Since 1999
P - ISSN 2226-7425
E - ISSN 2412-9437
The journal of scientific articles
Health & millennium Education
Журнал научных статей
Здоровье и в XXI веке образование

УДК 615.26:615.451.3:616-003.214

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ

Р.А. Карамян

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Москва, Россия

Аннотация. В данной статье расмотрен синдром злокачественной гипертермии (ЗГ). Этот синдром довольно редко встречается в повседневной практики врача, однако это не умаляет значимости данного заболевания. ЗГ — грозный синдром, который может привести к очень серьезным последствиям. Необходимо разрабатывать методы диагностики для предупреждения возникновения ЗГ. Лечение ЗГ должно проводиться своевременно и грамотно. Задачи и проблемы, с которыми сталкиваются врачи в РФ, связаны с тем, что на территории РФ нет препарата, который используется для лечения ЗГ, нет специальных лабораторий для диагносики данного заболевания. В РФ основной целью на данный момент является разработка установленного алгоритма действий при выявлении ЗГ, обучение медицинского персонала и легализация Дантролена.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия (ЗГ), патология клетки, дантролен, лечение и диагностика ЗГ.

Злокачественная гипертермия (ЗГ) — это генетически детерминированный синдром, который сопровождается атипичным метаболизмом в мышечной ткани, связанным с нарушением транспорта Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум. Это состояние острого гиперметаболизма скелетной мускулатуры, которое чаще всего возникает при проведении общей анестезии или после неё и проявляется повышенным потреблением кислорода, продукцией большого количества CO_2, накоплением лактата, что приводит к респираторному и метаболическому ацидозу, а также продукциии большого количества тепла. Это приводит к резкому ухудшению состояния пациента и часто к смерти.

Несмотря на серьезность и опасность данного синдрома, отсутствует должный подход в изучении, разработке диагностических критериев и алгоритма поведения медицинского персонала. Также нет универсального подхода и стандартов лечения данной патологии. Медицинский персонал не достаточно обучен. Также на территории РФ не зарегестрирован Дантролен — единственный препарат, созданный для лечения ЗГ [7].

Точная заболеваемость злокачественной гипертермией неизвестна. Случаи, выявленные во время общего наркоза, колеблются от 1 : 5000 до 1 : 50 000—100 000. Однако, истинное число людей с ЗГ, вероятно, намного больше, поскольку люди с ЗГ могут подвергаться анестезии беспрецедентно несколько раз, прежде чем произойдет клинический эпизод. А также много случаев ЗГ не обнаружены, потому что много людей с ЗГ никогда не подвергаются воздействию анестезиологических агентов, или у них нет ярких проявлений данного синдрома. Предполагаемая распространенность ЗГ является приблизительно 1 в 50 000 или меньше. Однако согласно результатам недавних молекулярно-генетических исследований, генетическая распространенность может быть до 1 : 2000—3000, потому что ЗГ наследуется по аутосомно-доминантному признаку [6].

ЗГ проявляется более часто у мужчин, чем у женщин. Обычно у детей и подростков со сред-

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации по отраслям «Медицинские науки» и «Социологические науки»

ним возрастом 18,3 лет. Хотя точная причина преобладания заболевания у мужского пола не ясна, есть гипотеза, в основе которой лежат различия в ионных каналах скелетных мышц из-за влияния половых гормонов. Есть также вероятность ложно положительных результатов при генетическом исследовании [2].

Смертность при ЗГ существенно снизилась с 70—80% до 10% после введения дантролена натрия для лечения ЗГ. Основываясь на недавних исследованиях, смертность составляет меньше чем 5% при раннем обнаружении эпизода ЗГ, используя капнографию, быстрое использование препарата дантролена и введение диагностического тестирования. Хотя показатели смертности при ЗГ низкие, уровень заболеваемости ЗГ намного выше. Согласно недавнему исследованию Larach и др. [4], уровень заболеваемости ЗГ составляет 34,8% и частота осложнений, таких как кома (9,8%), сердечная недостаточность (9,4%), отек легких (8,4%), почечная дисфункция (97,3%), диссеминированное внутрисосудистое свертывание (7,2%) и печеночная дисфункция (5,6%) [1; 6].

Этот высокий уровень заболеваемости подчеркивает потребность в дальнейшем изучении данного синдрома, а также способов его ранней диагностики и лечения.

Злокачественная гипертермия характеризуется гиперметаболизмом скелетной мышцы, который появляется у восприимчивых людей в основном после воздействия мощных анестезирующих средств или деполяризующих миорелаксантов во время анестезии. Причина дисфункционального регулирования кальция в скелетной мышце с ЗГ находится, в основном, в дефектном RYR1 (ryanodine receptor — рианодиновые рецепторы). Главный дефект в рецепторе (RYR1), а также в других белках, таких как, триадин и связывающий белок FK 506 ответственны за регулирование уровня кальция при ЗГ. Общепризнано, что ген RYR1 является основным, хотя не единственным, местом мутаций связанных с ЗГ. Приблизительно 70% семей с ЗГ несут мутации в RYR1. Несмотря на то, что точный механизм влияния триггерных веществ на рецепторы саркоплазматического ретикулума еще не был полностью объяснен, многочисленные экспериментальные данные из различных источников указывают на то, что первопричина этого гиперметаболизма связана с неконтролируемым выходом кальция из саркоплазматического ретикулум.

Во время сокращения мышечного волокна увеличивается количество внутриклеточного Ca^{2+}, который после сокращения возвращается в ЭПС. При ЗГ Са не уходит в ЭПС и остается внутриклеточно. Это приводит к активации АТФазы, закреплению тропонина и сокращению мышцы, а также киназы, фосфорилазы и гликогенолиза. Все эти процессы приводят к продукции АТФ и выделению большого количества тепла. С нарастанием Ca^{2+} в клетке, он проходит в митохондрии, где еще больше активирует аэробное окисление. В результате количество АТФ в клетке истощается, а потребность клетки в энергии возрастает. Это приводит к переходу клетки на анаэробный метаболизм, продукции лактата и лактоацидозу. Также увеличивается потребность в O_2 и выделение CO_2. Это приводит к метаболическому и газовому ацидозу. Так как увеличивается потребность клетки в O_2, происходит сужение периферических сосудов, это приводит к централизации кровотока и уменьшению теплоотдачи. В результате температура тела еще больше увеличивается и развивается гипертермия. Характерными проявлениями данного синдрома является гиперкапния ($ETCO_2$– end-tidal CO_2, концентрация CO_2 в выдыхаемом воздухе) кислородная десатурация, тахикардия, цианоз, лихорадка, ригидность мышц, рабдомиолиз, гиперкалиемия, шок. Необъяснимое повышение $ETCO_2$ может быть самым ранним и наиболее распространенным признаком ЗГ. Особенно, когда в качестве миорелаксанта используется сукцинилхолин.

При ЗГ гипертермия появляется резким повышением температуры на 1—2 °С каждые пять минут вплоть до 44 °С. Для безопасности пациентов рекомендуется проводить контроль температуры при любых анестезиологических манипуляциях в течение ≥ 30 минут.

Причин смерти при ЗГ несколько. В первые часы гиперкалиемия может привести к фибрилляции желудочков. Через несколько часов после приступа может развиться отек легких, коагулопатия (ДВС) или электролитный дисбаланс, что также

может привести к смерти. Через несколько дней после приступа ЗГ возможна полиорганная недостаточность, повреждение структур мозга, почечная декомпенсация.

Лечение ЗГ (рекомендации MHAUS — Malignant hyperthermia association of the United States) [5]:

♦ Как только подозревается ЗГ, введение любых анестезирующих веществ (ингаляционных анестетиков, сукцинилхолин) необходимо немедленно прекратить. Если операцию необходимо продолжить после приступа ЗГ, нужно использовать опиоиды, седативные средства и антидеполяризующие миорелаксанты.

♦ Получить дантролен.

♦ Гипервентиляция 100%-м кислородом 10 л/мин., с целью вывести ингаляционные анестетики и понизить ETCO2. При наличии вставьте фильтры активированного угля (Vapor-Clean™, Dynasthetics, Солт-Лейк-Сити, Юта) в контур, а также поменять контур. После одного часа фильтр Vapor-Clean™ может стать влажным, поэтому необходимо менять фильтры каждый час.

♦ Ввести в/в дантролен 2,5 мг/кг каждые 5 минут до уменьшения ETCO2, напряжения мышц и/или понижения сердечного ритма. Большие дозы (> 10 мг/кг) могут потребоваться пациентам с ригидностью мышц. Дантролен должен назначаться в дозе, купирующей все клинические проявления ЗГ. Несоблюдение этого правила может привести к рецидиву ЗГ.

♦ Давая большие дозы (> 10 мг/кг) без достижения положительной динамики, необходимо рассмотреть альтернативные диагнозы.

♦ Взять анализ крови (венозной или артериальной) на газовый состав, чтобы определить степень метаболического ацидоза. При Ph < 7,2 необходимо: создать гипервентиляцию для достижения нормокапнии, внутривенное введение бикарбоната натрия.

♦ Необходимо охладить пациента самым активным образом:

1) 2000—3000 мл охлажденного (4 °C) 0,9% NaCl в/в;

2) провести лаваж полостей тела холодными растворами, использовать охлаждающие одеяла;

3) провести измерение температуры тела в течение всего периода лечения. Прекратите охлаждать, когда температура уменьшится до 38 °C.

♦ При гиперкалиемии (K > 5,9 или меньше с изменениями кардиограммы):

1) хлорид кальция 10 мг/кг (максимальная доза 2000 мг) или глюконат кальция 30 мг/кг (максимальная доза 3000 мг);

2) бикарбонат натрия 1—2 mEq/kg в/в (максимальная доза 50 mEq);

3) глюкоза/инсулин: для детей: 0,1 единицы регулярный инсулин/kg IV и декстроза на 0.5 гр/кг; для взрослых пациентов: 10 единиц регулярный инсулин в/в и глюкоза на 50 мл 50%. Проверка уровня глюкозы ежечасно;

4) для рефрактерной гиперкалиемии нужно рассмотреть альбутерол (или другой бета-агонист).

♦ При аритмии:

1) амиодарон: 300 мг для взрослых (3 мг/кг в/в);

2) β-блокаторы (пропранолол, метопролол, эсмолол) — при тахикардии;

3) но избегают блокаторов Са-каналов!!

♦ Интраоперационный мониторинг:

1) непрерывное рутинное анестезиологическое мониторирование (SaO_2, ЭКГ, неинвазивное измерение АД, $ETCO_2$);

2) измерение температура тела;

3) наличие периферического венозного катетера с большим диаметром;

4) наличие центрального венозного, артериального катетера, а также мочевого катетера;

5) измерять в крови K^+, КК, КОС артериальной крови, миоглобин и глюкозу;

6) измерение почечной и печеночной функций, коагуляцию;

7) проводить активной мониторирование не менее чем 24 ч.

♦ Поддерживать мочевыделительную функцию почек (> 2 мл/кг/час):

1) фуросемид 0,5—1 мг/кг;

2) маннитол 1 г/кг;

3) введение кристаллоидов (р-р Рингера, NaCl 0,9%) в/в.

Ключевые показатели стабильности включают:

♦ $ETCO_2$ уменьшается или доходит до нормальных показателей;

♦ сердечный ритм стабилен или без признаков аритмий;

- температура понижается;
- мышечной ригидности нет.

Дантролен остается в настоящее время единственным специфическим препаратом для лечения ЗГ. По мнению одних авторов, дантролен препятствует выходу Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, а также является антагонистом в реакции связывания актин-миозин-тропонин-тропомиозин [1]. Другие авторы считают, что дантролен непосредственно связывается с рианодиновыми рецепторами (RYR–1) в ЭПС и блокируют выход Ca^{2+} в клетку [3].

Одним из веществ, вызывающих ЗГ, является сукцинилхолин (Дитилин). Он широко используется в анестезиологической практике в качестве миорелаксата деполяризующего действия. Преимуществом данного препарата является быстрота действия, эффект проявляется через 1 минуту, и длительность действия 10—15 минут. Однако одним из самых тяжелых побочных эффектов является ЗГ. Препаратами замещения в данном случае могут служить миорелаксанты антидеполяризующего действия (рокуроний или пипекуроний). Однако длитьность действия данных прпаратов значительно дольше (> 1 часа). Для решения данной проблемы был разработан препарат Sugammadex, который действует менее продолжительно, чем рокуроний, и, что самое главное, не вызывает ЗГ [5].

Поскольку почти во всех случаях ЗГ в повседневной жизни не проявляется, необходимо провести определенное тестирование, чтобы подтвердить или исключить ЗГ. Диагностическое тестирование обязательно следует проводить людям, у которых есть родственники с ЗГ. Это было бы существенное улучшение для управления рисками анестезии.

Стандартный тест на диагноз ЗГ — голотаново-кофеиновый тест контрактуры мышц и молекулярный генетический тест.

Голотаново-кофеиновый тест требует выполнения биопсии поперечно-полосатой мускулатуры и проводится в 40 лабораториях мира, причем 15 центров расположены на территории США и около 20 в европейских странах. Благодаря усилиям Европейского бюро по изучению ЗГ и Североамериканской Ассоциации по ЗГ (MHAUS) проведена стандартизация этого теста во всех странах, где выполняется данный тест, и были четко определены диагностические критерии. Тест проводится следующим образом: мышечное волокно помещают в раствор кофеина, при этом в норме его разрыв происходит при прикладывании усилия в > 0,2 г, а при предрасположенности к ЗГ его разрыв происходит при усилии в > 0,3 г. При помещении мышечного волокна в среду, содержащую галотан снижение концентрации галотана на 3% смещает точку разрыва волокна с > 0,7 г до > 0,5 г. Данные литературы позволяют утверждать, что этот тест является на 100% чувствительным и на 78% специфичным.

Молекулярное генетическое тестирование на ЗГ было введено относительно недавно. Оно используется в качестве диагностического теста в Европе и Северной Америке.

Молекулярное генетическое тестирование было сначала предложено в качестве метода диагноза ЗГ в 1990 г., когда была определена мутация в пределах RYR1, кодирующего канал выпуска кальция в скелетной мышце.

В настоящее время, несмотря на более чем 300 мутаций в RYR1, были определены 30 функционально подтвержденных причинных точечных мутаций определяющих ЗГ. Основное ограничение генетического скрининга ЗГ на сегодняшний день заключается в том, что нельзя диагностировать ЗГ только основываясь на генетическом анализе. Для постановки диагноза при выявлении мутации в гене необходимо провести контрактурный тест. Однако если у пациента обнаружен мутантный ген и контрактурный тест положителен, в этом случае его родственники могут пройти только генетический тест. Выявление у них мутантного гена говорит о том что у них ЗГ и нет необходимости ставить кофеино-галотановый тест.

У молекулярного генетического теста есть некоторые ограничения, включая относительно низкую чувствительность (25%) и различные фенотипические проявления у разных индивидуумов. Продолжающиеся расследования представят дальнейшие причинные мутации, и таким образом улучшат полноценность и эффективность молекулярного генетического тестирования в будущем [2].

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации по отраслям «Медицинские науки» и «Социологические науки»

Таким образом, мы видим, что ЗГ представляет собой серьезную опасность для жизни пациентов, несмотря на редкость и малую распространенность. Исследования в данной области продолжаются. Основные вопросы, которые остаются открытыми на сегодняшний день — это создание доступных препаратов, которые заменили бы сукцинилхолин и другие триггерные вещества. Необходимым является легализация, распространение дантролена и обучение персонала работы с ним. Основной проблемой на территории РФ является отсутствие данотролена, без которого невозможно лечение ЗГ, и отсутствие лабораторий для диагностики данного заболевания. Необходимо привлечь внимание клиницистов в нашей стране к проблеме ЗГ, улучшить диагностику и терапию этого заболевания, это приведет к понижению нежелательных эффектов и летальности от злокачественной гипертермии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Charles J. Coté, MD, John F. Ryan, MD, I. David Todres, MD, Nishan G. Goudsouzian, MD. A practice of Anesthesia for Infants and Children. 2001; 616—628.

2. Dong-Chan Kim Malignant hyperthermia Korean J Anesthesiol. 2012 Nov; 63(5): 391—401. Published online 2012 Nov 16.

3. James W Chapin, MD Professor Emeritus, Department of Anesthesiology, University of Nebraska Medical Center. http://emedicine.medscape.com.

4. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. Anesth Analg.2010;110:498—507. [PubMed].

5. http://www.mhaus.org.

6. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:21. [PubMed].

7. http://rusanesth.com/stati/obshhaya-anesteziologiya/st3.html

MALIGNANT HYPERTHERMIA

R.A. Karamian

First MSMU named after I.M. Sechenov
Moscow, Russia, 119991

Annotation. This article is about the malignant hyperthermia syndrome (MHS). This syndrome meets in daily practice of the doctor quite seldom, however it doesn't deflate the importance of this disease. MHS is a serious syndrome which can lead to very bad after-effects. It is necessary to develop diagnostics methods for prevention the MHS. MHS has to be treated opportunely and competently. In the Russian Federation doctors face such problems as the lack of necessary medications like dantrolen, special laboratories for MHS diagnostics. The fundamental purposes in the Russian Federation are the development of the established algorithm, training of the medical personnel and legalization of Dantrolen.

Key words: malignant hyperthermia syndrome (MHS), cell pathology, dantrolen, treatment and diagnostics of MHS.

REFERENCES

1. Charles J. Coté MD, John F. Ryan, MD, I. David Todres, MD, Nishan G. Goudsouzian, MD. A practice of Anesthesia for Infants and Children. 2001; 616—628.

2. Dong-Chan Kim Malignant hyperthermia Korean J Anesthesiol. 2012 Nov; 63(5): 391—401. Published online 2012 Nov 16.

3. James W Chapin, MD Professor Emeritus, Department of Anesthesiology, University of Nebraska Medical Center. http://emedicine.medscape.com.

4. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. Anesth Analg.2010;110:498—507. [PubMed]

5. http://www.mhaus.org.

6. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:21. [PubMed]

7. http://rusanesth.com/stati/obshhaya-anesteziologiya/st3.html.