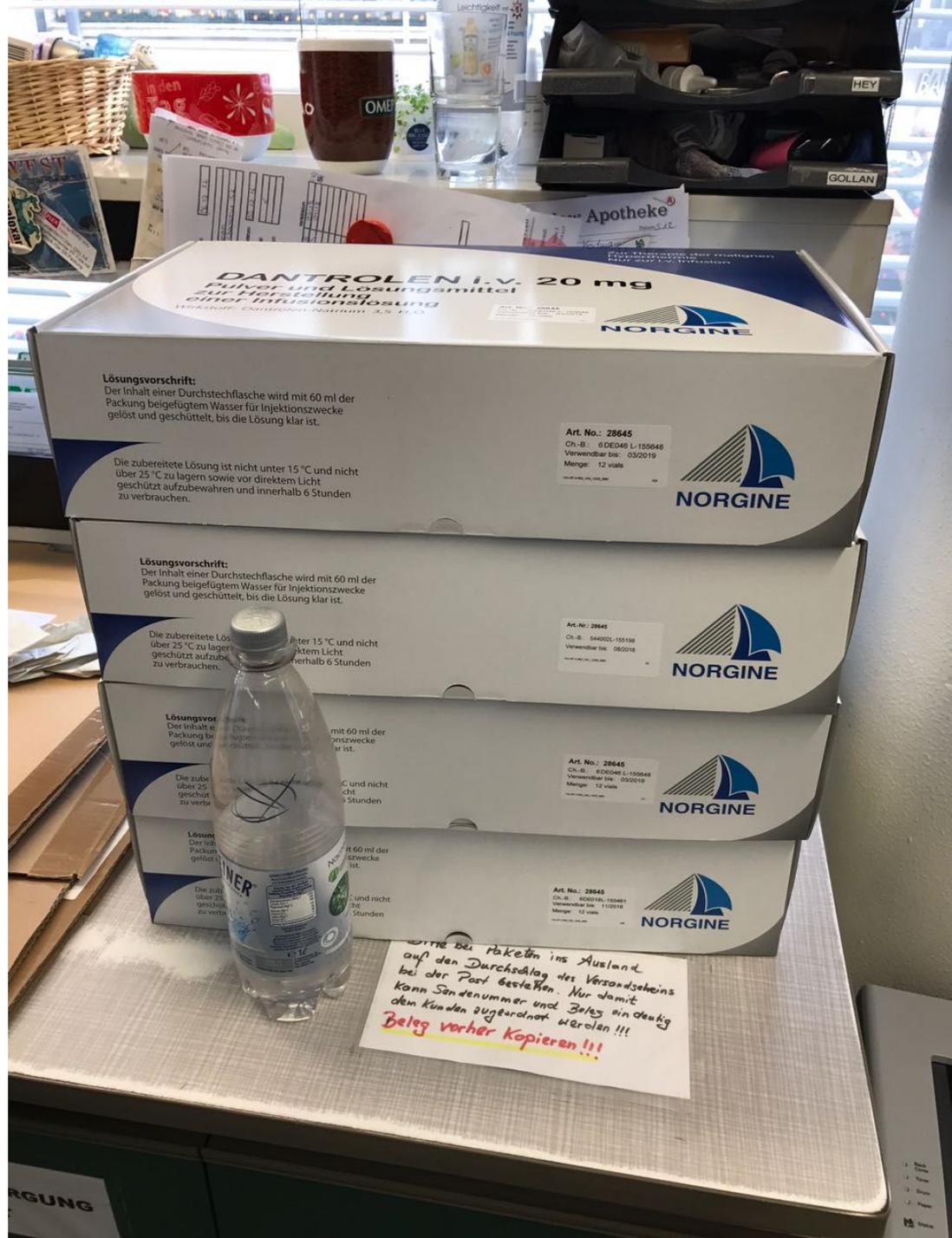


# Что нам необходимо?

- Создание специализированного центра с консультативными, методическими и образовательными задачами
- Повторная регистрация в РФ дантролена
- Образование анестезиологов!!!



# Дантролен





**Спасибо за  
внимание!**

**8 911 174 0303**

**[mail@vanevski.com](mailto:mail@vanevski.com)**

