ГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ИПО

**РЕФЕРАТ**

на тему: «Злокачественная гипертермия»

Выполнил: ординатор 1-го года обучения

Ровенская Ксения Игоревна

**Красноярск, 2023**

**Введение**

Данная патология впервые была описана Denborough в 1960 году в письме редактору журнала “Lancet” как случай периоперационной гипертермии у молодого человека, 10 из 24 родственников которого погибли во время проведения общей анестезии.За почти 40-летнюю историю изучения синдрома злокачественной гипертермии представления анестезиологов о нём преодолели путь от “священного ужаса” перед этим грозным и когда-то загадочным заболеванием до вполне ясного понимания его механизма и принципов его терапии. Однако, те научные исследования и организационные мероприятия, которые были проведены за прошедшее десятилетие за рубежом, заставляют по-новому взглянуть на проблему злокачественной гипертермии.

**Злокачественная гипертермия (ЗГ)** является состоянием острого гиперметаболизма скелетной мускулатуры, которое возникает при проведении общей анестезии или сразу же после неё (вызывается летучими ингаляционными анестетиками, сукцинилхолином и, вероятно, стрессом) и проявляется повышенным потреблением кислорода, накоплением лактата и продукцией большого количества СО2 и тепла.2,3
Частота этого синдрома составляет примерно 1 на 15.000 случаев общей анестезии у детей и 1 на 50.000 случаев общей анестезии у взрослых.Умеренно выраженные, абортивные формы ЗГ встречаются с частотой 1 на приблизительно 4.500 случаев анестезии с применением триггерных препаратов. У лиц мужского пола ЗГ встречается примерно в 4 раза чаще, чем женского.Описаны случаи ЗГ у детей 5- и 6-месячного возраста. Наиболее полное исследование, продемонстрировавшее встречаемость ЗГ, было выполнено Ording в Дании.

**Частота молниеносной формы ЗГ:**

* 1:251.063 случаев общей анестезии,
* 1: 84.488 случаев с применением ингаляционных анестетиков,
* 1: 61.961 с применением ингаляционных анестетиков и сукцинилхолина.

**Частота абортивной 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.

Летальность при молниеносной форме этого синдрома без использования дантролена, являющегося специфическим антидотом ЗГ, достигает, по разным оценкам, от 65 до 80%. Применение дантролена в сочетании с рациональной и агрессивной симптоматической терапией позволило в последние годы в экономически развитых странах сократить летальность до 20% и ниже.
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. Названый генетический участок отвечает за структуру и функции кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума миоцитов скелетных мышц. Кроме того, у людей с предрасположенностью к ЗГ выявлено нарушение метаболизма некоторых жирных кислот, а также обнаруживается дефект натриевых каналов.14 Все это позволяет считать ЗГ генетически полиэтиологичной, что объясняет связь этого заболевания с некоторыми другими наследуемыми расстройствами.
Установлено, что ЗГ довольно часто сочетается с двумя основными синдромами: синдром King-Denborough (низкий рост, скелетно-мышечные нарушения, отставание в физическом развитии и крипторхизм) и болезнь центральных волокон (миопатия мышечных волокон типа I с центральной дегенерацией). Связь ЗГ с другими нарушениями опорно-двигательного аппарата подвергается сомнению, за исключением мышечной дистрофии Duschenne.

**Триггерные агенты**

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 (векуронием и панкуронием), которые ранее относились к безопасным. Все местные анестетики, как эфирные, так и амидные, признаны безопасными в отношении ЗГ.

**Участие анестетиков в развитии ЗГ.**

|  |  |
| --- | --- |
| Триггерные препараты | Безопасные препараты |
| * Сукцинилхолин
* Векуроний
* Панкуроний
* Декаметоний
* Диэтиловый эфир
* Галотан
* Энфлюран
* Изофлюран
* Дезфлюран
* Севофлюран
 | * Барбитураты
* Бензодиазепины
* Опиоиды
* Закись азота
* Нестероидные недеполяризующие мышечные

релаксанты* Все местные анестетики
* Этомидат
* Пропофол
* Кетамин
 |

**Патогенез**

Биохимические изменения, которые возникают при ЗГ, происходят только в скелетных мышцах и в системе гемопоэза. Однако, эти изменения влияют на функцию многих органов и систем. В результате прямого или опосредованного воздействия триггерных агентов происходит увеличение длительности открытия мышечных кальциевых каналов. Это приводит к избыточному накоплению ионов кальция в саркоплазме. Концентрация кальция в цитоплазме может возрасти в восемь раз по сравнению с нормой. Внутриклеточный Са2+ связывается с тропонином и образует стабильный актин-миозиновый комплекс, что вызывает патологическое мышечное сокращение. Результатом нарушения процесса мышечной релаксации является клинически выраженная мышечная ригидность. Длительное мышечное сокращение требует постоянного потребления энергии, заключённой в АТФ. Дефицит АТФ активизирует гликогенолиз и фосфорилаткиназную систему. Результатом возросшего метаболизма является повышенное потребление кислорода и повышенное образование СО2 и тепла. Истощение аэробного пути получения энергии запускает анаэробный метаболизм, что приводит к накоплению лактата и метаболическому ацидозу. Результатом набухания и отека мышечной ткани является повреждение мембраны миоцита и рабдомиолиз, что приводит к гиперкалиемии, гиперкальциемии, миоглобинурии и повышению уровня креатинфосфокиназы в крови. Резкие метаболические и электролитные нарушения приводят к угнетению сердечно-сосудистой системы, отеку головного мозга и другим органным расстройствам.

**Классификация**

Злокачественная гипертермия может протекать в нескольких клинических вариантах, которые различаются скоростью развития патологических процессов и временем, прошедшим от начала воздействия триггера до манифестации криза. Кроме того, присутствуют отличия в выраженности и наборе симптомов, тяжести течения. Различают следующие разновидности патологии:

* **Классическая**. Встречается в 20% случаев. Отличается развернутой клинической картиной, возникает непосредственно после введения препарата, обладающего триггерной активностью. Патология обычно развивается на операционном столе на глазах у анестезиолога, имеющего всё необходимое для купирования гипертермической реакции. Летальность сравнительно невысока, уровень смертности не превышает 5%.
* **Абортивная**. На ее долю приходится около 75% всех случаев. Отличается относительно легким течением, неполным набором клинической симптоматики. Во многих случаях значительного повышения температуры тела не происходит. Наиболее легкие варианты течения порой остаются незамеченными или ошибочно относятся к другим патологическим состояниям. Летальность – 2-4%.
* **Отсроченная**. Встречается в 5% случаев, развивается через сутки и более после контакта с провоцирующим фактором. Протекает сравнительно легко. Опасность для пациента заключается в том, что через 24 часа после операции контроль медиков за ним ослабевает. Злокачественная гипертермия на начальном этапе развития часто остается незамеченной или подвергается ошибочной диагностике.

**Клиническая картина**

Исход фульминантной формы ЗГ в огромной степени зависит от ранней диагностики этого заболевания и агрессивности предпринимаемой терапии. Анестезиолог должен уметь распознать развивающуюся ЗГ на наиболее ранних этапах. Для этого необходимы настороженность врача по этому заболеванию и ясное представление о классической клинической картине и дифференциальной диагностике фульминантной ЗГ. Первые симптомы ЗГ проявляются зачастую либо спустя некоторое время после индукции триггерными препаратами, либо по окончанию оперативного вмешательства, на этапе пробуждения.3 Однако описан случай развития ЗГ спустя сутки после оперативного вмешательства.22 Большинство современных источников самым ранним признаком ЗГ называют быстрый рост уровня СО2 в выдыхаемом воздухе.2-4,10 По мере того, как капнография становится рутинным компонентом современного анестезиологического мониторинга, значимость этого диагностического критерия возрастает. Однако, когда пациент находится на самостоятельном дыхании, капнографией, как правило, принебрегают и на первое место выходят классические признаки ЗГ.

К классическим признакам ЗГ относятся тахикардия, тахипноэ, гипертермия, цианоз и генерализованная мышечная ригидность.2 Наиболее ценными лабораторными данными в диагностике ЗГ являются значительное повышение РаСО2, снижение РаО2, смешанный ацидоз, гиперкалиемия и миоглобинемия.2,10

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 антихолинергических препаратов.

Аритмия при ЗГ обусловлена, как правило, симпатической стимуляцией и повышением РаСО2. 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.

**Диагностические признаки ЗГ:**

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

Гиперметаболизм скелетной мускулатуры приводит к чрезвычайно быстрому нарастанию РаСО2. У пациентов, находящихся на спонтанном дыхании, развивается тахипноэ, что может быть одним из наиболее ранних симптомов ЗГ. У искусственно вентилируемых пациентов начинает быстро нарастать СО2 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.

Причины, вызывающие рост концентрации СО2в конце выдоха:

* Снижение элиминации СО2 из организма:
* Углубление анестезии у пациентов на спонтанном дыхании.
* Недостаточный поток свежего газа в наркозном аппарате, рассоединение шлангов.
* Неправильный подбор параметров вентиляции (снижение минутной вентиляции легких).
* Патология лёгких: обструкция верхних дыхательных путей, аспирация, однолёгочная интубация, пневмоторакс, гемоторакс, отёк лёгких, РДСВ.
* Поступление в организм экзогенного СО2— лапараскопия.
* Повышенное образование СО2 (сепсис и др.).
* Погрешности в мониторинге.
* Злокачественная гипертермия.

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. Биохимический механизм этой ригидности был изложен выше. 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”). Более чем у половины пациентов с симптомом “стальных челюстей” после выполнения биопсии мышечной ткани была выявлена предрасположенность к ЗГ. Менее выраженные формы РЖМ можно отнести к сомнительным признакам развивающейся ЗГ. При возникновении истинной РЖМ по нашему мнению следует прекратить введение триггерных препаратов, наладить адекватный мониторинг и вести такого пациента, как пациента с предрасположенностью к ЗГ.

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° С и выше. Температура нарастает со скоростью большей, чем 0,5° С за каждые 15 минут.

**Дифференциальная диагностика состояний, сопровождающихся лихорадкой и тахикардией.**

* Большое количество покрывал или перегрев согревающего матраса.
* Сопутствующая патология: инфекция, тиреотоксикоз, феохромоцитома, несовершенный остеогенез, трансфузионные осложнения.
* Патология ЦНС: поражения гипоталамуса (аноксия, отёк, травма).
* Реакции на введение препаратов — злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)36, серотониновый синдром, реакция на простагландин Е1, ингибиторы моноаминоксидазы, амфетамин, кокаин, трициклические антидепрессанты, атропин, гликопирролат, дроперидол, метоклопрамид (церукал), кетамин, синдром отмены леводопы.
* Погрешности аппаратуры или её неправильное использование: неисправность температурных датчиков, перегрев поступающих к пациенту газов.
* Злокачественная гипертермия.

При снижении перфузии кожи температура кожных покровов может быть не высокой, тогда как центральная температура нарастает очень быстро. При увеличенной теплоотдаче, обильном потоотделении, потере тепла через операционную рану, использовании холодных инфузионных растворов, низкой температуре воздуха в операционной повышение температуры тела может быть не выраженным. В этом случае нарастание температуры в позднюю фазу ЗГ является крайне неблагоприятным прогностическим признаком.

В результате обширного рабдомиолиза развивается миоглобинемия и миоглобинурия, клинически проявляющаяся тем, что моча приобретает “цвет кока-колы”.10

В поздней стадии ЗГ может развиться тяжёлая коагулопатия, проявляющаяся, как правило, ДВС-синдромом. Угроза обширного кровотечения требует тщательного наблюдения за свёртывающей системой крови.

Смерть при ЗГ может наступить в результате остановки сердца, повреждения головного мозга, внутреннего кровотечения или поражения других систем организм

**Терапия молниеносной формы ЗГ**

Эффективность лечения напрямую зависит от времени, прошедшего с момента развития приступа до начала реанимационных мероприятий. В условиях операционной помощь больному оказывают на месте, прервав операцию. Если криз развился в палате, пациента экстренно транспортируют в ОРИТ. Оставление пациента в палате общего типа недопустимо. Лечение заключается в использовании неспециализированных и этиотропных фармакологических методов, аппаратном пособии, применении физических способов гипотермии. Основные мероприятия включают:

* **Прекращение контакта с триггером**. Подачу ингаляционного наркоза прекращают, контуры наркозно-дыхательного устройства продувают чистой дыхательной смесью. Замена аппарата, контура, интубационной трубки не производится. Используется метод гипервентиляции 100% кислородом. Минутный объем дыхания при этом в 2-3 раза превышает норму. Длительность процедуры составляет 10-15 минут.
* **Этиотропную терапию.**Пациентам с диагнозом «злокачественная гипертермия» показано введение дантролена – релаксанта, обладающего способностью блокировать рианодиновые рецепторы. В дозе 2-3 мг/кг. Общая доза вместе с повторными введениями препарата может составить до 10 мг/кг и более. Средство снижает внутриклеточную концентрацию Ca, тормозит передачу нервно-мышечного импульса, приводит к быстрому устранению симптомов криза. Препарат вводится дозированно, до нормализации состояния больного.
* **Симптоматическую терапию**. Зависит от имеющейся клинической картины. Для поддержания гемодинамики может использоваться титрованная подача дофамина через инъектомат. Снижение температуры тела проводят путем наложения на область проекции крупных сосудов пузырей со льдом, введения холодных инфузионных растворов. Вводить в/в охлаждённый физиологический раствор по 15 мл/кг каждые 10 минут 3 раза. Для коррекции КЩС вводят 4% раствор натрия гидрокарбоната. Выведение излишка электролитов, токсинов и поддержание функции почек требует введения петлевых диуретиков. 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. Коррекция гиперкалиемии в/в введением концентрированных растворов глюкозы с инсулином (0,5 г/кг глюкозы и 0,15 Ед/кг инсулина), затем CaCl2 2-5 мг/кг. Лечение аритмии в/в введением новокаинамида (1 мг/кг/мин до 15 мг/кг) или лидокаина (1 мг/кг). Блокаторы кальциевых каналов в сочетании с дантроленом противопоказаны. Коррекция возможной коагулопатии.

Когда миновала острая фаза, показан перевод пациента в отделение интенсивной терапии.

* Проводить наблюдение в отделении интенсивной терапии не менее 24 часов.
* Продолжать вводить дантролен по 1,0 мг/кг каждые 6 часов в течение 24-48 часов.
* Продолжать мониторинг газов крови, уровня креатинкиназы, электролитов, миоглобина в сыворотке и в моче. Коагуляционные тесты необходимо проводить каждые 6 часов до их нормализации. Постоянно следить за температурой тела.

**Прогноз и профилактика**

Прогноз благоприятный, если злокачественная гипертермия была своевременно замечена и купирована. При длительном пребывании пациента в состоянии метаболического ацидоза и гипоксии возможно ишемическое поражение центральной и периферической нервной системы, нарушения в работе сердечно-сосудистого аппарата вплоть до [атриовентрикулярной блокады](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_cardiology/atrioventricular), инфаркта миокарда, фибрилляции. При абортивной форме шансы на благополучный исход значительно выше, чем при классической.

Специфическая профилактика заключается в тщательном предоперационном обследовании, направленном на установление факта предрасположенности больного к мышечным контрактурам. Людям с подтвержденной генетической мутацией рекомендован отказ от кофе и кофеиносодержащих напитков, минимизация психологических стрессов в повседневной жизни.

Рекомендуемая литература

* Современные методы диагностики предрасположенности к злокачественной гипертермии/ Казанцева А.А., Лебединский К.М.// Анестезиология и реаниматология – 2014 - №4.
* Злокачественная гипертермия: современные подходы к профилактике и лечению/ Ким Е.С., Горбачев В.И., Унжаков В.В.// Acta Biomedica Scientifica. – 2017.
* Злокачественная гипертермия/ Карамян Р.А.// Здоровье и образование в XXI веке. – 2016.
* Злокачественная гипертермия/ Бышовец С.М.// Медицина неотложных состояний. – 2013.
* <http://symona.ru/shkola-professionala/temperatura/zlokachestvennaya-gipertermiya/>