



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.2.033>



Семененя И.Н.✉, Переверзев В.А., Гайкович Ю.В., Пупа Т.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Злокачественная гипертермия как анестезиологическая проблема: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи, сбор материала, написание текста, редактирование – Семененя И.Н.; концепция статьи, сбор материала, написание текста, редактирование – Переверзев В.А.; сбор материала, обработка – Гайкович Ю.В.; сбор материала, обработка – Пупа Т.А.

Подана: 13.01.2025

Принята: 22.04.2025

Контакты: insemenenya@yandex.by

Резюме

В статье представлен обзор современной литературы по весьма редко встречающемуся в анестезиологической практике, но, как правило, тяжело протекающему наследственному синдрому злокачественной гипертермии (ЗГ), описанному в 1960 г., в основе развития которого лежит острый генерализованный гиперметаболизм скелетных мышц с мышечной ригидностью, контрактурой и гиперпродукцией тепла (максимальная температура зарегистрирована на отметке 44,4 °С), рабдомиолизом, полиорганной недостаточностью и крайне высокой летальностью без специфического лечения. Обычно синдром ЗГ встречается во время или после выполнения различных хирургических вмешательств (реже – в иных случаях), проведенных с применением ряда средств для ингаляционного наркоза и некоторых миорелаксантов (триггерные средства). В основе развития ЗГ лежат мутации генов, кодирующих структуру и функции кальциевых каналов сарколеммы (мембран Т-трубочек) и мембран саркоплазматического ретикулума рабдомиоцитов, приводящие к избыточному накоплению ионов кальция в саркоплазме с развитием соответствующей симптоматики. Описаны подходы к диагностике этого синдрома и лечению пациентов с ЗГ, включающие медикаментозную терапию и способы физического охлаждения организма. После внедрения в 1979 г. в терапию пациентов с ЗГ специфического миорелаксанта дантролена летальность при ЗГ снизилась с 80% до 5% (0–18,2%). Необходимы дальнейшие исследования этого синдрома с целью расширения возможностей ранней диагностики ЗГ, управления процессами регуляции теплового баланса организма и коррекции нарушений жизнедеятельности при его развитии фармакотерапевтическими средствами.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия, лекарственные триггерные средства, мутации генов кальциевых каналов рабдомиоцитов, мышечная ригидность и контрактура, рабдомиолиз, дантролен

Semenenya I.✉, Pereverzev V., Gaikovich Y., Pupa T.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Malignant Hyperthermia as an Anesthetic Challenge: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept, material collection, text writing, editing – Semeneya I.; article concept, material collection, text writing, editing – Pereverzev V.; material collection, processing – Gaikovich Y.; material collection, processing – Pupa T.

Submitted: 13.01.2025

Accepted: 22.04.2025

Contacts: insemenenya@yandex.by

Abstract

The article presents a review of the current literature on a very rare in anesthesiology practice, but, as a rule, severe hereditary syndrome of malignant hyperthermia (MH), described in 1960, which is determined by acute generalized hypermetabolism of skeletal muscles with muscle rigidity, contracture and heat hyperproduction (maximum temperature recorded is 44.4 °C), rhabdomyolysis, multiorgan failure and extremely high mortality rates in the absence of specific treatment. As a rule, VH syndrome occurs during or after various surgical interventions (less frequently otherwise), performed with certain inhalation anesthesia agents and some myorelaxants (trigger agents). MH onset is based on mutations in genes encoding the structure and functions of calcium channels of the sarcolemma (T-tubule membranes) and membranes of the sarcoplasmic reticulum of rhabdomyocytes, leading to excessive accumulation of calcium ions in the sarcoplasm with subsequent corresponding symptoms. Approaches to diagnostics of this syndrome and treatment of patients with MH, including drug therapy and methods of physical cooling of the organism, are described. After the specific myorelaxant dantrolene was introduced into the therapy of MH patients in 1979, mortality rates in MH decreased from 80% to 5% (0–18.2%). Further studies of this syndrome are required to expand the possibilities of early diagnosis of MH, to manage body thermal balance regulation and to correct vital activity disorders in MH by pharmacotherapeutic means.

Keywords: malignant hyperthermia, drug triggers, rhabdomyocyte calcium channel gene mutations, muscle stiffness and contracture, rhabdomyolysis, dantrolene

Злокачественная гипертермия (ЗГ, синдром ЗГ, криз ЗГ, злокачественная гиперпирексия, злокачественный гиперметаболический синдром, стресс-синдром молниеносной гипертермии, ЗГ, вызванная анестезией) – чрезвычайно редко встречающийся в клинической практике, но, как правило, тяжело протекающий температурный синдром, в основе развития которого лежит острый генерализованный гиперметаболизм скелетных мышц с мышечной ригидностью, контрактурой и гиперпродукцией тепла, рабдомиолизом, полиорганной недостаточностью и крайне высокой летальностью без специфического лечения [1, 2].



В настоящее время хорошо известно, что подавляющее большинство случаев ЗГ связано с выполнением хирургических операций, а факторами, провоцирующими развитие такой реакции, являются триггерные медикаменты (запускающие развитие ЗГ): средства для ингаляционного наркоза (фторотан, севофлуран, десфлуран, энфлуран, изофлуран, диэтиловый эфир), деполяризующие миорелаксанты (листенон, декаметоний) и некоторые недеполяризующие (стероидные) миорелаксанты (векуроний, панкуроний). Крайне редко развитие ЗГ могут спровоцировать кетамин и новокаин. Характер оперативного вмешательства обычно не имеет значения для возникновения ЗГ, а среди средств для наркоза чаще всего провоцирует развитие ЗГ фторотан (галотан), причем его применение в сочетании с миорелаксантами еще больше увеличивает риск развития ЗГ [3–7].

Замечено, что повышенная частота развития ЗГ встречается при разнообразной врожденной патологии – косоглазии, крипторхизме, расщелине верхней губы, твердого и мягкого нёба, патологическом лордозе, кифозе, расщеплении мышц, синдроме Кинга – Денборо (аномалии костей и скелетных мышц, низкорослость, задержка умственного развития), миопатии Дюшенна, миотонии, синдроме несовершенного остеогенеза и др. Описаны редкие случаи возникновения ЗГ при инфекционных заболеваниях, токсикозах, длительной мышечной работе в условиях повышенной внешней температуры и влажности, механических травмах, страхе перед операцией, электросудорожной терапии и др. При этом следует иметь в виду, что симптоматика, похожая на синдром ЗГ, но имеющая иной патогенез, может развиваться и при использовании других фармакологических средств, например, нейролептический и серотониновый синдромы [5, 7–10].

Таким образом, ЗГ в целом является полиэтиологичным синдромом, который с наибольшей частотой встречается при выполнении хирургических операций с применением галогенсодержащих средств для ингаляционного наркоза и деполяризующих миорелаксантов.

В данном обзоре обобщены основные литературные сведения о ЗГ, вызванной анестезией (синдром классифицирован по МКБ-10 – Т88.3, по МКБ-11 – 8С78). Для решения проблемы ЗГ созданы Европейская группа по злокачественной гипертермии, Ассоциация злокачественной гипертермии США, Национальная система удаленной экстренной помощи при злокачественной гипертермии в Китае и др. В ряде стран есть специальные центры по изучению этого синдрома [1, 8, 11].

Синдром ЗГ встречается практически в любом возрасте. Описанные в литературе случаи охватывают диапазон от периода новорожденности до 79 лет. Однако чаще всего ЗГ развивается у детей и молодых людей, причем у мужчин этот показатель в 2–4 раза выше, чем у женщин, а у детей – в 5 раз чаще, чем у взрослых [7, 12–14].

Выделяют две формы клинического течения ЗГ – фульминантную (молниеносную) и abortивную. При фульминантной форме симптоматика развивается очень быстро и через несколько десятков минут человек может погибнуть. В случае abortивной формы симптоматика стертая и синдром может самопроизвольно прекратиться без специфического лечения. Частота возникновения молниеносной формы ЗГ, провоцируемой наркозом, сильно варьирует и составляет, по имеющимся сведениям, от 1 : 6000 случаев анестезии в Японии до 1 : 250 000 – в Великобритании. В других странах этот показатель колеблется обычно от 1 : 10 000 до 1 : 70 000. Умеренно

выраженные (абортивные) формы ЗГ встречаются с частотой приблизительно 1 : 4500 случаев анестезии. Частота встречаемости ЗГ у детей составляет от 1 : 3000 до 1 : 15 000 анестезий [1, 2, 10, 14, 15]. Летальность при ЗГ, вызванной анестезией, варьирует в диапазоне 0–18,2% [14], в Японии, например, – 8,8% за период с 2000 по 2020 г. [16]. Без специфического лечения летальность достигала 80% и выше [17].

Впервые синдром ЗГ был описан в 1960 г. как случай интраоперационной гипертермии у молодого человека, 10 родственников которого (из 24) умерли во время или после проведения общей анестезии [1, 3].

В 1929 г. французским детским хирургом и ортопедом Луи Омбреданом впервые было сообщено о случаях резкого повышения температуры тела с летальным исходом у новорожденных и грудных детей после оперативных вмешательств. Такое состояние получило название «синдром Омбредана», или синдром «бледной гипертермии». Этот синдром является одной из разновидностей ЗГ. Он развивается через несколько часов после операции и характеризуется внезапным быстрым повышением температуры тела до 41–42 °С и выше, резкой бледностью и сухостью кожи, цианозом вокруг губ и глаз, поверхностным тахипноэ, тахикардией, прогрессирующим снижением артериального давления (АД), олигурией, беспокойством, потерей сознания, развитием судорожного синдрома и смертельным исходом (летальность без адекватных терапевтических мероприятий достигает 95%) чаще всего через 15–20 ч. после операции [1, 18].

Исследования синдрома ЗГ показали, что развивающаяся во время операций и в послеоперационном периоде ЗГ имеет, за малым исключением, например, синдрома Омбредана, генетически обусловленную природу и наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу с низкой степенью пенетрантности (процента проявления признака) и вариабельной экспрессивностью (разной степенью проявления в различных семьях – носителях соответствующих генов). Фактически ЗГ – это патология скелетных мышц, связанная прежде всего с нарушением структуры и функций кальциевых каналов мембран мышечных волокон [2, 18, 19]. Гены, отвечающие за эти каналы, расположенные в мембранах саркоплазматического ретикулула и сарколемме рабдомиоцитов, локализованы в 17-й и 19-й парах хромосом. Кроме этих дефектов, у людей с предрасположенностью к ЗГ обнаруживаются дефекты натриевых каналов и нарушение метаболизма некоторых жирных кислот [20–22]. Следует отметить, что генетическую природу с доминантным типом наследования имеют и случаи ЗГ у животных, в частности свиней. Однако у свиней развитие ЗГ отмечено при грубом обращении с ними, перевозке, а также высокой внешней температуре [23–25].

В настоящее время известны три гена, отвечающие за развитие ЗГ: RYR1, CACNA1S и SNAC3. Основной ген – RYR1, кодирующий рианодиновый рецептор 1-го типа (RyR1-рецептор) скелетных мышц, который связан с каналом высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулула. Этот ген был секвенирован в 1988 году, а его мутации, с которыми связано нарушение гомеостаза кальция и склонность к развитию ЗГ, были впервые идентифицированы в 1991 году. К настоящему времени выявлено свыше 250 мутаций гена RyR1, ответственных за развитие ЗГ у человека, причем мутации могут быть точечными, касающимися замены только одной аминокислоты в рецепторе RyR1, но этого достаточно для возникновения патологической утечки Ca^{2+} через канал. С мутациями гена RYR1 ассоциированы также миопатии (RYR1-RM),



при которых могут наблюдаться задержки в развитии моторики, контрактуры, сколиоз, офтальмоплегия и дыхательная недостаточность [19, 20, 22, 26–30].

К настоящему времени обнаружены три изоформы рианодиновых рецепторов (RyR1, RyR2, RyR3) в скелетных мышцах, сердце и нервной ткани, кодируемые тремя разными генами. Название RyR связано с растительным алкалоидом рианодином, к которому они высокочувствительны и который модулирует их пропускную способность по отношению к току ионов кальция. Эти рецепторы, которые также называют рианодин-чувствительными кальциевыми каналами, в поперечнополосатых мышечных клетках (рабдомиоцитах) выполняют важнейшую функцию сопряжения возбуждения (потенциала действия) с мышечным сокращением (электромеханическое сопряжение) [23, 31]. В регуляции функциональной активности рецепторов RyR участвуют Ca^{2+} , Ca^{2+} -связывающий белок кальмодулин, АТФ и кальциневрин. Рецепторы RyR1 фосфорилируются Ca^{2+} -кальмодулин-зависимой протеинкиназой II (что приводит к активации рецепторов), а дефосфорилируются (ингибируются) кальциневрином. В скелетных мышцах RyR1 расположены в мембранах цистерн саркоплазматического ретикулула (СПР; депо Ca^{2+}), а их длинные цитоплазматические «хвосты» (так называемые ножки) соприкасаются с субъединицами Cav1.1 дигидропиридиновых рецепторов (DHPR; потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа и датчики электрического напряжения, контролирующие высвобождение Ca^{2+} в скелетных мышцах), встроенных в мембраны Т-трубочек сарколеммы. Именно контакт DHPR и RyR1 является основой для передачи электрического сигнала с сарколеммы Т-трубочек на мембраны цистерн СПР и открытия RyR1 с выходом Ca^{2+} в саркоплазму и запуском процессов мышечного сокращения [29, 31]. Установлено, что изменение структуры и функций DHPR в результате мутаций гена CACNA1S, который кодирует субъединицу $\alpha 1s$ DHPR, также связано с развитием ЗГ, частота которой оценивается от 1 : 400 до 1 : 2000–3000 [32, 33].

Известно, что сокращение мышц связано с накоплением Ca^{2+} в саркоплазме выше пороговой величины (10^{-5} – 10^{-6} моль/л при его уровне в покое 10^{-7} – 10^{-8} моль/л) в результате поступления его через мембранные кальциевые каналы из мест депонирования – СПР, митохондрий, а также из окружающей клетку среды. Расслабление мышц обусловлено уменьшением концентрации Ca^{2+} в саркоплазме ниже этой величины в результате оттока катиона через мембраны посредством кальциевого насоса – Ca^{2+} -АТФазы, а также натрий-кальциевого обменника. В том случае, когда в результате каких-то причин содержание Ca^{2+} увеличивается настолько, что Ca^{2+} -АТФаза и натрий-кальциевый обменник не справляются с выведением такого количества катионов обратно в СПР, митохондрии и за пределы сарколеммы, мышцы остаются в сокращенном состоянии. Именно такой механизм имеет место при возникновении мышечной ригидности и контрактуры в случае развития ЗГ в результате патологической утечки Ca^{2+} , прежде всего через RyR1-канал СПР.

Установлено, что фторотан и другие триггерные агенты могут снижать пороги открытия RyR1-каналов в мембранах СПР и кальциевых каналов сарколеммы, вызывая неконтролируемое поступление ионов кальция в саркоплазму, а также угнетать обратный транспорт Ca^{2+} из саркоплазмы в СПР, митохондрии и за пределы сарколеммы [34–36].

Таким образом, в результате воздействия триггерных агентов на кальциевые каналы мембран рабдомиоцитов, прежде всего на аномальные RYR1-кальциевые

каналы СПР, они переходят в стабильно открытое состояние. При этом утрачивается способность СПР удерживать ионы кальция, что приводит к их массивному выбросу в саркоплазму мышечного волокна. В результате развивается мышечная ригидность, достигающая степени контрактуры.

Итак, ключевым звеном в патогенезе ЗГ является избыточное накопление Ca^{2+} в саркоплазме, приводящее к развитию стойкой ригидности и контрактуры скелетных мышц. К каким последствиям это приводит? Важным является развитие тканевой гипоксии в мышцах в результате нарушения кровотока в них из-за контрактуры, значительного увеличения потребности в кислороде, обусловленного резким повышением тонуса мышц, а также системной гипоксемии, ацидоза и прогрессирующей гипертермии. На уровне целого организма интенсивность метаболизма при ЗГ может увеличиваться в 15–20 раз, вследствие чего возникает дисбаланс между потребностью организма в кислороде и его снабжением. В результате развиваются гипоксемия, гиперкапния, тканевая гипоксия, метаболический и дыхательный ацидоз, которые приводят к повреждениям органов и тканей [1, 2, 37].

В условиях прогрессирующей гипоксии нарушается функционирование аэробных энергодающих биохимических циклов, прежде всего β -окисления жирных кислот, цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования. Единственным, но малоэффективным путем снабжения тканей макроэргами в анаэробных условиях является гликолиз, который тем интенсивнее протекает, чем больше снижается напряжение кислорода в тканях (эффект Пастера). Но в гипоаэробных условиях при ЗГ гликолиз, активации которого способствуют также избыточная концентрация Ca^{2+} в мышцах и постепенное уменьшение содержания АТФ, приводит к накоплению молочной кислоты, усилению ацидоза, который увеличивает проницаемость клеточных мембран, в частности лизосом, что способствует выходу из них ферментов, усиливающих деструкцию мышечной ткани. Биохимические исследования мышц при ЗГ показали значительное уменьшение содержания в рабдомиоцитах ионов K^+ в связи с компенсаторным выходом катиона через каналы сарколеммы в экстрацеллюлярное пространство в ответ на накопление в саркоплазме ионов Na^+ и Ca^{2+} (деполяризационные сдвиги мембранного потенциала), а также в результате деструкции мембран при прогрессировании ЗГ. Развивающаяся при этом гиперкалиемия может достигать 24–25 ммоль/л при норме 3,5–5,5 ммоль/л, что является грозным осложнением, затрудняющим терапию ЗГ [1, 2].

Кроме резкого снижения содержания K^+ в мышцах, выявлено уменьшение содержания гликогена (активация гликогенолиза и гликолиза), АТФ (активация АТФазы миозина в результате накопления в саркоплазме Ca^{2+} , мышечной контрактуры и гипоксии, а также значительная утечка креатинкиназы (КК) – фермента, катализирующего ресинтез АТФ из АДФ и креатинфосфата, а также образование последнего (описан случай, когда активность КК в плазме крови превышала норму в 1500 раз [18]), креатинфосфата (падение активности КК). В то же время в мышцах обнаруживается высокое содержание АДФ, креатина, лактата, пирувата, цитрата, что взаимосвязано с вышеуказанными сдвигами [1, 2, 37, 38]. Анализируя биохимические изменения, происходящие в скелетных мышцах при ЗГ, можно предположить, что одной из важных и интересных особенностей метаболических сдвигов в них является нарушение эффекта Пастера, т. е. несмотря на значительное накопление в саркоплазме цитрата, уменьшение неорганического фосфата и нормальное содержание АТФ



до определенного этапа развития ЗГ (запасы АТФ в мышцах существенно не снижаются, пока есть депо гликогена и креатинфосфата), скорость гликолиза существенно увеличена (известно, что АТФ и цитрат являются ингибиторами, а неорганический фосфат активатором ключевого фермента гликолиза – фосфофруктокиназы).

Что касается клинической картины синдрома ЗГ, то первые признаки могут появляться уже через 20 мин. от начала операции либо спустя несколько часов и даже суток после нее. У некоторых лиц, предрасположенных к ЗГ, при проведении первой операции, выполняемой под наркозом, этот синдром может и не развиваться. Известен, например, случай, когда синдром ЗГ возник только во время выполнения пятой операции у 14-летней девочки [1, 2, 10].

Для спорадических случаев ЗГ, связанных с оперативными вмешательствами, когда не выявлено наследственной предрасположенности, характерно позднее начало, нормальная реакция на деполяризующие миорелаксанты и наличие изменений в мышцах только со стороны митохондрий, тогда как для пациентов с наследственной предрасположенностью к ЗГ характерны раннее начало, извращенная реакция на деполяризующие миорелаксанты (стойкая ригидность скелетных мышц) и изменения в мембранах сарколеммы, СПР и митохондрий [2, 18, 38].

Самым ранним клиническим признаком,стораживающим в отношении развития ЗГ, является ригидность скелетных мышц (прежде всего тризм жевательной мускулатуры, мышц кистей, стоп, передней брюшной стенки, икроножных мышц, а также ларингоспазм), возникающая после введения деполяризующих миорелаксантов (хотя встречаются и неригидные формы ЗГ). Ригидность жевательных мышц (РЖМ), которая достигает своего максимума спустя несколько секунд после полной релаксации мышц и окончания фасцикуляций, является весьма неприятным симптомом для анестезиологов. РЖМ может быть первым симптомом ЗГ, а пациенты, у которых она наблюдается, чаще умирают. Кроме того, РЖМ может создавать значительные трудности при интубации: выраженность этого признака варьирует от весьма умеренной до невозможности открыть рот (симптом «стальных челюстей») [5, 8, 16].

К другим характерным симптомам начальной стадии развития ЗГ относятся внезапно возникающая и быстро нарастающая тахикардия (до 160–200 в минуту), увеличение АД, аритмии, тахипноэ, интенсивный подъем температуры тела и резкий рост концентрации углекислого газа на выдохе. Подъем АД отмечается только в начальной стадии развития ЗГ. При прогрессировании процесса АД снижается как за счет угнетения сердечной деятельности, так и вследствие резкого снижения тонуса периферических артерий и артериол (диастолическое АД может снизиться до 0), нередко развивается кардиогенный шок [1, 3, 24].

Вопросы, касающиеся механизмов развития главного признака этого синдрома – гипертермии, детально не изучены, но связаны прежде всего с ригидностью скелетных мышц и интенсивным распадом больших количеств АТФ при невысоком КПД этого процесса, что сопровождается рассеиванием значительной части энергии в виде тепла. Общая интенсивность метаболических процессов в организме может возрастать в 20 раз, что свидетельствует о весьма интенсивном теплообразовании. Способствует консервации тепла в организме также спазм кожных сосудов (централизация кровотока в результате увеличения потребности организма в кислороде, прежде всего скелетных мышц и миокарда), который впоследствии при прогрессировании ЗГ и развитии тяжелых метаболических и функциональных нарушений может смениться вазодилатацией [24].

Скорость нарастания температуры тела может быть как сравнительно небольшой (приблизительно 1 °C в час), так и молниеносной – 1 °C за 5 мин. и быстрее. Максимальная величина подъема температуры тела у человека зарегистрирована на отметке 44,4 °C (у свиней этот показатель достигал 48,2 °C). Следует отметить, что повышение температуры тела может отсутствовать при абортивном течении ЗГ [1, 24, 27].

Аритмии при ЗГ (синусовая и желудочковая тахикардии, экстрасистолия) обусловлены, как правило, симпатической стимуляцией и повышением напряжения CO_2 в крови. Развитие гиперкалиемии проявляется на ЭКГ уменьшением вольтажа зубца Р вплоть до его исчезновения, удлинением интервала PQ, расширением комплекса QRS с увеличением вольтажа зубца R, высоким и заостренным (пикообразным) зубцом Т. При прогрессировании гиперкалиемии может развиваться брадикардия с последующей остановкой сердца в фазу диастолы [1, 3, 24].

Рано появляется тахипноэ и цианоз, не исчезающие даже после вдыхания чистого кислорода. Кожные покровы обычно гиперемированы, горячие на ощупь, потоотделение чаще всего усилено, хотя может отмечаться сухость и бледность кожи, особенно в начале развития ЗГ. Развивается дегидратация в результате избыточного потоотделения и тахипноэ. Снижается диурез. Моча приобретает темно-красный или темно-коричневый цвет, что связано с массивной миоглобинурией в результате повреждения волокон скелетных мышц и выхода миоглобина из них в кровь с последующей фильтрацией через капилляры клубочков почек. Выраженная миоглобинурия может привести к развитию острой почечной недостаточности (ОПН) в результате блокирования канальцев почек преципитированным миоглобином. В 10% случаев отмечаются тяжелые поражения печени. Нарушения мозговой деятельности выражаются в головной боли, головокружении, зрительных нарушениях, амнезии. Иногда появляется эйфория. Тяжелым осложнением ЗГ является развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) [16, 24, 37].

В дальнейшем, если отсутствует эффект от терапевтических мероприятий, происходит значительное угнетение процессов жизнедеятельности с летальным исходом. Основной причиной смерти являются остановка сердца в систоле, обусловленная, очевидно, избыточным накоплением Ca^{2+} в саркоплазме кардиомиоцитов, либо асистолия в результате тяжелой сердечной недостаточности, механизм развития которой может быть связан со значительной гиперкалиемией, ведущей к стойкой депляризации миокардиоцитов и остановке сердца. Смерти обычно предшествует пре-и коматозное состояние. Иногда смерть наступает в результате угнетения дыхательного центра, что обусловлено отеком-набуханием головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие и сдавлением продолговатого мозга. При неблагоприятном течении ЗГ может развиваться отек легких с летальным исходом как следствие декомпенсации функции миокарда и повышения сосудистой проницаемости [1, 2, 24].

При патологоанатомическом исследовании наиболее грубые изменения выявляются со стороны поперечнополосатой мышечной ткани. В скелетных мышцах обнаруживаются множественные некрозы, значительное утолщение, разволокнение и фрагментация мышечных волокон, имеющих базофильную гомогенную саркоплазму без ядер. В миокарде отмечаются значительные дистрофические изменения с разволокнением и фрагментацией кардиомиоцитов, выраженная зернистость в саркоплазме, резкое увеличение размеров и гиперхромия ядер, а также очаговые



некрозы. Нередко отмечается необычная дряблость миокарда, «ползущего» под руками, а иногда контрактура мышцы сердца. Выраженные изменения развиваются и в надпочечниках, где находят значительное истончение коркового слоя и очаги крупнокапельной жировой дистрофии в клетках пучковой зоны (место выработки глюкокортикоидов). К проявлениям злокачественного гипертермического синдрома относятся также отек-набухание головного мозга, шоковые почки и значительные нарушения микроциркуляции в различных органах и тканях [21, 37].

Благоприятный исход при ЗГ зависит от ранней диагностики генетически обусловленных нарушений мембран мышечных волокон, быстрой остановки операции и анестезии при первых признаках развития ЗГ и адекватной терапии. Среди методов преднаркозной диагностики предрасположенности к ЗГ главным является тщательное изучение семейного анамнеза с обращением внимания на следующие факты [1–4]:

- случаи смерти от наркоза у родственников;
- появление мышечных болей после употребления кофе и кофеинсодержащих продуктов (чай, какао, кока-кола, энергетические напитки, шоколад);
- возникновение гипертермии, потемнение мочи и ригидность мышц после интенсивной мышечной нагрузки;
- спонтанное появление судорог, мышечной слабости и косоглазия.

При выявлении возможности развития ЗГ рекомендуется определение сывороточной КК, активность которой повышена у таких лиц, а также их родственников и резко возрастает при развитии ЗГ. Предложена проба с галотаном и кофеином (галотан-кофеиновый контрактильный тест) на биопсированных полосках скелетных мышц (кофеин и галотан раздельно вызывают контрактуру, а кофеин усиливает галотановую контрактуру; этот метод проводится в 40 лабораториях мира, причем 15 из них расположены в США и около 20 в европейских странах; в Беларуси и России его не проводят) [1, 11, 18]. При выявлении факторов риска развития этого синдрома нужно исключить применение практически всех видов ингаляционного наркоза (допускается применение закиси азота), деполяризующих и стероидных недеполяризующих миорелаксантов. Считается, что для пациентов с предрасположенностью к ЗГ необходимо использовать анестезиологическое пособие, включающее в том числе барбитураты, бензодиазепины, опиаты, закись азота, местные анестетики, нестероидные антидеполяризующие миорелаксанты (премедикация в этих случаях обычно проводится с использованием барбитуратов и бензодиазепинов). В том случае, если ЗГ развилась во время оперативного вмешательства, но необходимо продолжение операции, немедленно прекращается введение всех триггерных препаратов и дальше используются, в частности, барбитураты и N_2O в сочетании с нейролептанальгезией [1, 18, 24].

Учитывая данные о патогенезе ЗГ, очевидным является применение средств, стабилизирующих клеточные мембраны и нарушающих транспорт свободного Ca^{2+} через каналы сарколеммы и внутриклеточные мембраны СПР и митохондрий в саркоплазму. Из средств этой группы наиболее эффективным оказался дантролен (производное гидантоина, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения), внедрение которого в клиническую практику в 1979 г. позволило снизить летальность от ЗГ с 70–80% до 5–15% (в России дантролен зарегистрирован как лекарственное средство в марте 2022 года, в Беларуси – пока нет) [1, 17, 18, 39]. Причем

никакие миорелаксанты, кроме дантролена, не купируют контрактуру, вызванную ЗГ. Дантролен является селективным блокатором рецепторов $RyR1$, миорелаксантом с некурареподобным механизмом действия. Известно, что дантролен связывается с АТФ или АДФ в домене $Ry12$ рецептора $RyR1$, вызывая конформационное изменение в нем и перевод кальциевого канала СПР в закрытое состояние, что в условиях сохранности механизмов обратного захвата ионов кальция СПР и митохондриями, а также эффективного откачивания их через сарколемму за пределы клетки снижает концентрацию Ca^{2+} в саркоплазме. В результате купируется гиперметаболизм мышечной клетки и снимается контрактура [17, 29, 39].

Начальная доза дантролена составляет 2–2,5 мг на 1 кг массы тела. После быстрого внутривенного введения натриевой соли дантролена эффект обычно наступает через 6–20 мин. При отсутствии эффекта дозу следует постепенно увеличивать до максимальной – 10 мг на 1 кг массы тела в течение 1,5 ч. Считается, что для эффективного лечения пациентов массой 70 кг с молниеносной формой ЗГ необходимо иметь до 36 флаконов дантролена (1 флакон содержит 20 мг натриевой соли дантролена в форме порошка или пористой массы желто-оранжевого цвета). В случае отсутствия клинического эффекта после такой дозы необходимо пересмотреть диагноз [1–3]. При этом следует отметить, что дантролен является весьма дорогостоящим лекарственным средством. Минимальная цена 1 флакона (20 мг) препарата составляет около 10 000 российских рублей в аптеках г. Москвы. Если посчитать общую стоимость 36 флаконов дантролена, то в долларовом эквиваленте на середину апреля 2025 года она составит свыше 4 тысяч долларов США. Срок годности препарата ограничен 2 годами.

В настоящее время разработаны аналоги дантролена, селективно блокирующие $RyR1$ -каналы и эффективно подавляющие утечку Ca^{2+} через них (препараты NPJ5008 и $Cpd1$), которые в том числе позволяют сократить время на подготовку их к использованию и введению в организм, а это, в свою очередь, поможет быстрее купировать проявления ЗГ, снизить частоту осложнений и, следовательно, уменьшить риск летального исхода [25, 39, 40]. Использование классических блокаторов Ca^{2+} -каналов (верапамил, изоптин, нифедипин, кордафен и др.) не выявило их преимуществ. Хороший эффект по купированию проявлений ЗГ показал пропофол (короткодействующее снотворное средство для внутривенного введения, используемое для индукции или поддержания наркоза), в механизмах действия которого также выявлена способность угнетать транспорт Ca^{2+} через $RyR1$ -каналы [41]. Эффективным считается использование для этих целей новокаина, учитывая его стабилизирующее влияние на клеточные мембраны и блокаду Na^{+} -, Ca^{2+} -каналов. Кроме того, важно и его противоаритмическое действие. В то же время нужно помнить, что случаи ЗГ описаны и при использовании новокаина для местной анестезии. В качестве антагониста ионов Ca^{2+} рекомендуется внутримышечное введение сульфата магния. Как стабилизаторы клеточных мембран хороший эффект оказывают препараты глюкокортикоидных гормонов. Целесообразность их введения определяется и тем, что синдром ЗГ характеризуется выраженным истощением пучковой зоны коры надпочечников, где синтезируются глюкокортикоиды. С целью нейровегетативной блокады для уменьшения теплопродукции и увеличения теплоотдачи используются нейролептики, ганглиоблокаторы, α -адреноблокаторы. Хороший эффект дают обычные жаропонижающие средства, пиролитические смеси [1–4, 10, 18, 24].



Наряду с медикаментозными средствами коррекции гипертермической реакции существенная роль в терапии ЗГ принадлежит физическим методам охлаждения организма. Среди них [24, 42]:

- прикладывание пузырей со льдом или холодной водой к области магистральных сосудов (боковые поверхности шеи, подмышечные и паховые области), а также к голове и на область печени;
- обдувание прохладным воздухом с помощью вентилятора;
- обертывание пациента на 15–20 мин. простынями, смоченными водой температурой 15–18 °C;
- растирание кожи разведенным спиртом для расширения сосудов и усиления теплоотдачи;
- неоднократное (по 10–15 мин.) погружение пациента в ванну с постепенно снижающейся температурой воды (от 37,5 до 30 °C);
- промывание желудка и толстой кишки холодным (8–10 °C) изотоническим раствором NaCl;
- промывание мочевого пузыря холодным раствором фурацилина;
- внутривенное введение охлажденных до 4 °C концентрированных растворов глюкозы с инсулином и солевых растворов, например, 0,9% раствора NaCl;
- промывание брюшной полости холодными растворами электролитов.

Охлаждение организма следует прекратить, когда температура тела уменьшится до 38 °C.

Для борьбы с гипоксией, гиперкапнией, дыхательным и метаболическим ацидозом проводится вентиляция легких чистым кислородом, внутривенное введение растворов натрия гидрокарбоната, трисамина. Для предупреждения ОПН целесообразно введение маннита или фуросемида с охлажденными растворами электролитов. Использование в комплексной терапии этого синдрома глюкозо-инсулиновых смесей, препаратов глюкокортикоидных гормонов и фуросемида позволяет эффективно бороться с гиперкалиемией, так как перечисленные средства выводят K^+ из организма (глюкокортикоиды, фуросемид) или увеличивают поступление этого катиона внутрь клеток (инсулин). Кроме того, антигиперкалиемическое действие оказывают и мероприятия, направленные на устранение ацидоза. Для профилактики тромбозов и коагулопатии потребления (в случае развития ДВС-синдрома) необходимо использовать гепарин [1–4, 24]. Рекомендованное некоторыми авторами введение сердечных гликозидов при развитии острой сердечной недостаточности требует отдельного обсуждения и проверки в связи с особенностями структурно-метаболических нарушений в миокарде, в частности обмена Ca^{2+} в случаях ЗГ, связанных с генетической патологией поперечнополосатой мышечной ткани. Такого же отношения заслуживают попытки использовать в этих случаях внутрисердечное введение препаратов кальция, а также адреналина для восстановления работы сердца, учитывая, что остановка сердца может происходить в систоле в результате избыточного накопления Ca^{2+} в саркоплазме.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные литературы свидетельствуют, что ЗГ является важной и весьма интересной в фундаментальном и прикладном аспектах термофизиологической и медицинской, прежде всего анестезиологической, проблемой, т. к. этот

синдром представляет собой серьезную опасность для жизни пациентов, несмотря на его редкость. Из-за редкости ЗГ анестезиологи не всегда обладают достаточным опытом в ее выявлении и лечении, что может приводить к неправильной диагностике, неадекватному лечению пациентов и высокой летальности. Поэтому дальнейшее углубленное изучение патогенеза этого состояния (или группы таких состояний) в клинике и эксперименте, а также на природных моделях – животных, генетически предрасположенных к развитию ЗГ, позволит расширить перспективы управления процессами регуляции теплового баланса организма и коррекции нарушений жизнедеятельности в этих условиях фармакотерапевтическими средствами.

Кроме того, следует рассмотреть вопросы о регистрации в нашей стране дантролена как единственного эффективного в настоящее время средства для купирования синдрома злокачественной гипертермии, а также о создании возобновляемого его запаса в отделении анестезиологии и реанимации одного из крупных стационаров г. Минска с возможностью экстренной доставки препарата в любое лечебное учреждение Беларуси в случае возникновения там этого опасного для жизни состояния организма.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lebedinsky K., Prokopyev G., Stepanenko S., et al. Malignant hyperthermia caused by anesthesia. *Anesthesiol Reanimatol.* 2023;6:6–18. (in Russian)
2. Hopkins P.M., Girard T., Dalay S., et al. Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia.* 2021;76(5): 655–664. doi: 10.1111/anae.15317
3. Glahn K.P.E., Girard T., Hellblom A. European Malignant Hyperthermia Group. Recognition and management of a malignant hyperthermia crisis: updated 2024 guideline from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth.* 2024;S0007-0912(24)00597-X. doi: 10.1016/j.bja.2024.09.022
4. Xiao Y., Yu R., Gu J. Diagnosis and rescue of malignant hyperthermia induced by anesthesia during radical surgery in a cervical cancer patient using the National Remote Emergency System: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(16):e37699. doi: 10.1097/MD.00000000000037699
5. Aires C.C.G., de Souza R.R.L., Amorim J.A., et al. Malignant hyperthermia in maxillofacial surgery: Literature review supported by case presentation. *Spec Care Dentist.* 2023;43(1):99–108. doi: 10.1111/scd.12737
6. Tischer M.D., Berman D.J., Michaelson L., et al. Case Report of an Urgent Determination of Malignant Hyperthermia Status of a 24-Week Pregnant Patient Requiring Intrauterine Fetal Surgery. *A Pract.* 2024;18(12):e01868. doi: 10.1213/XAA.00000000000001868
7. Nakano M., Funayama M., Takata T., et al. Caution for psychiatrists: malignant hyperthermia risks with the anesthetic agent succinylcholine (Suxamethonium) during electroconvulsive therapy. *BMC Psychiatry.* 2024;24(1):411. doi: 10.1186/s12888-024-05846-5
8. 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. *Anesth Analg.* 2019;128(4):652–659. doi: 10.1213/ANE.0000000000004039
9. Serano M., Pietrangelo L., Paolini C., et al. Oxygen Consumption and Basal Metabolic Rate as Markers of Susceptibility to Malignant Hyperthermia and Heat Stroke. *Cells.* 2022;11(16):2468. doi: 10.3390/cells11162468
10. Klineová M., Štěpánková D., Schröderová I., et al. Malignant Hyperthermia in PICU-From Diagnosis to Treatment in the Light of Up-to-Date Knowledge. *Children (Basel).* 2022;9(11):1692. doi: 10.3390/children9111692
11. Tan L., Yu H., Yan J., et al. The Knowledge Profile, Competence and Pending Problems of Chinese Anesthesiologists in Dealing with Malignant Hyperthermia: A Cross-Sectional Survey. *J Multidiscip Healthc.* 2023;16:133–142. doi: 10.2147/JMDH.S387025
12. Tsutsumi Y.M., Kakuta N., Kawanishi R., et al. Malignant hyperthermia in a 16-day-old infant with congenital diaphragmatic hernia: a case report. *J Anesth.* 2021;35(2):311–314. doi: 10.1007/s00540-021-02902-2
13. Frassanito L., Sbaraglia F., Piersanti A., et al. Real Evidence and Misconceptions about Malignant Hyperthermia in Children: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2023;12(12):3869. doi: 10.3390/jcm12123869
14. Cong Z., Wan T., Wang J., et al. Epidemiological and clinical features of malignant hyperthermia: A scoping review. *Clin Genet.* 2024;105(3):233–242. doi: 10.1111/cge.14475
15. Cieniewicz A., Trzebicki J. Malignant hyperthermia in Poland: A survey study. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(10):e33238. doi: 10.1097/MD.0000000000003238
16. Otsuki S., Miyoshi H., Mukaida K., et al. Age-Specific Clinical Features of Pediatric Malignant Hyperthermia: A Review of 187 Cases Over 60 Years in Japan. *Anesth Analg.* 2022;135(1):128–135. doi: 10.1213/ANE.00000000000005837
17. Toyota Y., Kondo T., Shorin D., et al. Rapid Dantrolene Administration with Body Temperature Monitoring Is Associated with Decreased Mortality in Japanese Malignant Hyperthermia Events. *Biomed Res Int.* 2023;2023:8340209. doi: 10.1155/2023/8340209
18. Ellinas H., Albrecht M.A. Malignant Hyperthermia Update. *Anesthesiol Clin.* 2020;38(1):165–181. doi: 10.1016/j.andin.2019.10.010
19. Roessl C., Sato K., Schiemann A., et al. Functional characterisation of the R2452W ryanodine receptor variant associated with malignant hyperthermia susceptibility. *Cell Calcium.* 2014;56(3):195–201. doi: 10.1016/j.ceca.2014.07.004



20. Lawal T.A., Wires E.S., Terry N.L., et al. Preclinical model systems of ryanodine receptor 1-related myopathies and malignant hyperthermia: a comprehensive scoping review of works published 1990–2019. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):113. doi: 10.1186/s13023-020-01384-x
21. Ibarra Moreno C.A., Silva H.C.A., Voermans N.C., et al. Myopathic manifestations across the adult lifespan of patients with malignant hyperthermia susceptibility: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2024;133(4):759–767. doi: 10.1016/j.bja.2024.05.046
22. Lawal T.A., Todd J.J., Witherspoon J.W., et al. Ryanodine receptor 1-related disorders: an historical perspective and proposal for a unified nomenclature. *Skelet Muscle.* 2020;10(1):32. doi: 10.1186/s13395-020-00243-4
23. Kaura V., Hopkins P.M. Recent advances in skeletal muscle physiology. *BJA Educ.* 2024;24(3):84–90. doi: 10.1016/j.bjae.2023.12.003
24. Gregory H., Weant K.A. Pathophysiology and Treatment of Malignant Hyperthermia. *Adv Emerg Nurs J.* 2021;43(2):102–110. doi: 10.1097/TME.0000000000000344
25. Yamazawa T., Kobayashi T., Kurebayashi N., et al. A novel RyR1-selective inhibitor prevents and rescues sudden death in mouse models of malignant hyperthermia and heat stroke. *Nat Commun.* 2021;12(1):4293. doi: 10.1038/s41467-021-24644-1
26. Van de Camp S.A.J.H., Stinissen L., Huseeth A., et al. Individuals and Families Affected by RYR1-Related Diseases: The Patient/Caregiver Perspective. *J Neuromuscul Dis.* 2024;11(5):1067–1083. doi: 10.3233/JND-240029
27. Lan H., Duan G., Zuo Y., et al. Malignant hyperthermia: Report on a successful rescue of a case with the highest temperature of 44.2°C. *Open Med (Wars).* 2023;18(1):20230808. doi: 10.1515/med-2023-0808
28. Kushnir A., Todd J.J., Witherspoon J.W., et al. Intracellular calcium leak as a therapeutic target for RYR1-related myopathies. *Acta Neuropathol.* 2020;139(6):1089–1104. doi: 10.1007/s00401-020-02150-w
29. Hadiatullah H., He Z., Yuchi Z. Structural Insight Into Ryanodine Receptor Channelopathies. *Front Pharmacol.* 2022;13:897494. doi: 10.3389/fphar.2022.897494
30. Johnston J.J., Dirksen R.T., Girard T., et al. Updated variant curation expert panel criteria and pathogenicity classifications for 251 variants for RYR1-related malignant hyperthermia susceptibility. *Hum Mol Genet.* 2022;31(23):4087–4093. doi: 10.1093/hmg/ddac145
31. Sun Q.A., Grimmett Z.W., Hess D.T., et al. Physiological role for S-nitrosylation of RyR1 in skeletal muscle function and development. *Biochem Biophys Res Commun.* 2024;723:150163. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.150163
32. Sangkuhl K., Dirksen R.T., Alvarellos M.L., et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CACNA1S. *Pharmacogenet Genomics.* 2020;30(2):34–44. doi: 10.1097/FPC.0000000000000393
33. Flucher B.E. Skeletal muscle $Ca_v1.1$ channelopathies. *Pflugers Arch.* 2020;472(7):739–754. doi: 10.1007/s00424-020-02368-3
34. Gaglianone R.B., Launikonis B.S. Muscle fibre mitochondrial $[Ca^{2+}]$ dynamics during Ca^{2+} waves in RYR1 gain-of-function mouse. *Acta Physiol (Oxf).* 2024;240(3):e14098. doi: 10.1111/apha.14098
35. Murayama T., Otori Y., Kurebayashi N., et al. Dual role of the S5 segment in type 1 ryanodine receptor channel gating. *Commun Biol.* 2024;7(1):1108. doi: 10.1038/s42003-024-06787-1
36. Roberts D.A., Bastarache L., He J., et al. Updating probability of pathogenicity for RYR1 and CACNA1S exon variants in individuals without malignant hyperthermia after exposure to triggering anesthetics. *Pharmacogenet Genomics.* 2025;35(2):65–72. doi: 10.1097/FPC.0000000000000551
37. Otta J.J., Ohden L., Bell D.G. Malignant Hyperthermia-Associated Rhabdomyolysis After Succinylcholine: A Case Report. *SD Med.* 2021;74(1):17–20.
38. Belitova M., Nikolova G., Ushva S., et al. Diagnostic Challenges in Malignant Hyperthermia and Anesthesia-Induced Rhabdomyolysis: A Case Study. *Am J Case Rep.* 2024;25:e946306. doi: 10.12659/AJCR.946306
39. Yang H.S., Choi J.M., In J., et al. Current clinical application of dantrolene sodium. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2023;18(3):220–232. doi: 10.17085/apm.22260
40. Ng Kwet Shing R.H., Clayton L.B., Smith S.L., et al. The novel rapid formulation of intravenous dantrolene (NPJ5008) versus standard dantrolene (Dantrium®): A clinical part-randomised phase 1 study in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol.* 2024;41(5):381–390. doi: 10.1097/EJA.0000000000001966
41. Joseph T.T., Bu W., Haji-Ghassemi O., et al. Propofol binds and inhibits skeletal muscle ryanodine receptor 1. *Br J Anaesth.* 2024;133(5):1093–1100. doi: 10.1016/j.bja.2024.06.048
42. Von Schweinitz B., Gros B.J. Case Report of the Use of an Intravascular Cooling Device in the Management of Malignant Hyperthermia. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2024;14(2):125–127. doi: 10.1089/ther.2024.0004