

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ

С.С. КИРЕЕВ, О.С. БЕРИАШВИЛИ

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
пр-т Ленина, д. 92, Тула, 300028, Россия*

Аннотация. Злокачественная гипертермия является состоянием острого гиперметаболизма скелетной мускулатуры, которое возникает при проведении общей анестезии или сразу же после нее (вызывается летучими ингаляционными анестетиками, сукцинилхолином и, вероятно, стрессом) и проявляется повышенным потреблением кислорода, накоплением лактата и продукцией большого количества CO_2 и тепла. Гипертермия является потенциально опасным фатальным осложнением общей анестезии. Данная патология впервые была описана *Denborough u Lovell* в 1960 г. в письме редактору журнала *Lancet* как случай интраоперационной гипертермии у молодого человека, десять из двадцати четырех родственников которого умерли во время или после проведения общей анестезии. За более чем сорокалетнюю историю изучения представления анестезиологов преодолели путь от «священного ужаса» перед этим грозным и некогда загадочным заболеванием до вполне ясного понимания его механизма и принципов терапии. Однако те научные исследования (в области патофизиологии, нейрофизиологии, генетики) и организационные мероприятия, которые были проведены за прошедшие десятилетия, заставляют по-новому взглянуть на эту проблему и тактику ее терапии.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия, диагностика и лечение.

MALIGNANT HYPERTHERMIA

S.S. KIREEV, O.S. BERIASHVILI

FSBE HE "Tula State University", Medical Institute, Lenin av., 92, Tula, 300028, Russia

Abstract. Malignant hyperthermia is a condition of acute hypermetabolism of skeletal muscles that occurs during or after general anesthesia (caused by volatile inhalation anesthetics, succinylcholine and probably stress) and manifests itself by increased oxygen consumption, accumulation of lactate and a large amount of production CO_2 and heat. Malignant hyperthermia is a potentially dangerous fatal complication of general anesthesia. This pathology was first described by *Denborough and Lovell* in 1960 in a letter to the editor of *Lancet* magazine as a case of intraoperative hyperthermia in a young person, ten of whose twenty-four relatives died during or after general anesthesia. For more than forty years of the malignant hyperthermia study, the views of anesthetists have overcome the path from the "sacred horror" in front of this formidable and once mysterious disease to a completely clear understanding of its mechanism and the principles of therapy. However, those scientific studies (in the field of pathophysiology, neurophysiology, genetics) and organizational measures that have been carried out over the past decades, make it necessary to take a fresh look at the problem of malignant hyperthermia and the tactics of its therapy.

Key words: malignant hyperthermia, diagnosis and treatment.

Злокачественная гипертермия (ЗГ) это генетически детерминированный синдром, сопровождающийся состоянием острого гиперметаболизма скелетной мускулатуры, которое возникает при проведении общей анестезии или сразу же после нее (вызывается летучими ингаляционными анестетиками, сукцинилхолином и, вероятно, стрессом) и проявляется повышенным потреблением кислорода, накоплением лактата и продукцией большого количества CO_2 и тепла [3, 6-8, 12].

ЗГ является потенциально опасным фатальным осложнением общей анестезии. Данная патология впервые была описана *Denborough u Lovell* в 1960 году в письме редактору журнала *Lancet* как случай интраоперационной гипертермии у молодого человека, десять из двадцати четырех родственников которого умерли во время или после проведения общей анестезии. Это осложнение встречается преимущественно у детей, но может развиваться в любом возрасте [7, 8, 12].

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.

Этиология. ЗГ является наследственным заболеванием, передающимся по аутосомно-доминантному типу наследования с различной степенью пенетрантности. Ген или группа генов, которые участвуют в развитии данной патологии, предположительно расположены в 19 паре хромосом на участке

13.1. Названный генетический участок отвечает за структуру и функции кальциевых каналов саркоплазматического ретикула миоцитов скелетных мышц. Кроме того, у людей с предрасположенностью к ЗГ выявлено нарушение метаболизма некоторых жирных кислот, а также обнаруживается дефект натриевых каналов [2, 9, 15].

Некоторые заболевания мышц и костей сопряжены с относительно высоким риском ЗГ, например, миопатия Дюшенна, миотония, синдром несовершенного остеогенеза, болезнь центрального стержня (разновидность доброкачественной непрогрессирующей миопатии). При синдроме Кинга-Денборо (низкорослость, задержка умственного развития, аномалии костей и мышц) риск ЗГ чрезвычайно высок [4, 12, 14].

С повышенным риском ЗГ сопряжены некоторые операции: ортопедические (репозиция при вывихах); операции на голове и шее (пластика при расщелине неба, тонзиллэктомия, аденоидэктомия, стоматологические операции); офтальмологические (коррекция птоза и косоглазия) [1, 2, 4].

Другие факторы риска: осложнения анестезии в семейном анамнезе; непереносимость продуктов, содержащих кофеин; необъяснимая гипертермия и мышечные спазмы в анамнезе. Вместе с тем ЗГ может возникнуть даже в отсутствие каких-либо осложнений анестезии при предшествующих вмешательствах и в семейном анамнезе. Спазм жевательных мышц при индукции анестезии указывает на повышенный риск злокачественной гипертермии [4, 10, 11].

Все это позволяет считать ЗГ генетически полиэтиологической, что объясняет связь этого заболевания с некоторыми другими наследуемыми расстройствами.

Препараты, способные провоцировать ЗГ называются триггерными агентами. Традиционно триггерными считаются сукцинилхолин и галогенсодержащие ингаляционные анестетики. Сукцинилхолин относительно противопоказан для применения у детей в связи с тем, что способен вызвать гиперкалиемию у детей с недиагностированной миопатией. В 90-е годы, при значительном снижении частоты использования за рубежом сукцинилхолина, появились сообщения о том, что ЗГ может быть вызвана стероидными миорелаксантами (векурониум и панкурониум), которые ранее относились к безопасным. Все местные анестетики, как эфирные, так и амидные, признаны безопасными в отношении ЗГ [1, 24, 25].

Таблица 1

Участие анестетиков в развитии ЗГ

Триггерные препараты	Безопасные препараты
Сукцинилхолин	Барбитураты
Векуроний	Бензодиазепины
Панкуроний	Опиоиды
Декаметоний	Закись азота
Диэтиловый эфир	Нестероидные недеполяризующие мышечные релаксанты
Галотан	Все местные анестетики
Энфлюран	Этомидат
Изофлюран	Пропофол
Дезфлюран	Кетамин
Севофлюран	

ЗГ может быть спровоцирована и такими нефармакологическими факторами, как страх перед операцией, стресс и травма. Сообщения о развитии синдрома у людей без применения триггерных препаратов крайне редки [9, 20, 21].

Распространенность. Частота этого синдрома составляет примерно 1 на 15 000 случаев общей анестезии у детей и 1 на 50000 случаев общей анестезии у взрослых. Умеренно выраженные, abortивные формы ЗГ встречаются с частотой 1 на приблизительно 4500 случаев анестезии с применением триггерных препаратов [4, 26, 27].

У лиц мужского пола ЗГ встречается примерно в 4 раза чаще, чем женского. Обычно у детей и подростков со средним 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 [5, 10, 13]. Описаны случаи ЗГ у детей пяти- и шестимесячного возраста [9, 14, 16].

Частота молниеносной формы ЗГ:

- 1:251063 случаев общей анестезии;
- 1:84488 случаев с применением ингаляционных анестетиков;
- 1:61 961 с применением ингаляционных анестетиков и сукцинилхолина.

Частота abortивной формы ЗГ:

- 1:16 303 случаев общей анестезии;
- 1:6 167 случаев с применением ингаляционных анестетиков;
- 1:4 201 с применением ингаляционных анестетиков и сукцинилхолина.

Патогенез. Механизм злокачественной гипертермии на клеточном уровне пока еще недостаточно изучен, но одним из ключевых его звеньев может быть повышение концентрации кальция в миоплазме [4, 17, 18].

Во время сокращения мышечного волокна увеличивается количество внутриклеточного Ca^{2+} , который после сокращения возвращается в ЭПС. При ЗГ Ca^{2+} 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 активизирует 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, 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 [5, 19, 22].

Клиника.

К классическим признакам ЗГ относятся:

- Тахикардия (необъяснимая);
- Гиперкапния;
- Тахипноэ;
- Мышечная ригидность;
- Цианоз;
- Резкое повышение температуры;
- Нестабильное кровяное давление;
- Аритмия (желудочковая);
- Ацидоз (респираторный и метаболический);
- Коагулопатия (ДВС-синдром).

Тахикардия зачастую является наиболее ранним клиническим симптомом ЗГ. Причиной недооценки этого симптома является то, что тахикардию вызывают и такие банальные интраоперационные состояния, как поверхностная анестезия, гиперкапния, гипоксемия, гиповолемия и влияние антихолинэргических препаратов.

Аритмия при ЗГ обусловлена, как правило, симпатической стимуляцией и повышением $PaCO_2$. В начальной стадии ЗГ наиболее частыми нарушениями ритма являются желудочковая тахикардия и экстрасистолия. Развитие гиперкалиемии проявляется на ЭКГ типичными признаками (заострение зубца Т и расширение комплекса QRS). При прогрессировании патологического процесса развивается брадикардия с последующей остановкой сердечной деятельности. Причиной остановки сердца является резкая гиперкалиемия на фоне гипоксии и метаболических расстройств.

Повышение симпатического тонуса вызывает в ранней фазе ЗГ выраженный рост артериального давления. По мере усугубления метаболических нарушений артериальное давление начинает падать в результате вторичного угнетения миокарда.

Гиперметаболизм скелетной мускулатуры приводит к чрезвычайно быстрому нарастанию $PaCO_2$. У пациентов, находящихся на спонтанном дыхании, развивается тахипноэ, что может быть одним из наиболее ранних симптомов ЗГ. У искусственно вентилируемых пациентов начинает быстро нарастать CO_2 в конце выдоха, несмотря на попытки увеличения минутной вентиляции. При использовании полузакрытого контура, резко повышается температура абсорбера и изменяется цвет сорбента (если сорбент обладает этим свойством). При отсутствии гиперкапнии диагноз ЗГ маловероятен [5, 19, 22].

В результате неадекватного обеспечения повышенной потребности в кислороде или развивающейся сердечно-сосудистой недостаточности может возникнуть цианоз. При неблагоприятном течении ЗГ в поздней стадии может развиться отёк лёгких как следствие декомпенсации функции миокарда и повышения сосудистой проницаемости.

Генерализованная мышечная ригидность очень часто наблюдается в развёрнутой стадии ЗГ. Клинически этот симптом может быть выражен в разной степени, от лёгкой неподатливости до генерализованной мышечной контрактуры. На степень ригидности могут влиять такие факторы, как выраженность

ЗГ и собственно объём мышечной массы. Курареподобные миорелаксанты не купируют контрактуру, вызванную ЗГ.

Очень частым симптомом называют ригидность жевательной мускулатуры, и, тем не менее, этот симптом остаётся спорным. Под *ригидностью жевательных мышц* (РЖМ) понимают контрактуру жевательных мышц в ответ на введение сукцинилхолина. РЖМ достигает своего максимума спустя несколько секунд после полной периферической релаксации мышц и окончания фасцикуляций, доставляя порой значительные трудности при интубации. РЖМ может быть первым симптомом ЗГ. Пациенты с РЖМ чаще умирают от ЗГ. РЖМ чаще наблюдается у детей и именно у тех, кому индукция осуществлялась путём аппаратно-масочной ингаляции галотана с последующим в/в введением сукцинилхолина, чем когда индукция проводилась только внутривенными препаратами. Выраженность этого признака варьирует от весьма умеренной РЖМ до невозможности открыть рот (симптом «стальных челюстей»). Повышение температуры может оказаться достаточно поздним симптомом ЗГ. Здесь нужно заметить, что особую диагностическую ценность имеет не столько высокая температура кожных покровов, сколько темп её нарастания. Для ЗГ характерно молниеносное повышение температуры тела от нормальных величин до 41–42°C и выше. Температура нарастает со скоростью большей, чем 0,5° C за каждые 15 минут [5, 19, 23].

Дифференциальный диагноз. Классические признаки ЗГ включают в себя тахикардию, тахипноэ, лихорадку, генерализованную ригидность мышц, метаболический и респираторный ацидоз, снижение насыщения гемоглобина кислородом в центральной венозной крови и гиперкапнию, и увеличение CO_2 в конце выдоха ($ETCO_2$). Все анестезиологи должны суметь распознать фульминантный, классический эпизод ЗГ и лечить его активным путем. Клиницист должен пытаться справиться с этим потенциально угрожающим жизни состоянием в максимально ранние сроки, не дожидаясь, пока проявятся все классические признаки, позволяющие достоверно поставить диагноз ЗГ. Пытаясь диагностировать и лечить ЗГ в более ранние сроки, мы можем допустить ошибку в диагнозе и спутать ЗГ с другой патологией. Два нижеследующих достоверных признака ЗГ позволяют не допустить ошибки в диагнозе: 1) увеличенное $ETCO_2$, и 2) увеличение частоты сердечных сокращений и повышение температуры [4, 5, 19]. Повышение $ETCO_2$ является наиболее достоверным клиническим признаком ЗГ. Любое увеличение $ETCO_2$ на 5 мм рт. ст. и более сверх установленной нормы должно быть тщательно анализировано. Некоторые случаи ЗГ в самом начале не всегда сопровождаются увеличением $ETCO_2$ сверх установленной нормы. Это может быть связано с гипервентиляцией, погрешностями при измерении $ETCO_2$, или наличием большой разницы между показателями $ETCO_2$ и концентрации CO_2 в артериальной крови. Эпизоды увеличения частоты сердечных сокращений или повышения температуры (более чем на 2°C в час или 1°F за 15 мин.) также должны быть подвергнуты тщательному анализу. Не связанные со ЗГ причины должны быть быстро выявлены и устранены. Также особое внимание обратим на то, что при интоксикации кокаином возникает состояние гиперметаболизма, которое сопровождается тахикардией, лихорадкой и ригидностью мышц, о чем необходимо помнить при проведении дифференциального диагноза. Если какую-либо другую причину состояния гиперметаболизма быстро выявить не удастся, то выносят диагноз ЗГ и начинают проводить лечение в соответствии с поставленным диагнозом [15].

Диагностика. Больные, перенесшие очевидный приступ злокачественной гипертермии, считаются предрасположенными к этому заболеванию. В настоящее время наиболее специфичным диагностическим тестом является галотан-кофеиновый контрактальный тест. Этот метод 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. В настоящее время в России он недоступен. Тест проводится следующим образом: мышечное волокно помещают в раствор кофеина, при этом в норме его разрыв происходит при прикладывании усилия более 0,2 г, а при ПЗГ его разрыв происходит при усилии более 0,3 г. При помещении мышечного волокна в среду, содержащую галотан снижение концентрации галотана на 3% смещает точку разрыва волокна с более чем 0,7 г до более чем 0,5 г. Данные литературы позволяют утверждать, что этот тест является на 100% чувствительным и на 78% специфичным. Лабораторные исследования выявляют миоглобинурию, снижение напряжения кислорода в смешанной венозной крови, повышение уровня кальция, калия, креатинфосфокиназы сыворотки (через 6, 12 и 24 ч после криза), а также миоглобина сыворотки. При анализе газов артериальной крови выявляют смешанный метаболический и респираторный ацидоз [4].

Лечение (рекомендации *MHAUS* — *Malignant hyperthermia association of the United States*) [3]:

1) 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.

2) Получить дантролен.

3) Гипервентиляция 100%-м кислородом 10 л/мин., с целью вывести ингаляционные анестетики и понизить $ETCO_2$. 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*TM может стать влажным, поэтому необходимо менять фильтры каждый час.

4) Ввести в/в дантролен 2,5 мг/кг каждые 5 минут до уменьшения $ETCO_2$, напряжения мышц и/или понижения сердечного ритма. Большие дозы (более 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.

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

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

7) Необходимо охладить пациента самым активным образом:

- a) 2 000-3000 мл охлажденного ($4^{\circ}C$) 0,9% $NaCl$ в/в;
- b) провести лаваж полостей тела холодными растворами, использовать охлаждающие одеяла;
- c) провести измерение температуры тела в течение всего периода лечения. Прекратите охлаждать, когда температура уменьшится до $38^{\circ}C$.

8) При гиперкалиемии (K^+ 5,9 или больше с изменениями кардиограммы):

- a) хлорид кальция 10 мг/кг (максимальная доза 2000 мг) или глюконат кальция 30 мг/кг (максимальная доза 3000 мг);
- b) бикарбонат натрия средняя доза для взрослых составляет от 2 до 5 ммоль/кг (2-5 мл/кг), вводят в течение 4-8 часов. Для детей доза составляет 1 ммоль/кг (1 мл/кг) при медленном введении;
- c) глюкоза/инсулин: для детей: 0,1 единицы регулярный инсулин 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;
- d) для рефрактерной гиперкалиемии нужно рассмотреть альбутерол (или другой бета-агонист).

9) При аритмии:

- a) амиодарон: 300 мг для взрослых (3 мг/кг в/в);
- b) β -блокаторы (пропранолол, метопролол, эсмолол) — при тахикардии;
- c) но избегают блокаторов Ca -каналов!!

Интраоперационный мониторинг:

- a) непрерывное рутинное анестезиологическое мониторирование (PaO_2 , ЭКГ, неинвазивное измерение АД, $ETCO_2$);
- b) измерение температура тела;
- c) наличие периферического венозного катетера с большим диаметром;
- d) наличие центрального венозного, артериального катетера, а также мочевого катетера;
- e) измерять в крови K^+ , KK , КОС артериальной крови, миоглобин и глюкозу;
- f) измерение почечной и печеночной функций, коагуляцию;
- g) проводить активной мониторинг не менее чем 24 ч.

10) Поддерживать мочевыделительную функцию почек (более 2 мл/кг/час):

- a) фуросемид 0,5-1 мг/кг;
- b) маннитол 1 г/кг;
- c) 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.

Фармакология дантролена. Дантролен представляет собой производное гидантоина. Механизм действия дантролена состоит в том, что он замедляет высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, снижая, таким образом, концентрацию кальция в цитоплазме. В результате этого угнетается сократимость мышечных волокон и купируется гиперметаболизм мышечной клетки. Дантролен может повышать общее сосудистое сопротивление, не влияя на среднее артериальное давление.

Дантролен вводят в дозе 2,5 мг/кг в/в каждые 5 мин. до регресса симптомов. Общая доза дантролена редко превышает 10 мг/кг. Лекарственная форма дантролена представляет собой 20 мг лиофилизированного порошка; эту дозу растворяют в 60 мл стерильной воды. Для профилактики рецидивов дантролен в дозе 1 мг/кг вводят каждые 6-8 ч на протяжении 24-72 ч. [5, 22].

К числу побочных эффектов этого препарата можно отнести головокружение, головную боль, тошноту, рвоту, выраженную сонливость. Дантролен может вызывать мышечную слабость в послеоперационном периоде, которая делает необходимым проведение продлённой искусственной вентиляции

лёгких. Кроме того, дантролен может вызывать тошноту, рвоту, сонливость, флебиты при внутривенном введении [1, 7, 8].

Протокол лечения злокачественной гипертермии

1. Немедленно прекратить введение всех триггерных препаратов. Вызвать помощь!
2. Гипервентиляция легких 100% кислородом;
3. Ввести в/в дантролен в дозе 2-3 мг/кг. Общая доза вместе с повторными введениями препарата может составить до 10 мг/кг и более 30;
4. Коррекция метаболического ацидоза в/в введением 1-3 мЭкв/кг HCO_3^- ;
5. Активное охлаждение пациента. Вводить в/в охлажденный физиологический раствор по 15 мл/кг каждые 10 минут 3 раза, выполнять лаваж полостей тела холодными растворами, лед на голову, шею, в пах.
6. Коррекция гиперкалиемии в/в введением концентрированных растворов глюкозы с инсулином (0,5 г/кг глюкозы и 0,15 Ед/кг инсулина), затем CaCl_2 2-5 мг/кг;
7. Лечение аритмии в/в введением новокаиамида (1 мг/кг/мин до 15 мг/кг) или лидокаина (1 мг/кг). Блокаторы кальциевых каналов в сочетании с дантроленом противопоказаны;
8. Поддерживать адекватный диурез (не менее 1 мл/кг/час) в/в введением маннитола 0,5 г/кг (во флаконе с дантроленом содержится маннитол в количестве 150 мг на каждый мг дантролена) или фуросемида (0,5-1,0 мг/кг). Установить уретральный катетер;
9. Катетеризировать центральную вену для проведения адекватной инфузионной терапии и измерения ЦВД;
10. Катетеризировать артерию для проведения инвазивного гемодинамического мониторинга и анализа артериальной крови;
11. Мониторировать кислотно-основной статус организма, газы крови, концентрацию сывороточных электролитов (Na , K , Ca , Cl , P) (каждые 10 минут), уровень креатинфосфокиназы, состояние гемостаза (коагуляционные тесты);
12. Коррекция возможной коагулопатии [3, 4].

Анестезия у пациентов с предрасположенностью к ЗГ. Всем пациентам с предрасположенностью к злокачественной гипертермии (ПЗГ) необходима адекватная премедикация для предупреждения вероятного предоперационного стресса. Бензодиазепины и барбитураты будут наиболее уместными для этой цели. У детей предпочтителен оральный, интраназальный или ректальный путь введения препаратов. Применение дантролена с целью премедикации в настоящее время признано необоснованным как по причине выраженных побочных эффектов, так и потому, что при адекватном мониторинге будет своевременным его введение при первых признаках развивающейся ЗГ.

Наиболее приемлемыми и безопасными способами анестезии являются следующие:

1. Индукция барбитуратами и сбалансированная анестезия с закисью азота, опиоидами, бензодиазепинами и нестероидными недеполяризирующими мышечными релаксантами;
2. Инфузия пропофола;
3. Региональная анестезия;
4. Местная анестезия на фоне медикаментозной седации.

Используется стандартный интраоперационный мониторинг: ЭКГ, неинвазивное артериальное давление, пульсовая оксиметрия, капнография, термометрия. Требуется катетеризация артерии для многократного забора артериальной крови для анализа газов крови, кислотно-основного и водно-электролитного состава крови.

В операционной должен находиться стандартный набор требуемых для адекватной терапии ЗГ лекарственных препаратов и расходных материалов. Охлаждающие пакеты кладутся рядом с операционным столом.

В наркозном аппарате не должно быть следов ингаляционных анестетиков. Можно использовать либо аппарат, который никогда не эксплуатировался с ингаляционными анестетиками, либо предварительно очищенный наркозный аппарат. Для полной очистки наркозного аппарата требуется:

1. Снять все испарители;
 2. Заменить все доступные пластиковые и резиновые детали контура аппарата;
 3. Заменить абсорбер на новый;
 4. Использовать только новые трубки и маски;
 5. Провентилировать аппарат чистым кислородом при потоке 10 л/мин как минимум 10 минут.
- Используя масс-спектрографический газоанализ убедиться в отсутствии в контуре аппарата определяемых концентраций ингаляционных анестетиков.

В послеоперационном периоде пациенты с ПЗГ требуют наблюдения в послеоперационной палате в течение 3-4 часов, так как большинство симптомов ЗГ проявляются в первые часы после операции [3, 4].

Заключение. Таким образом, ЗГ представляет собой серьезную опасность для жизни пациентов, несмотря на редкость и малую распространенность. Исследования в данной области продолжаются. В

настоящее время можно со всей определенностью утверждать, что в России необходима подготовка хотя бы одного лабораторного центра, где бы проводился стандартный галотан-кофеиновый контрактальный тест на выявление предрасположенности к ЗГ, отвечающий требованиям *MHAUS*.

Следует решить вопрос о регистрации дантролена в нашей стране и централизованной закупке этого препарата. Так как препарат является достаточно дорогостоящим, большинство больниц в настоящее время не может позволить себе приобрести его. Учитывая, что дантролен является жизненно важным препаратом, имеет смысл создавать необходимый запас этого препарата в крупных региональных клиниках и обеспечивать его доставку пациентам средствами скорой помощи и санитарной авиации. Необходимо привлечь внимание клиницистов в нашей стране к проблеме ЗГ, улучшить диагностику и терапию этого заболевания, это приведет к снижению нежелательных эффектов и летальности от злокачественной гипертермии

Литература

1. Бунатян А.А., Мизиков В.М. Анестезиология и реаниматология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1104 с.
2. Гусейнов А.З., Киреев С.С. Основы инфузионной терапии. Парентеральное и энтеральное питание. Тула: Изд-во ТулГУ, 2014. 158 с.
3. Гвиннут К. Клиническая анестезия / пер. с англ. под ред. Свиридова С.В. 2-е изд. (эл.). Электрон. текстовые дан.. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. 504 с.
4. Дж. Эдвард Морган-мл., Мэвид С. Михаил. Клиническая анестезиология: книга 3-я. Пер. с англ. М.: Издательство БИНОМ, 2003. 304 с.
5. Долина О.А. Анестезиология: национальное руководство / 3-е издание, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 576 с.
6. Карамян Р.А. Злокачественная гипертермия // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. №1. С. 157-161.
7. Киреев С.С., Асланян В.А., Гургенидзе В.Н., Асланян А.А., Антошина О.В. Внеорганный детоксикация у больных с абдоминальной инфекцией // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т.16, №2. С. 98–99
8. Киреев С.С., Токарев А.Р., Малыченко Т.В. Гендерно-климатические особенности обращаемости населения за медицинской помощью по поводу артериальной гипертензии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 7-11. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4843.pdf> (дата обращения 19.09.2014). DOI 10.12737/5762.
9. Киреев С.С., Ларченко В.И. Церебральная гемодинамика и возможности ее оптимизации при критических состояниях у новорожденных в условиях отделения реанимации // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. 2011. Т.1, №2. С. 51–54
10. Полушина Ю.С. Практикум по анестезиологии для интернов. 2-е издание, переработанное и дополненное. Санкт-Петербург, 2002. 178 с.
11. Шнайдер Н.А. Неврологические осложнения общей анестезии. Красноярск: Оперативная полиграфия, 2004. 389 с.
12. Шнайдер Н.А. Злокачественная гипертермия: генетика, диагностика, профилактика // Острые и неотложные состояния в практике врача. 2007. № 4. С. 25–30.
13. Baker K.R., Landriscina D., Kartchner H., Mirkes D.M. The Icarus effect: the influence of diluent warming on dantrolene sodium mixing time // AANA J. 2007. Vol. 75 (2). P. 101–106.
14. Brandom B.W. The genetics of malignant hyperthermia // Anesthesiol Clin North America. 2005. Vol. 23 (4). P. 615–619.
15. Brownell A K.W. Malignant hyperthermia: relationship to other diseases // Br. J. Anaesth. 1988. №60. P. 303–308.
16. Chang K.Y., Ting C.K., Chan K.H., Tsai S.K. Malignant hyperthermia with excellent response to small dose of dantrolene // Acta Anaesthesiol Taiwan. 2004. Vol. 42 (4). P. 241–245.
17. Guis S., Figarella-Branger D., Monnier N. Multiminicore disease in a family susceptible to malignant hyperthermia: histology, in vitro contracture tests, and genetic characterization // Arch Neurol. 2004. Vol. 61. P. 106–113.
18. Hannallah R.S., Kaplan R.F. Jaw relaxation after a halothane/succinylcholine sequence in children // Anesthesiology. 1994. №81. P. 99–103.
19. Heggie J.E. Malignant hyperthermia: considerations for the general surgeon // Can J Surg. 2002. Vol. 45 (5). P. 369–372.
20. Littleford J.A., Patel M.A., Bose D., Cameron C.B., McKillop C. Masseter muscle spasm in children: implications of continuing the triggering anesthetic // Anesth. Analg. 1991. №72. P. 151–160.

21. O'Flinn R.P., Shutack J.G., Rosenberg H., Fletcher J.E. Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility in pediatric patients: an update on management and diagnosis // *Anesthesiology*. 1994. №80. P. 1228–1233.
22. Reber A., Schumacher P., Urwyler A. Effects of three different types of management on the elimination kinetics of volatile anesthetics // *Anesthesia*. 1993. №48. P. 862–865.
23. Schulman S. Malignant hyperthermia and pediatric anesthesia // *Semin. Anesth.* 1993. №12. P. 54–64.
24. Sessler D.I. Temperature regulation. *Pediatric Anesthesia*. ed. Gregory G.A. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone Inc., 1994. P. 47–59.
25. Strazis K.P., Fox A.W. Malignant hyperthermia: a review of published cases // *Anesth. Analg.* 1993. №77. P. 297–304.
26. Urwyler A., Censier K., Kaufmann M.A., Drewe J. Genetic effects on the variability of the caffeine halothane muscle contracture test // *Anesthesiology*. 1994. №80. P. 1287–1295.
27. Wedel D.J., Nelson T.E. Malignant hyperthermia: diagnostic dilemma — false-negative contracture responses with halothane and caffeine alone // *Anesth. Analg.* 1994. №78. P. 787–792.

References

1. Bunatyan AA, Mizikov VM. *Anesteziologiya i reanimatologiya: uchebnik* [Anesthesiology and intensive care: textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. Russian.
2. Guseynov AZ, Kireev SS. *Osnovy infuzionnoy terapii. Parenteral'noe i enteraal'noe pitanie* [Fundamentals of infusion therapy. Parenteral and enteral nutrition]. Tula: Izd-vo TulGU; 2014. Russian.
3. Gvinnut K. *Klinicheskaya anesteziya* [Clinical anesthesia]. per. s angl. pod red. Sviridova SV. 2-e izd. (el.). Elektron. tekstovye dan.. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2014. Russian.
4. Dzh. Edvard Morgan-ml., Megid S. Mikhail. *Klinicheskaya anesteziologiya* [Clinical anesthesiology]: kniga 3-ya. Per. s angl. Moscow: Izdatel'stvo BINOM; 2003. Russian.
5. Dolina OA. *Anesteziologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Gastroenterology: national manual]. 3-e izdanie, pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. Russian.
6. Karamyan RA. *Zlokachestvennaya gipertermiya* [Malignant hyperthermia]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016;1:157-61. Russian.
7. Kireev SS, Aslanyan VA, Gurgenzidze VN, Aslanyan AA, Antoshina OV. *Vneorgannaya detoksikatsiya u bol'nykh s abdominal'noy infektsiei* [Vergana de-toxification patients with abdominal infection]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009;16(2):98-9. Russian.
8. Kireev SS, Tokarev AR, Malychenko TV. *Gendero-klimaticheskie osobennosti obrashchaemosti naseleniya za meditsinskoy pomoshch'yu po povodu arterial'noy gipertenzii* [Gender-climatic features of appealability of population for medical aid on arterial hypertension]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. Elektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 Sep 19];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4843.pdf>. DOI 10.12737/5762.
9. Kireev SS, Larchenko VI. *Tserebral'naya gemodinamika i vozmozhnosti ee optimizatsii pri kriticheskikh sostoyaniyakh u novorozhdennykh v usloviyakh otdeleniya reanimatsii* [Cerebral hemodynamics and possibilities of its optimization in case of critical conditions in newborns in the intensive care unit]. *Neonatologiya, khirurgiya ta perinatal'na meditsina*. 2011;1(2):51-4. Russian.
10. Polushina YS. *Praktikum po anesteziologii dlya internov* [Workshop on anesthesiology for interns]. 2-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe. Sankt-Peterburg; 2002. Russian.
11. Shnayder NA. *Nevrologicheskie oslozhneniya obshchey anestezii* [Neurological complications of General anesthesia]. Krasnoyarsk: Operativnaya poligrafiya; 2004. Russian.
12. Shnayder NA. *Zlokachestvennaya gipertermiya: genetika, diagnostika, profilaktika* [Malignant hyperthermia: genetics, diagnosis, prevention]. *Ost-rye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha*. 2007;4:25-30. Russian.
13. Baker KR, Landriscina D, Kartchner H, Mirkes DM. The Icarus effect: the influence of diluent warming on dantrolene sodium mixing time. *AANA J*. 2007;75 (2):101-6.
14. Brandom BW. The genetics of malignant hyperthermia. *Anesthesiol Clin North America*. 2005;23 (4):615-9.
15. Brownell AKW. Malignant hyperthermia: relationship to other diseases. *Br. J. Anaesth.* 1988;60:303-8.
16. Chang KY, Ting CK, Chan KH, Tsai SK. Malignant hyperthermia with excellent response to small dose of dantrolene. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2004;42 (4):241-5.
17. Guis S, Figarella-Branger D, Monnier N. Multimicore disease in a family susceptible to malignant hyperthermia: histology, in vitro contracture tests, and genetic characterization. *Arch Neurol*. 2004;61:106-13.
18. Hannallah RS, Kaplan RF. Jaw relaxation after a halothane/succinylcholine sequence in children. *Anesthesiology*. 1994;81:99-103.

19. Heggie JE. Malignant hyperthermia: considerations for the general surgeon. *Can J Surg.* 2002;45(5):369-72.
20. Littleford JA, Patel MA, Bose D, Cameron CB, McKillop C. Masseter muscle spasm in children: implications of continuing the triggering anesthetic. *Anesth. Analg.* 1991;72:151-60.
21. O'Flinn RP, Shutack JG, Rosenberg H, Fletcher JE. Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility in pediatric patients: an update on management and diagnosis. *Anesthesiology.* 1994;80:1228-33.
22. Reber A, Schumacher P, Urwyler A. Effects of three different types of management on the elimination kinetics of volatile anesthetics. *Anesthesia.* 1993;48:862-5.
23. Schulman S. Malignant hyperthermia and pediatric anesthesia. *Semin. Anesth.* 1993;12:54-64.
24. Sessler DI. Temperature regulation. *Pediatric Anesthesia.* ed. Gregory GA. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone Inc.; 1994.
25. Strazis KP, Fox AW. Malignant hyperthermia: a review of published cases. *Anesth. Analg.* 1993;77:297-304.
26. Urwyler A, Censier K, Kaufmann MA, Drewe J. Genetic effects on the variability of the caffeine halothane muscle contracture test. *Anesthesiology.* 1994;80:1287-95.
27. Wedel DJ, Nelson TE. Malignant hyperthermia: diagnostic dilemma — false-negative contracture responses with halothane and caffeine alone. *Anesth. Analg.* 1994;78:787-92.

Библиографическая ссылка:

Киреев С.С., Бериашвили О.С. Злокачественная гипертермия // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №2. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/1-6.pdf> (дата обращения: 30.03.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16012.