



Злокачественная гипертермия (обзор литературы)

Р. Р. ТУХВАТУЛЛИНА¹, Н. В. МАТИНЯН^{1, 2}

¹ НИИ Детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, РФ

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – обобщить текущие литературные данные по этиологии, патогенезу, диагностике и лечению злокачественной гипертермии. Выполнен поиск и анализ литературных данных по злокачественной гипертермии в медицинских информационных системах PubMed, Cochrane library, Cyberleninka за последние 10 лет с использованием ключевых слов: «злокачественная гипертермия», «дантролен», «общая анестезия», «сукцинилхолин», «ингаляционные анестетики». Критериям поиска удовлетворяли 96 публикаций. В дополнение к этому, ссылки на выбранные статьи были вручную проверены на наличие применимых статей, включающих последние сообщения о злокачественной гипертермии, помимо работ, имеющих историческое значение. Показано, что злокачественная гипертермия развивается у восприимчивых к ней лиц во время или после проведения общей анестезии с применением триггерных агентов – ингаляционных галогенсодержащих анестетиков и сукцинилхолина. До недавнего времени проблема лечения в России оставалась нерешенной, поскольку специфическая терапия данного синдрома была недоступна. В связи с официальной регистрацией препарата «Дантролен» в Российской Федерации данная проблема более не носит жизнеугрожающий потенциал. Врачу следует как можно раньше распознать симптомы данного заболевания, чтобы быстрее начать патогенетическое лечение злокачественной гипертермии с целью предотвращения фатальных осложнений.

Материал предназначен для широкой аудитории врачей анестезиологов-реаниматологов, хирургов, которые могут встретиться с данной патологией в клинической практике.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия, дантролен, общая анестезия, сукцинилхолин, ингаляционные анестетики

Для цитирования: Тухватуллина Р. Р., Матинян Н. В. Злокачественная гипертермия (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 78–84. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-78-84

Malignant hyperthermia (literature review)

R. R. TUKHVATULLINA¹, N. V. MATINYAN^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective – to summarize the current literature data on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant hyperthermia. The search and analysis of literature data on malignant hyperthermia in the medical information systems PubMed, Cochrane library, Cyberleninka for the last 10 years was performed with using the keywords: «malignant hyperthermia», «dantrolene», «general anesthesia», «succinylcholine», «inhalation anesthetics». The search criteria were met by 96 publications.

In addition, references to selected articles were manually checked for applicable articles including recent reports of malignant hyperthermia, in addition to works of historical significance. It was shown that malignant hyperthermia develops in susceptible individuals during or after general anesthesia with the use of trigger agents – inhaled halogen-containing anesthetics and succinylcholine. Until recently, the problem of treatment in Russia remained unresolved, since specific therapy for this syndrome was not available.

In connection with the official registration of Dantrolene in the Russian Federation, this problem no longer has a life-threatening potential. Doctors should recognize the symptoms of this disease as early as possible in order to quickly begin the pathogenetic treatment of malignant hyperthermia in order to prevent fatal complications.

The material is intended for a wide audience of anesthesiologists, resuscitators and surgeons who may encounter this pathology in clinical practice.

Key words: malignant hyperthermia, dantrolene, general anesthesia, succinylcholine, inhalation anesthetics

For citation: Tukhvatullina R. R., Matinyan N. V. Malignant hyperthermia (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 2, P. 78–84. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-78-84

Для корреспонденции:

Регина Рамильевна Тухватуллина
E-mail: tukhvatullinaregi@gmail.com

Correspondence:

Regina R. Tukhvatullina
E-mail: tukhvatullinaregi@gmail.com

Введение

Злокачественная гипертермия (ЗГ) является относительно редким, но потенциально летальным генетическим заболеванием, которое характеризуется гиперметаболическим ответом скелетных мышц, вызванным воздействием триггерных агентов, например, галогенсодержащих летучих анестетиков и/или деполяризующих миорелаксантов [21]. У пациентов, предрасположенных к злокачественной гипертермии, рианодиновые рецепторы в скелетных мышцах аномальны и вызывают накопление кальция в скелетных мышцах, что приводит к массивной метаболической реакции при воздействии триггерных агентов. Злокачественную гипертермию необходимо

лечить быстро, чтобы избежать летального исхода [6]. Несмотря на редкость злокачественной гипертермии, медицинские учреждения, использующие известные триггерные агенты, должны быть полностью готовы к ее лечению [7]. Доступные методы лечения состоят в основном из фармакотерапии, симптоматического лечения и мониторинга жизненно важных параметров. Дантролен считается единственным специфическим антидотом и является препаратом первого выбора при лечении ЗГ [21]. Задержка с ранним распознаванием и адекватным своевременным лечением может привести к таким осложнениям, как остановка сердечной деятельности, почечная недостаточность, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, отек головного мозга и смерти [12].

Проведен поиск литературных источников в медицинских информационных системах PubMed, Cochrane library, Cyberleninka, ResearchGate с использованием ключевых слов «злокачественная гипертермия», «дантролен» с ограничениями по клиническим случаям и обзорам за последние 10 лет. Литература была отобрана на основе читательской аудитории по общей медицине и приоритетных руководств по клинической практике, систематических обзоров и отчетов о клинических случаях. Всего было проанализировано 96 публикаций.

Определение. Злокачественная гипертермия является редким, но опасным жизнеугрожающим состоянием, которое возникает у генетически предрасположенных пациентов, подвергающихся воздействию специфических триггерных агентов, таких как летучие анестезирующие газы (например, севофлуран, изофлуран или десфлуран) и/или деполаризующего миорелаксанта сукцинилхолина [12]. ЗГ проявляется состоянием острого гиперметаболизма скелетной мускулатуры с повышенным потреблением кислорода, накоплением лактата и продукцией большого количества CO_2 и тепла [6].

Этиология. Предрасположенность к ЗГ передается по аутосомно-доминантному типу наследования с низкой степенью пенетрантности и вариабельной экспрессивностью [15]. Низкая пенетрантность подразумевает, что заболевание наследуется меньшим количеством потомков, чем при типичном доминантном типе наследования. Признано, что отсутствие пенетрантности клинического фенотипа ЗГ может быть связано с негенетическими причинами, поскольку известно, что некоторые люди, у которых развивается ЗГ, ранее подвергались воздействию триггерных анестетиков без каких-либо явных проблем. Вариабельная экспрессивность означает неодинаковую восприимчивость признака в различных семьях при сходной восприимчивости в пределах одной семьи. Группа генов, участвующих в развитии данной патологии, расположена в 19 паре хромосом, предположительно на участке q13.1 [20]. Названный участок отвечает за структуру и функции рианодинного рецептора, являющегося важным компонентом кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума миоцитов скелетных мышц [20]. В настоящее время ученые считают, что предрасположенность к ЗГ возникает из-за основных аномалий в RYR1 (рианодинный рецептор 1 на хромосоме 19) CACNA1S (рецептор субъединицы S субъединицы кальциевого потенциал-зависимого канала $\alpha 1$ на хромосоме 1) и/или STAC3 (SH3 и богатый цистеином рецептор) [22]. Текущие исследования показывают, что варианты RYR1, связанные с восприимчивостью к ЗГ, представляют собой миссенс-изменения, которые изменяют рианодинный рецептор. Эти мутации увеличивают высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума скелетных мышц в цитоплазму. Варианты CACNA1S подавляют регуляторный эффект кальциевого потенциалзависимого канала на RYR1, аналогичным образом вызывая увеличение

потока кальция через рецептор [10]. Белки-шапероны STAC3 необходимы для правильной локализации кальциевого потенциал-зависимого рецептора в канале скелетных мышц [14]. Мутированные рецепторы STAC3 увеличивают количество кальция, высвобождаемого в ответ на кофеин (агонист RYR1), и увеличивают количество кальция, хранящегося в саркоплазматическом ретикулуме [14, 18].

Патогенез. Биохимические изменения, возникающие при развитии ЗГ, происходят в скелетных мышцах и системе гомеостаза. Именно эти изменения влияют на функцию многих органов и систем. В результате воздействия триггерных агентов угнетается функция кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума с нарушением высвобождения и обратного захвата им ионизированного кальция, что приводит к его массивному выбросу в саркоплазму мышечного волокна. Внутриклеточный Ca^{2+} активирует актин-миозиновый комплекс. Результатом нарушения процесса мышечной релаксации становится клинически выраженная мышечная ригидность. Длительное мышечное сокращение требует повышенного потребления энергии, заключенной в АТФ. Дефицит АТФ активизирует гликогенолиз и фосфорилаткиназную систему. Возросшие метаболические потребности приводят к увеличению потребления кислорода и образования CO_2 и тепла. Истощение аэробного пути получения энергии запускает анаэробный гликолиз, который сопровождается накоплением лактата и вызывает метаболический ацидоз. Результатом набухания и отека мышечной ткани является повреждение мембраны миоцита и обширный рабдомиолиз, что приводит к гиперкалиемии, гиперкальциемии, миоглобинурии и повышению уровня креатинфосфокиназы в крови. Преципитация миоглобина в просвете почечных канальцев вызывает острую почечную недостаточность. Резкие метаболические и электролитные нарушения приводят к угнетению сердечно-сосудистой системы, отеку головного мозга и другим органным расстройствам [2, 6, 8, 12].

Эпидемиология. Точная частота возникновения синдрома злокачественной гипертермии неизвестна, из разных источников у детей она составляет 1 случай на 15000 общих анестезий [4], а у взрослых пациентов 1 случай на 50000–100000 общих анестезий [11], предполагаемая генетическая распространенность может составлять до 1 случая на 2000–3000 населения [11, 24]. У лиц мужского пола ЗГ наблюдается приблизительно в 4 раза чаще, также наиболее часто встречается у детей и молодых людей со средним возрастом 18,3 года [23, 24]. Возрастное распределение случаев представлено на рис. 1. Описаны случаи ЗГ у детей 5- и 6-месячного возраста [19]. Наиболее тяжелая с высокой вероятностью неблагоприятного исхода фульминантная форма ЗГ встречается в 1 случае на 25000 анестезий [3, 16]. Уровень смертности от ЗГ резко снизился с 70–80% до 10% после введения в клиническую практику «Дантролена» [11].

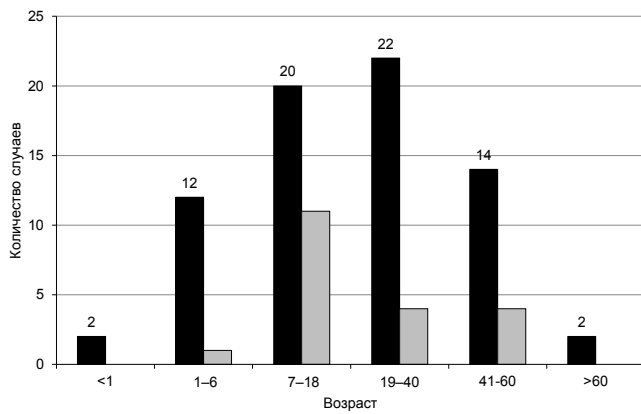


Рис. 1. Возрастное распределение случаев злокачественной гипертермии [7]: чёрный – мужской; серый – женский

Fig. 1. Age distribution of cases of malignant hyperthermia [7]: black – male; grey – female

Клиническая картина. В клинической картине выделяют *ранние симптомы*, появляющиеся во время анестезии: гиперкапния, тахикардия, аритмии, тахипноэ, мышечная ригидность; *поздние симптомы*, появляющиеся в тот же день и подтверждающие грозное заболевание: повышение температуры, изменение цвета кожи, миоглобинурия, гиперкалиемия, повышение креатинкиназы, смешанный ацидоз [1, 2]. Частота наиболее распространенных симптомов, встречающихся при ЗГ, представлена в табл. 1 [7].

Частыми осложнениями ЗГ являются изменение уровня сознания/кома (9,8%), сердечная дисфункция (9,4%), отек легких (8,4%), почечная дисфункция

(97,3%), диссеминированное внутрисосудистое свертывание (7,2%) и печеночная дисфункция (5,6%) [11].

Диагностика. Диагноз ЗГ основывается на клинических проявлениях и лабораторных показателях. Основными диагностическими признаками ЗГ являются необъяснимое повышение концентрации $ETCO_2$, мышечная ригидность («стальная челюсть» после введения сукцинилхолина), тахикардия, ацидоз, гипертермия и гиперкалиемия [1]. В большинстве современных источников самым ранним признаком ЗГ называют быстрый рост уровня CO_2 в выдыхаемом воздухе [1]. Вариативность порядка и времени появления признаков часто затрудняет клиническую диагностику.

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики ЗГ в настоящее время является тест на контрактуру *in vitro*, который основан на контрактуре мышечных волокон в присутствии галотана или кофеина [6, 25].

Альтернативой является генетическое исследование [22]. На сегодняшний день около 70% предрасположенности к ЗГ связаны с RYR1, и в этом гене идентифицировано более 700 вариантов, ассоциированных с ЗГ [16]. Галотан-кофеиновый тест рекомендуется членам семей лиц с подтвержденной предрасположенностью к ЗГ. Кофеин-галотановый тест является специфическим анализом, выявляющим склонность к возникновению мышечной контрактуры. В ходе теста биоптат мышцы помещают в емкость, заполненную триггерными растворами. При наличии предрасположенности к ЗГ мышечная ткань сокращается, возникает контрактура. Тест

Таблица 1. Частота встречающихся симптомов при злокачественной гипертермии [7]

Table 1. Frequency of occurring symptoms in malignant hyperthermia [7]

Признак	Частота (n = 92)
Увеличение концентрации CO_2 в конце выдоха	31 (33,7%)
Синусовая тахикардия	23 (25%)
Быстро повышающаяся температура	18 (19,6%)
Спазм жевательной мускулатуры (стальные челюсти)	10 (10,9%)
Снижение насыщения кислорода	4 (4,3%)
Снижение артериального давления	4 (4,3%)
Судороги	3 (3,3%)
Повышение артериального давления	3 (3,3%)
Мышечная ригидность	3 (3,3%)
Низкая эффективность мышечной релаксации	3 (3,3%)
Темно-красная кровь в операционном поле	2 (2,2%)
Потоотделение	2 (2,2%)
Повышение сопротивления дыхательных путей	2 (2,2%)
Ригидность (стальные челюсти)	2 (2,2%)
Прилив крови к лицу	1 (1,1%)
Цианоз ногтевых лож	1 (1,1%)
Снижение частоты сердечных сокращений	1 (1,1%)
Депрессия сегмента ST на ЭКГ	1 (1,1%)
Потемнение цвета мочи	1 (1,1%)
Кровотечение	1 (1,1%)
Мышечный тремор	1 (1,1%)

Таблица 2. Основные составляющие терапии злокачественной гипертермии

Table 2. Main components of the therapy of malignant hyperthermia

Методы	Примечание
Прекратить введение всех триггерных препаратов [4, 6, 11, 12]	–
Начать гипервентиляцию легких 100% кислородом с высоким потоком газа (> 10 л/мин) [4, 6, 9, 11, 12]	Вставить фильтры с активированным углем на инспираторном и экспираторном патрубках контура [9]
Ввести в/в Дантролен в дозе 1 мг/кг [26]	В инструкции по применению указана начальная доза 1 мг/кг и максимальная доза 10 мг/кг, однако самые последние рекомендации и обзоры по этому вопросу рекомендуют более высокую начальную дозу и отсутствие кумулятивного потолка [26]. По рекомендациям MHAUS, начальная доза дантролена составляет 2–2,5 мг/кг. Дозу повторяют каждые 10 минут до регрессии признаков ЗГ [4, 8, 12, 17]. В случае, когда после введения 10 мг/кг клинический эффект не наступает, необходимо пересмотреть диагноз [11, 12]. Рекомендуемыми целями лечения являются снижение ETCO_2 до менее 6 кПа при нормальной минутной вентиляции и температуре тела < 38,5°C. Когда эти цели достигнуты, введение дантролена следует приостановить, помня о том, что могут потребоваться дополнительные дозы в случае резкого повышения ETCO_2 и температуры [9]
Ввести в/в гидрокарбонат натрия в дозе 1–4 мЭкв/кг [4, 8, 9, 11]	Если в анализе газов крови выявлен метаболический ацидоз с дефицитом оснований более 8 ммоль/л и если pH < 7,2, то следует внутривенно ввести гидрокарбонат натрия в дозе 1–4 мЭкв/кг [4, 8, 11]
Активное охлаждение пациента [4, 6, 8, 9, 11]	Если центральная температура тела пациента превысила 39,0 °С, необходимо начать охлаждение пациента. При снижении центральной температуры до 38,5 °С охлаждение можно прекратить. Активное охлаждение пациента должно проводиться с использованием всего комплекса имеющихся в наличии средств, включая в/в введение охлажденного физиологического раствора, лаваж полостей тела холодными растворами, лед на голову, шею, в область паха [6, 8, 11]; учитывая различия в этиопатогенезе гипертермии и лихорадки, жаропонижающие средства не рекомендуются для лечения криза ЗГ
Коррекция гиперкалиемии [4, 8, 9, 11]	Если сывороточный уровень калия выше 5,9 ммоль/л (или ниже, но с гиперкалиемическими изменениями на ЭКГ), необходимо проводить терапию, направленную на снижение сывороточного уровня калия. Для снижения сывороточного уровня калия используется: декстроза: 50%, 50 мл с 50 МЕ инсулина (доза для взрослых) [8]. Для детей доза: 0,1 МЕ инсулина + декстроза на 0,5 г/кг [4]. В/в введение р-ра CaCl_2 : 0,1 ммоль/кг [8]. Однако следует помнить, что, хотя кальций обычно является терапией первой линии при гиперкалиемии, это не относится к ЗГ, поскольку есть некоторые доказательства того, что приток внеклеточного кальция способствует перегрузке миоплазмы кальцием [9]. В случае рефрактерной гиперкалиемии следует рассмотреть вопрос о проведении диализа [8]
Лечение нарушений ритма сердца [8, 11]	При возникновении аритмии сосредоточиться на устранении ее причин (смешанный ацидоз, водно-электролитные расстройства, гиперкалиемия), при необходимости проведения стандартного антиаритмического лечения препаратом выбора является амиодарон [8, 11]. После введения дантролена избегать введения блокаторов кальциевых каналов, так как могут развиваться тяжелые осложнения их сочетанного применения, вплоть до остановки сердца [4, 11]
Поддержание достаточного диуреза [4, 6, 8, 11]	Для профилактики острой почечной недостаточности на фоне массивного рабдомиолиза показано проведение форсированного диуреза [8, 11]. Целевая скорость диуреза не менее 2 мл/кг/ч [4, 6, 8]. Поддерживать адекватный диурез можно 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 [4]. Фуросемид, помимо прямого влияния на диурез, позволяет повысить элиминацию калия с мочой. При недостаточной эффективности диуретиков дополнительно проводить ощелачивание мочи инфузией бикарбоната со скоростью 1 мЭкв/кг/час [9]
Коррекция коагулопатии [9]	Учитывая высокий риск развития нарушений свертывающей системы крови, необходимо динамически оценивать ее функцию и при необходимости проводить коррекцию. Рекомендовано лечение с использованием тромбоцитов, свежемороженой плазмы и криопреципитата. Транексамовая кислота в этой ситуации не показана [9]
Катетеризация центральной вены и катетеризация артерии [4, 11]	Для обеспечения достаточной волемической и инотропной поддержки показана катетеризация центральной вены. Для обеспечения инвазивного мониторинга артериального давления и анализа артериальной крови показана катетеризация артерии [11]
Обеспечение мониторинга [4, 8]	Для обеспечения мониторинга необходимо оценивать следующие показатели с интервалом 15 минут: внутренняя и периферическая температура; ETCO_2 ; SpO_2 ; ЭКГ; ЦВД; КОС, FBC (гематокрит/тромбоциты), коагулограмма [4].

проводится только пациентам, входящим в группу риска, поскольку процедура забора биоматериала отличается травматичностью [6].

Лечение. Эффективность лечения 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 пала-

те после операции, пациента необходимо экстренно транспортировать в ОРИТ. Лечение заключается в использовании этиотропных и неспецифических фармакологических методов, применении физических способов гипотермии.

Основные мероприятия приведены в табл. 2.

Быстрая диагностика данной патологии и введение дантролена в наиболее короткие сроки от начала

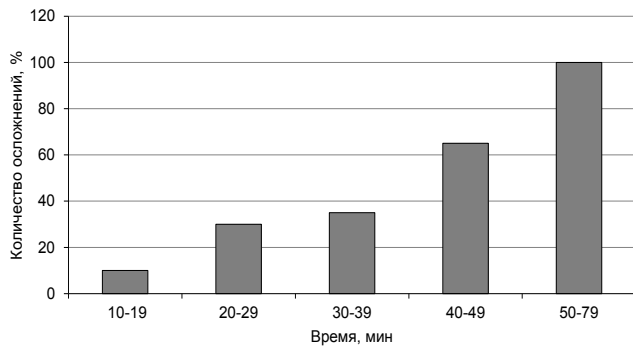


Рис. 2. Зависимость между увеличением времени введения дантролена (интервал между первым клиническим признаком и первой дозой дантролена), и увеличением процента осложнений злокачественной гипертермии [23]

Fig. 2. Correlation between the increase in the time of administration of dantrolene (interval between the first clinical sign and the first dose of dantrolene), and the increase in the percentage of complications of malignant hyperthermia [23]

развития симптомов позволяют снизить количество осложнений. На рис. 2 представлена зависимость между увеличением времени введения дантролена (интервал между первым клиническим признаком и первой дозой дантролена), измеренным в минутах по оси «X», и увеличением процента осложнений злокачественной гипертермии по оси Y у 16 пациентов.

Дантролен, селективный блокатор риадиноновых рецепторов первого типа RyR1, является миорелаксантом с некурареподобным механизмом действия. 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 [3–5, 11]. Если без использования дантролена летальность при развитии ЗГ достигала 90%, включение его в терапию и профилактику позволило снизить летальность при развитии указанного синдрома до 12–20% (по одним данным) и до 4–7% – по другим [3].

Дантролен противопоказан в случае гиперчувствительности к основному веществу или одному из адъювантов (гидроксиду натрия или маннитулу). Дантролен является мышечным релаксантом прямого действия и может вызывать мышечную слабость с необходимостью в продленной вентиляции легких [4]. После в/в введения натриевой соли дантролена эффект наступает спустя 6–20 минут. Достаточная концентрация в плазме сохраняется в течение 5–6 часов. Дантролен подвергается метаболизму в печени и выводится из организма почечным путем. Дантролен обладает антиаритмическим действием, удлиняя рефрактерный период. Он снижает сократимость миокарда и, как следствие, сердечный индекс. Дантролен может повышать общее сосудистое сопротивление, не влияя на среднее артериальное давление. К числу побочных эффек-

тов этого препарата можно отнести головокружение, головную боль, тошноту, рвоту, выраженную сонливость, флебиты [5]. При эффективном лечении дантроленом требуется интенсивное наблюдение за пациентом в течение суток [9].

Послеоперационное ведение пациентов, перенесших эпизод ЗГ. Все пациенты после эпизода злокачественной гипертермии должны находиться в ОРИТ не менее 24 часов [6, 13]. Нужно продолжать вводить внутривенно дантролен по 1 мг/кг каждые 6 часов в течение 24–48 часов [17]. Если после длительного ведения дантролена состояние пациента не меняется, необходимо дифференцировать диагноз с поверхностной анестезией, инфекцией, сепсисом, тиреотоксикозом, нейролептическим злокачественным синдромом, феохромоцитомой, действием препаратов-стимуляторов, тепловым ударом [2]. В ОРИТ продолжать интенсивное наблюдение за температурой тела, водно-электролитным и кислотно-основным балансом, оценивать уровень КФК, проводить профилактику и лечение острой почечной недостаточности, при необходимости – применять экстракорпоральные методы терапии. Оценка коагуляционных свойств крови каждые 6 часов до их нормализации [6].

Профилактика. Для профилактики развития злокачественной гипертермии у пациентов с подозрением или достоверно установленной предрасположенностью к злокачественной гипертермии при проведении общей анестезии необходимо отказаться от применения триггерных препаратов [6, 14, 25]. Всем пациентам с предрасположенностью к злокачественной гипертермии необходима адекватная премедикация для предупреждения вероятного эмоционального стресса [4, 14]. У детей предпочтительны оральные, интраназальные или ректальные пути введения препаратов [4]. В ходе анестезии должен использоваться следующий мониторинг: ЭКГ, неинвазивное артериальное давление, пульсовая оксиметрия, капнография, термометрия. Может потребоваться катетеризация артерии для многократного забора артериальной крови для анализа газов крови, кислотно-основного и водно-электролитного состава крови [6]. 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. Подготовка наркозного аппарата состоит в замене контура наркозного аппарата и снятии испарителей. Через систему вентиляции и систему циркуляции необходимо пропустить чистый кислород со скоростью 10 л/мин в течение минимум 10 минут. Если шланг подачи свежего газа не может быть заменен, то кислород необходимо пропускать в течение минимум 20 минут [4, 6, 13, 14, 24].

Заключение

Злокачественная гипертермия — редкое, но опасное для жизни фармакогенетическое заболевание мышц, характеризующееся аномальными гиперметаболическими реакциями и вызываемое у восприимчивых людей летучими галогенсодержащими анестетиками или сукцинилхолином. Хотя эпизоды ЗГ случаются редко, знания анестезиологов о ЗГ должны постоянно обновляться. Над-

лежащая подготовка медицинских учреждений, а также анестезиологов-реаниматологов обеспечивает значительное снижение смертности от ЗГ. Столкнувшись со злокачественным гипертермическим кризисом, наличие доступа к достаточному количеству дантролена имеет важное значение для достижения наилучшего результата для пациента. Регистрация дантролена в России, безусловно, поможет повысить эффективность лечения ЗГ в нашей стране.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Zabolotskih I.B., Lebedinskij K.M., Belkin A.A. et al. Perioperative management of patients with neuromuscular diseases, (draft clinical guidelines of the FAR of Russia). *Regionarnaya anesteziya i lecheniye ostroy boli*, 2014, vol. 8, no. 2, pp. 58-75. (In Russ.)
- Karamyan R.A. Malignant hyperthermia. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 2016, vol. 1, pp. 157-161. (In Russ.)
- Kim E.S., Gorbachev V.I., Unzhakov V.V. Злокачественная гипертермия: современные подходы к профилактике и лечению // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2017. – Т. 2, № 5(2). – С.154–158. doi: 10.12737/article_5a3a0ef02e9901.72007754.
- Киреев С. С., Бериашвили О. С. Злокачественная гипертермия // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 33–41. doi: 10.24411/2075-4094-2018-16012.
- Прокопьев Г. Г., Михельсон В. А., Агавелян Э. Г. Современные взгляды на синдром злокачественной гипертермии // *Медицина неотложных состояний*. – 2011. – Т. 7–8, № 38–39. [Электронный ресурс] // URL: <http://urgent.mif-ua.com/archive/issue-23748/article-24197> (дата обращения 15.03.2023 г.).
- Cieniewicz A., Trzebiecki J., Mayzner-Zawadzka E., Kostera-Pruszczyk A., Owczuk R. Malignant hyperthermia – what do we know in 2019? // *Anaesthesiol Intensive Therapy*. – 2019. – Vol. 51, № 3. – P.169–177. doi: 10.5114/ait.2019.87646.
- Gong X. Malignant hyperthermia when dantrolene is not readily available // *BMC Anesthesiology*. – 2021. – Vol. 21. – P. 1–11. doi: 10.1186/s12871-021-01328-3.
- Glahn K. P., Ellis F. R., Halsall P. J. et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group // *British Journal of Anaesthesia*. – 2010. – Vol. 105, № 4. – P. 417–420. doi: 10.1093/bja/aeq243.
- Hopkin T., Girard S., Dalay B. et al. Malignant hyperthermia 2020 Guideline from the Association of Anaesthetists // *Anaesthesia*. – 2021. – Vol. 76. – P. 655–664. doi:10.1111/anae.15317.
- Horstick E. J. et al. Stac3 is a component of the excitation–contraction coupling machinery and mutated in Native American myopathy // *Nature Communications*. – 2013. – № 4. – P. 1952. doi: 10.1038/ncomms2952.
- Kim D. C. Malignant hyperthermia. // *Korean Journal of Anesthesiology*. – 2012. – Vol. 63, № 5. – P. 391–401. doi: 10.4097/kjae.2012.63.5.391.
- Kim J. H., Lee C. K., Chung C. E., Min B. D., Kim D. C. Malignant hyperthermia: a case report with a literature review. // *Archives of Aesthetic Plastic Surgery*. – 2022. – Vol. 28, № 2. – P. 75–78. doi: 10.14730/aaps.2022.00395/
- Klingler W., Roewer N., Schuster F., Wappler F. S1-Leitlinie: Therapie der malignen Hyperthermie // *Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin*. – 2018. – Vol. 59. – P. 204–208.
- Larach M. G. A Primer for Diagnosing and Managing Malignant Hyperthermia Susceptibility. // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 128. – P. 8–10. doi: 10.1097/ALN.0000000000001879.
- Levitt R. C. Prospects for the diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility using molecular genetic approaches // *Anesthesiology*. – 1992. – Vol. 76. – P. 1039–1048. doi: 10.1097/0000542-199206000-00025.
- Litman R. S., Griggs S. M., Dowling J. J., Riazi S. Malignant hyperthermia susceptibility and related diseases. // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 128. – P. 159–167. doi: 10.1097/ALN.0000000000001877.
- Kireev S.S., Beriashvili O.S. Malignant hyperthermia. *Vestnik novykh tekhnologiy*, 2018, vol. 12, no. 2, pp. 33-41. (In Russ.) doi: 10.24411/2075-4094-2018-16012.
- Prokopiev G.G., Mikhelson V.A., Agavelyan E.G., Sidorov V.A. Modern views on the syndrome of malignant hyperthermia. *Medsina неотложnykh sostoyaniy*, 2021, vol. 7–8, no. 38–39. (In Russ.). (Epub.), Available: <http://urgent.mif-ua.com/archive/issue-23748/article-24197> (Accessed 15.03.2023).
- Cieniewicz A., Trzebiecki J., Mayzner-Zawadzka E., Kostera-Pruszczyk A., Owczuk R. Malignant hyperthermia – what do we know in 2019? *Anaesthesiol Intensive Therapy*, 2019, vol. 51, no. 3, pp. 169–177. doi: 10.5114/ait.2019.87646.
- Gong X. Malignant hyperthermia when dantrolene is not readily available. *BMC Anesthesiology*, 2021, vol. 21, pp. 119. doi: 10.1186/s12871-021-01328-3.
- Glahn K.P., Ellis F.R., Halsall P.J. et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *British Journal of Anaesthesia*, 2010, vol. 105, no.4, pp. 417-420. doi: 10.1093/bja/aeq243.
- Hopkin T., Girard S., Dalay B et al. Malignant hyperthermia 2020 Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*, 2021, vol. 76, pp. 655-664. doi: 10.1111/anae.15317.
- Horstick E. J. et al. Stac3 is a component of the excitation–contraction coupling machinery and mutated in Native American myopathy. *Nature Communications*, 2013, vol. 4, pp. 1952. doi: 10.1038/ncomms2952.
- Kim D.C. Malignant hyperthermia. *Korean Journal of Anesthesiology*, 2012, vol. 63, no. 5, pp. 391-401. doi: 10.4097/kjae.2012.63.5.391.
- Kim J.H., Lee C.K., Chung C.E., Min B.D., Kim D.C. Malignant hyperthermia: a case report with a literature review. *Archives of Aesthetic Plastic Surgery*, 2022, vol. 28, no. 2, pp. 75-78. doi: 10.14730/aaps.2022.00395.
- Klingler W., Roewer N., Schuster F., Wappler F. S1-Leitlinie: Therapie der malignen Hyperthermie S1-Leitlinie: Therapie der malignen Hyperthermie. *Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 2018, vol. 59, pp. 204-208. (In Ger.)
- Larach M.G. A Primer for Diagnosing and Managing Malignant Hyperthermia Susceptibility. *Anesthesiology*, 2018, vol. 128, pp. 8-10. doi: 10.1097/ALN.0000000000001879.
- Levitt R.C. Prospects for the diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility using molecular genetic approaches. *Anesthesiology*, 1992, vol. 76, pp. 1039-1048. doi: 10.1097/0000542-199206000-00025.
- Litman R.S., Griggs S.M., Dowling J.J., Riazi S. Malignant hyperthermia susceptibility and related diseases. *Anesthesiology*, 2018, vol. 128, pp. 159-167. doi: 10.1097/ALN.0000000000001877.

17. Litman R. S., Smith V. I., Larach M. G. et al. Consensus Statement of the Malignant Hyperthermia Association of the United States on Unresolved Clinical Questions Concerning the Management of Patients With Malignant Hyperthermia // *Anesthesia & Analgesia*. – 2019. – Vol. 128, № 4. – P. 652–659. doi: 10.1213/ANE.0000000000004039.
18. Linsley J. W., Hsu I.-U., Groom L. et al. Congenital myopathy results from misregulation of a muscle Ca²⁺ channel by mutant Stac3 // *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*. – 2017. – Vol. 114, № 2. – P. 228–236. doi: 10.1073/pnas.1619238114.
19. Mayhew J. F., Rudolph J., Tobey R. E. Malignant hyperthermia in a six month old infant: a case report // *Anesthesia & Analgesia*. – 1978. – Vol. 57, № 2. – P. 262–264. doi: 10.1213/00000539-197803000-00018.
20. MacLennan D. H., Phillips M. S. Malignant hyperthermia // *Science*. – 1992. – Vol. 256, № 5058. – P. 789–794. doi: 10.1126/science.1589759.
21. Perszke M., Egierska D., Cieślak K. et al. Malignant hyperthermia – state of knowledge. // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2022. – Vol. 1, № 9. – P. 883–890. doi: 10.12775/JEHS.2022.12.09.102.
22. Riazi S., Kraeva N., Hopkins P. M. Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era New Perspectives on an Old Concept // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 128. – P. 168–80. doi: 10.1097/ALN.0000000000001878.
23. Riazi S., Larach M. G., Hu C., Wijesundera D., Massey C., Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands // *Anesthesia & Analgesia*. – 2014. – Vol. 118. – P. 381–387. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182937d8b.
24. Rosenberg H., Davis M., James D., Pollock N., Stowell K. Malignant hyperthermia // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2007. – Vol. 2, № 21. – P. 1750–1772. doi: 10.1186/1750-1172-2-21.
25. Rosenberg H., Pollock N., Schiemann A., Bulger T., Stowell K. Malignant hyperthermia: a review // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 1–19. doi: 10.1186/s13023-015-0310-1.
26. Ruffert H., Bastian B., Bendixen D. et al. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. // *British Journal of Anaesthesia*. – 2021. – Vol. 126, № 1. – P. 120–130. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.029.
17. Litman R.S., Smith V.I., Larach M.G. et al. A Consensus Statement of the Malignant Hyperthermia Association of the United States on Unresolved Clinical Questions Concerning the Management of Patients With Malignant Hyperthermia. *Anesthesia & Analgesia*, 2019, vol. 128, no. 4, pp. 652-659. doi: 10.1213/ANE.0000000000004039.
18. Linsley J. W., Hsu I.-U., Groom L. et al. Congenital myopathy results from misregulation of a muscle Ca²⁺ channel by mutant Stac3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, vol. 114, pp. E228-236. doi: 10.1073/pnas.1619238114.
19. Mayhew J.F., Rudolph J., Tobey R.E. Malignant hyperthermia in a six month old infant: a case report. *Anesthesia & Analgesia*, 1978, vol. 57, pp. 262. doi: 10.1213/00000539-197803000-00018.
20. MacLennan D.H., Phillips M.S. Malignant hyperthermia. *Science*, 1992, vol. 256, pp. 789-794. doi: 10.1126/science.1589759.
21. Perszke M., Egierska D., Cieślak K. et al. Malignant hyperthermia – state of knowledge. *Journal of Education, Health and Sport*, 2022, vol. 12, no. 9, pp. 883-890. doi: 10.12775/JEHS.2022.12.09.102.
22. Riazi S., Kraeva N., Hopkins P.M. Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era New Perspectives on an Old Concept. *Anesthesiology*, 2018, vol. 128, pp. 168-80. doi: 10.1097/ALN.0000000000001878.
23. Riazi S., Larach M.G., Hu C., Wijesundera D., Massey C., Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesthesia & Analgesia*, 2014, vol. 118, pp. 381-387. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182937d8b.
24. Rosenberg H., Davis M., James D., Pollock N., Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2007, Vol. 2, № 21, P. 1750-1772. doi: 10.1186/1750-1172-2-21.
25. Rosenberg H., Pollock N., Schiemann A., Bulger T., Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2015, vol. 10, pp. 93. doi: 10.1186/s13023-015-0310-1.
26. Ruffert H., Bastian B., Bendixen D. et al. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. *British Journal of Anaesthesia*, 2021, vol. 126, no. 1, pp. 120-130. doi: 10.1213/ANE.0000000000004039.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

НИИ Детской онкологии и гематологии Национального
медицинского исследовательского центра онкологии
имени Н. Н. Блохина,
115478, Россия, Москва, шоссе Каширское, д. 23

Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н. И. Пирогова, 117321, Россия,
Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тухватуллина Регина Рамильевна

врач анестезиолог-реаниматолог, НИИ Детской
онкологии и гематологии Национального медицинского
исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Блохина
E-mail: tukhvatullinaregi@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-7126-2708

Матинян Нуне Вануциевна

д-р мед. наук, зав. отделом анестезиологии и реанимации,
НИИ Детской онкологии и гематологии Национального
медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н.
Блохина, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии,
Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н. И. Пирогова
E-mail: n9031990633@yandex.ru,
ORCID: 0000-0001-7805-5616, SPIN: 9829-6657

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology
of N. N. Blokhin National Medical Research Center of
Oncology,
23, Kashirskoye shosse, Moscow, Russia, 115478

Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova str., Moscow, Russia, 117321

Tukhvatullina Regina R.

Anesthesiologist of the Research Institute of Pediatric Oncology
and Hematology of N. N. Blokhin National Medical Research
Center of Oncology
E-mail: tukhvatullinaregi@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-7126-2708

Matinyan Nune V.

Dr. of Sci. (Med.), Head of Anesthesiology and Intensive
Care Department, Research Institute of Pediatric Oncology
and Hematology of N. N. Blokhin National Medical Research
Center of Oncology, Associate Professor of Anesthesiology and
Intensive Care Department, Pirogov Russian National Research
Medical University
E-mail: n9031990633@yandex.ru,
ORCID: 0000-0001-7805-5616, SPIN: 9829-6657