

Злокачественная гипертермия (синдром Икара): новый взгляд на старую проблему

Н.А. Шнайдер¹, В.А. Шнайдер²

¹ Кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»;

² отделение анестезиологии и реанимации КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница»

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер NASHnaider@yandex.ru

В лекции освещена краткая история изучения вопросов этиологии и патогенеза одного из наиболее драматических осложнений общей анестезии — злокачественной гипертермии (синдрома Икара). Подчеркнута важность междисциплинарного подхода к разработке методов профилактики и лечения этого фармакогенетического состояния в практике невролога и анестезиолога.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия, история, генетика, нейромышечные болезни, анестезиология

Malignant hyperthermia (Icarus syndrome): new view on the old problem

N.A. Shnyder¹, V.A. Shnyder²

¹ Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Postgraduate Education Institute, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology;

² Krasnoyarsk Regional Hospital, Division of Anaesthesiology and Rheumatology

In the lecture shot history of research of etiology and pathogenesis of more dramatic complication of general anaesthesia — malignant hyperthermia - are presented. Importance of the interdisciplinary approach to working out of methods of preventive maintenance and treatment of it pharmacogenetics conditions in practice of the anaesthesiologist is underlined.

Key words: malignant hyperthermia, history, genetics, neuromuscular disorders, anaesthesiology.

Дефиниция

Злокачественная гипертермия (ЗГ; *эпоним*: синдром Икара) — наследственное заболевание человека с неполной пенетрантностью (степенью проявления гена в признаке) и вариабельной экспрессивностью (степенью тяжести наследственной патологии у больных с одинаковым генотипом). Это фармакогенетическое гиперметаболическое состояние скелетной мускулатуры у предрасположенных (чувствительных) пациентов в ответ на общую анестезию (ОА) с использованием ингаляционных анестетиков и миорелаксантов (сукцинилхолина) [1]. Ниже приведены критерии диагностики (клиническая характеристика — манифестация) злокачественной гипертермии (M.G. Larach et al., 1994; H. Rosenberg et al., 2002).

- Респираторный ацидоз — повышение CO_2 в конце выдоха > 55 мм рт. ст., $\text{PaCO}_2 > 60$ мм рт. ст.
- Нарушение сердечного ритма — необъяснимая синусовая тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.
- Метаболический ацидоз — дефицит оснований > 8 ммоль/л, $\text{pH} < 7,25$.
- Мышечная ригидность — генерализованная ригидность, выраженная ригидность жевательных мышц.
- Рабдомиолиз — повышение концентрации креатинфосфокиназы в сыворотке крови > 20000 Ед/л, моча

цвета кока-колы, миоглобин в моче или сыворотке, повышение уровня ионов калия в плазме крови > 6 ммоль/л.

- Быстрое повышение температуры тела $> 38,8$ °С.
- Другие — снижение выраженности симптоматики ЗГ после введения дантролена, повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови в ранний послеоперационный период.
- Семейный анамнез — аутосомно-доминантный тип наследования.

Термин «фармакогенетический синдром» по отношению к ЗГ используется в силу наличия генетически обусловленной (как правило, наследуемой по аутосомно-доминантному типу) повышенной чувствительности мышечной ткани пациентов к действию ряда средств для ОА, т.е. для развития ЗГ необходимо как минимум 2 фактора: нарушенный метаболический статус скелетных мышц вследствие наследования аномального (мутантного) гена (генов) и влияние триггерных агентов ОА (или «триггеров») [2–5].

Краткая история

Первые случаи ЗГ были описаны в 1960 г. австралийскими терапевтами M.A. Denborough и R.R. Lovell в письме редактору журнала «Lancet» как случай интраопера-

ционной гипертермии у 21-летнего студента, оперированного по поводу перелома большеберцовой кости в клинике Мельбурна (Австралия). Молодой человек был встревожен и не давал согласие на использование ОА. Он утверждал, что 10 из 24 его родственников погибли во время или после проведения ОА на фоне развития тяжелой лихорадки. Анестезиолог побеседовал с больным и его матерью, после чего рекомендовал им не волноваться, потому что планировалось применение нового ингаляционного анестетика, который по химическому составу отличался от диэтилового эфира, использовавшегося ранее при проведении ОА погибшим родственникам пациента. Однако интраоперационно, через 10 мин после начала галотановой анестезии, температура тела пациента резко увеличилась до гектических цифр (до 106 °F), развились желудочковая тахикардия и артериальная гипотония. На теле больного появились бледные и синюшные пятна. Его кожа была горячей и влажной (потной). Анестезиолог остановил галотановую анестезию, обложил пациента пакетами со льдом, но у пациента развилось коматозное состояние с глубоким угнетением уровня сознания. Анестезиолог успешно реанимировал этого молодого человека, который стал первым членом своего многочисленного семейства, пережившим ЗГ. Позже этот пациент вновь обратился клинику с другой проблемой, требующей хирургического вмешательства на нижних конечностях. На сей раз анестезиолог использовал спинальную анестезию, которая не причинила никакого вреда. Операция прошла успешно.

Заинтригованные коллеги — австралийские терапевты M.A. Denborough и R.R. Lovell — провели клинико-генеалогический анализ родословной молодого человека и показали, что это анестезиологическое осложнение имело аутосомно-доминантный тип наследования, т.е. болезнь, обусловленная мутацией одного гена, передавалась по вертикали с высоким генетическим риском — 50 % — всем детям (рис. 1). Двумя годами позже они публикуют в «Британском журнале анестезиологии» оригинальную статью, описывающую этого пациента и членов его семьи, у которых были летальные осложнения ОА. Авторы пришли к заключению: «... природа этой наследственной аномалии не известна» [6, 7].

В течение последующих лет были описаны тысячи случаев ЗГ в разных странах и на разных континентах, среди которых первые описания семей с предрасположенностью к злокачественной гипертермии (ПЗГ) были из Австралии, Канады и Северной Европы [8, 9]. Таким образом, в 1960 г. анестезиологи впервые узнали о наследственно обусловленном патологическом состоянии скелетной мускулатуры человека, известном в настоящее время как ЗГ (синдром Икара).

В то же время появилось огромное количество вопросов, на которые в 60-е года XX в. не было ответов. Как предсказать в предоперационном периоде, почему и у кого из молодых соматически здоровых пациентов

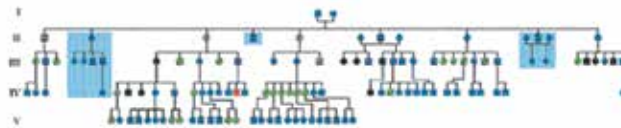


Рис. 1. Генеалогическое дерево семьи 21-летнего студента, оперированного по поводу перелома большеберцовой кости в клинике Мельбурна (Австралия) [7]. Молодой человек (пробанд) обозначен красным квадратом. Цветные квадраты и кружки обозначают исход общей анестезии: черные — человек умер, зеленый — человек выжил. Голубые кружки и квадраты, а также члены семьи, заключенные в светло-голубое поле, — индивидуумы, которые никогда не подвергались влиянию общей анестезии. Семь членов родословной в 3-м поколении и 3 члена в 4-м поколении умерли во время общей анестезии от злокачественной гипертермии. У 26 членов родословной, помимо пробанда, не развилась злокачественная гипертермия во время общей анестезии (зеленые кружки и квадраты). Характер наследования предрасположенности к злокачественной гипертермии в этой семье расценен как аутосомно-доминантный

интраоперационно разовьется ЗГ? Какие средства для анестезии могут провоцировать развитие ЗГ? Если врач-анестезиолог диагностирует ЗГ достаточно рано, как помочь пациенту? Какие лекарственные препараты могут снизить летальность от ЗГ? Почему обычная анестезия вызывает длительное сокращение (ригидность) скелетной мускулатуры и грубые нарушения метаболизма?

В конечном счете поиск ответов на поставленные перед анестезиологами вопросы зашел в тупик и был назван «кризисом в анестезиологии». Однако исследования фундаментальных медицинских наук (генетики, биохимии, патофизиологии) помогли найти выход, казалось бы, из тупиковой ситуации. Далее мы хотим продемонстрировать, что наиболее важные фундаментальные и клинические успехи в области изучения ЗГ были достигнуты, потому что академические, клинические и фармацевтические исследовательские группы во всем мире работали вместе.

В 1967 г. в США специалисты по органической химии H.R. Snyder и коллеги синтезировали новый класс препаратов, включая дантролен (рис. 2), которые купировали мышечную контрактуру (ригидность) в эксперименте на модели анестезированных кошек [10].

В 1968 г. в Южной Африке анестезиологи G.G. Harrison и соавт. при проведении опытов по пересадке печени случайно обнаружили, что свинья Лэндреса (Landrace pig) может служить экспериментальной моделью для изучения патогенеза ЗГ, разработки методов и оценки эффективности различных методов терапии этого потенциально фатального осложнения общей анестезии

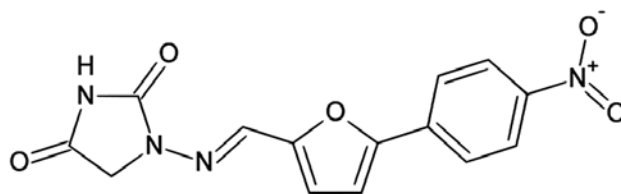


Рис. 2. Химическая формула дантролена: $C_{14}H_{10}N_4O_5$



Рис. 3. «Метаболический шторм», запускаемый анестетиками при ЗГ

[11]. История была следующей: авторы в лаборатории проводили исследования по пересадке печени, однако первая же экспериментальная свинья Лэндреса умерла прежде, чем ей пересадили печень, в состоянии ингаляционной анестезии галотаном. Следующие 5 экспериментальных свиней также погибли в условиях галотановой анестезии. Почему галотан, широко применявшийся в анестезиологической практике в 1968 г., приводил к внезапной смерти свиней? Мультидисциплинарная исследовательская группа анестезиологов, хирургов, терапевтов и врачей лабораторной диагностики прервала эксперименты по трансплантации печени, чтобы выяснить этиологию и патогенез этого летального осложнения ОА. Авторы обнаружили, что некоторые средства для ОА (галотан, хлороформ, сукцинилхолин) вызывали «истинный метаболический шторм» (рис. 3) у погибших свиней. При этом у животных быстро развивались нарушения сердечного ритма, тахипноэ, напряжение скелетной мускулатуры, синюшные пятна на коже и быстрое повышение температуры тела. Прежде чем животные умирали с «суровым» выражением на морде и трупоподобной ригидностью скелетной мускулатуры, в их мышцах резко истощались запасы аденозинтрифосфата, а во внеклеточное пространство выбрасывалось огромное количество молочной кислоты и калия, что приводило к остановке сердца. Это патологическое состояние напоминало клиническую картину сходного интраоперационного осложнения у людей, поэтому ученые стали использовать свинью Лэндреса как экспериментальную модель для исследования ЗГ человека (рис. 4).

Зачем была нужна животная модель ЗГ? Поскольку это потенциально фатальное осложнение ОА развивалось у людей намного реже (приблизительно 1 случай на 14 тыс. общих анестезий), исследователям требовалось много времени, чтобы изучить различные виды лечения у людей в критическом состоянии. Кроме того, работая с животной моделью, можно было диагностировать ЗГ как на ранних стадиях развития патологического каскада реакций, так и в процессе нарастания клинической симптоматики. Наконец, в эксперименте

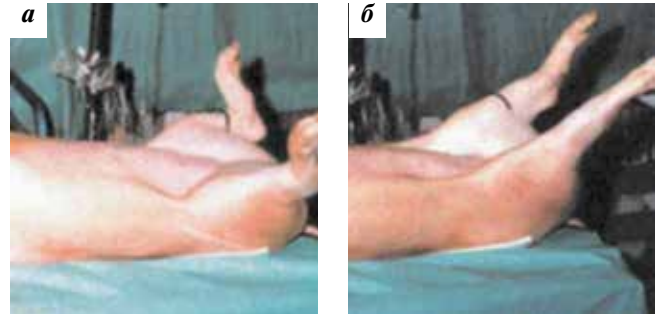


Рис. 4. Этапы развития злокачественной гипертермии у свиньи Лэндреса под влиянием триггерных агентов в экспериментах Харрисона [12]: а – релаксация скелетных мышц животного перед введением триггерных агентов; б – генерализованная мышечная ригидность после введения триггерных агентов

можно было прекращать введение анестетиков немедленно. Это открытие имеет большую значимость для науки и в настоящее время, потому что, используя этот подход, клиницисты могут найти способы снижения высокой (80 % и более) госпитальной летальности людей, перенесших эпизод ЗГ.

В 1969 г. молекулярный биолог Н.Е. Huxley и физиолог А.Ф. Huxley предложили актин-миозиновую теорию сокращения мышечного волокна (рис. 5) [13]. В 1970 г. в Канаде анестезиолог В.А. Britt и фармаколог W. Kalow впервые проанализировали случаи развития ЗГ в «восприимчивых» семьях из США и Канады, показали наследственный характер этого потенциально фатального осложнения ОА и предложили использовать клинико-генеалогический анализ (метод родословных) для внедрения в анестезиологическую клиническую практику в целях определения пациентов группы риска и профилактики развития эпизодов ЗГ при применении некоторых средств для ОА [14]. В 1970–1971 гг. они впервые предложили метод мышечной биопсии для диагностики ПЗГ у людей. Параллельно исследованиям В.А. Britt и W. Kalow, проводимым в Канаде, в 1971 г. в Англии анестезиолог F.R. Ellis и невропатолог D.G. F. Harriman разрабатывают и предлагают дополнительные методы для выполнения мышечной биопсии членам семей больных, перенесших эпизод ЗГ. Для этой цели исследователи хирургическим путем удаляли маленький фрагмент мышечного волокна и помещали его в ванночку с теплым (температуры тела) раствором электролитов в концентрациях, подобных таковым в крови. Затем они стимулировали мышечное волокно разрядом электрического тока, чтобы вызвать мышечное сокращение наподобие действия ацетилхолина в физиологических условиях, после чего пропускали через раствор галотан с кофеином или без кофеина [15].

Ученые использовали галотан, потому что им уже было известно, что этот ингаляционный анестетик вызывает ЗГ. Но почему дополнительно использовался кофеин? Дело в том, что к тому времени шведские фармакологи продемонстрировали, что кофеин вызывает сокращение мышечного волокна лягушки независимо

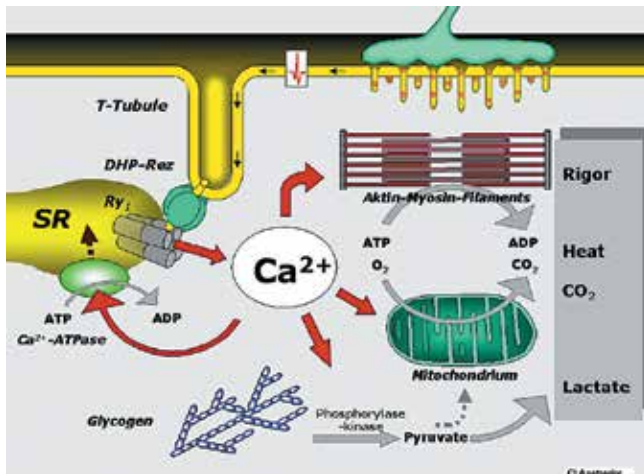


Рис. 5. Схема ключевых факторов, контролирующих гомеостаз кальция в скелетной мышце [from: Anetseder and Roewer, *Maligne Hyperthermie*; in: *Die Anästhesiologie*, Springer Verlag, Heidelberg, 1997]: glycogen – гликоген, pyruvate – пируват, phosphorylase-kinase – киназа фосфорилазы, mitochondrium – митохондрия, lactate – лактат, heat – тепло, ATP – АТФ (аденозинтрифосфат), ADP – АДФ (аденозиндифосфат), Ca²⁺-ATPase – кальций-АТФаза, rigor – ригидность (мышечная), Ry1 – риянодиноный рецептор 1-го типа, Actin-Myosin-Fylaments – актинмиозиновые волокна, T-Tubuline – T-тубулин, SR – саркоплазматический ретикулум, DHP-Rez – дигидропиридиновый рецептор.

В норме импульс по аксону нервной клетки передается на стенку мышечной клетки в области нервно-мышечного синапса, что приводит к деполяризации клеточной мембраны миоцита. Через дигидропиридиновые рецепторы деполяризация передается на риянодиноный рецептор Ry1 (название «рианодиноный» связано с тем, что этот рецептор блокируется алкалоидом риянодина). Активированный риянодиноный рецептор открывает кальциевые каналы саркоплазматического ретикулума, и ионы кальция свободно поступают в цитоплазму мышечной клетки, что вызывает ряд ценных реакций: 1) активация актинмиозиновых волокон, что ведет к мышечному сокращению (ригидности), 2) активация производства в митохондриях АТФ, 3) разрушение гликогена, 4) в случае недостатка кислорода – активация анаэробного гликолиза и образование лактата

от электрического возбуждения. При этом низкие концентрации кофеина вызывали незначительные мышечные сокращения, а высокие концентрации – выраженное сокращение (контрактуру) мышечного волокна. Способность кофеина вызывать контрактуру мышечного волокна стала причиной выбора препарата для изучения мышечной ригидности при ЗГ (рис. 6). Исследователи сравнивали силу мышечного сокращения биоптатов мышц пациентов, переживших эпизод ЗГ, с таковой у индивидуумов, у которых никогда не возникало подобных анестезиологических осложнений. Таким образом, в 1971 г. впервые было показано, что скелетные мышцы больных с ПЗГ производили чрезмерное сокращение, являющееся причиной локальной или генерализованной мышечной ригидности.

Во время, когда клиницисты начали использовать мышечную биопсию для диагностики ЗГ, этот метод применялся только в группе пациентов высокого риска. В результате большинство пациентов все еще получали ОА без уверенности в том, удастся ли им избежать эпизод ЗГ. Исследователи все еще должны были найти лучший способ идентифицировать ПЗГ [17, 18].

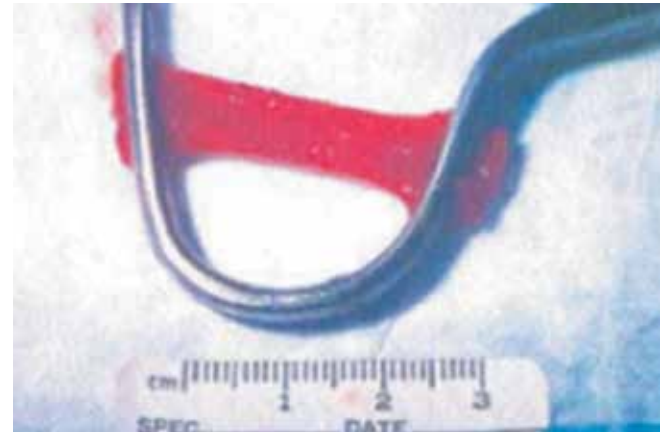


Рис. 6. Мышечное волокно, полученное в результате биопсии мышц бедра человека с ПЗГ, подготовленное к проведению кофеин-галотанового теста [16]

В 1972–1973 гг. в США фармакологи К.О. Ellis и С.Н. Вруант показали, что дантролен купирует ригидность скелетных мышц без воздействия на гладкие мышцы внутренних органов [19]. В 1975–1976 гг. в Южной Африке анестезиолог G.G. Harrison продемонстрировал, что дантролен прерывает развитие ЗГ у восприимчивых животных (свиней) [20]. Параллельно в США G. Gronert и коллеги подтверждают и дополняют результаты, которые получил G.G. Harrison [21]. Таким образом, в 1975 г. впервые на экспериментальной модели было показано, что дантролен эффективен для лечения ЗГ.

В 1977–1979 гг. в США под руководством М.Е. Kolb проведено мультицентровое клиническое исследование эффективности внутривенного дантролена для прерывания развития эпизодов ЗГ у людей [22]. В 1979 г. результаты этого успешного исследования были представлены в США на рассмотрение экспертов Управления по контролю качества лекарств и пищевых продуктов США (FDA – *U.S. Food and Drug Administration*), а с 1980 г. дантролен был одобрен FDA для применения в анестезиологической клинической практике (рис. 7) [23–25].

В 80-х годах XX в. бурно развивается кофеин-галотановый тест биопсии мышечного волокна. В 1985 г. в США, токсиколог I. Pessah и коллеги идентифицировали риянодиноные рецепторы кальциевого канала в скелетной мышце кролика, на которую воздействовали кофеином и ионами кальция [27]. Молекулярный биолог С. Fleischer и соавт. нашли эти рецепторы в саркоплазматическом ретикулуме (кальциевом депо) скелетной мышцы [28]. В 90-х годах прошлого века было убедительно показано, что ПЗГ у людей полиэтиологична. Во-первых, в риянодиноном рецепторе мышечного волокна могут существовать различные дефекты, предрасполагающие к развитию рабдомиолиза. Во-вторых, у пациентов с ПЗГ нарушается метаболизм липида IP3 (инозитол 1,4,5-трифосфата), так же как и других жирных кислот. Наконец, при ПЗГ часто обнаруживается



Рис. 7. Применение дантролена в острой фазе ЗГ [26]. Первое введение препарата осуществляется болюсом в дозе 2,5 мг/кг, затем вводятся повторные болюсы в зависимости от массы тела больного и клинической картины ЗГ

генетически детерминированный дефект Na^+ -каналов мембраны миоцитов [29, 30]. Все вышеописанные причины, каждая по-своему, способствуют накоплению избыточного количества кальция в цитоплазме миоцитов и поэтому могут служить пусковым механизмом в развитии ЗГ.

Новая эра в изучении ЗГ

Начиная с 90-х годов XX в. стартовали фармакогенетические исследования ЗГ, включая детекцию и описание мутаций рианодиновых и дигидропиридиновых рецепторов мышечного волокна у индивидуумов с ПЗГ. В 1990 г. параллельно и независимо друг от друга исследовательские группы под руководством D.H. MacLennan и T.V. McCarthy впервые идентифицировали ген, кодирующий рианодиновый рецептор 1-го типа (ryanodine receptor 1 – *RYR1*) кальциевого канала скелетной мышцы, ответственный за развитие ЗГ у людей [31, 32]. В 1991 г. в Канаде D.H. MacLennan и P.J. O'Brien показали, что мутация в гене, кодирующем $\alpha 1$ -субъединицу дигидропиридинового рецептора (*dihydropyridine receptor $\alpha 1$ -subunit* – *DHPR*) кальциевого канала скелетной мышцы, является одной из возможных причин развития ЗГ у свиней. Было показано, что мутации, приводящие к развитию ЗГ, обычно затрагивают цитозольную часть белкового комплекса RYR1, в результате этого повышается чувствительность RYR1 к кофеину и другим активаторам (например, галотану) как в мышечной, так

и в немышечной ткани [33]. В это же время H. Katsuya и соавт. (1988), а также S. Zierz и соавт. (1989) описали несколько случаев развития эпизодов, напоминающих ЗГ, у пациентов с дефицитом карнитинпальмитинуль-трансферазы 2-го типа (*CPT2*) [34, 35], хотя до настоящего времени вопрос о роли мутации гена *CPT2*, как предикторов ЗГ у человека, остается открытым.

В 1994 г. под руководством M.G. Larach, директора североамериканского регистра ЗГ (North American MH Registry, NAMHR) и специалиста по биомедицинской статистике A.R. Localio объединились международные эксперты из США, Австралии, Канады, Дании и Великобритании для разработки единых диагностических критериев ЗГ. В 1997–1998 г. Европейская и Северо-Американская группы по исследованию ЗГ разрабатывают и внедряют в клиническую практику европейский и североамериканский протоколы кофеин-галотанового теста биопсии мышечного волокна у индивидуумов с ПЗГ (табл. 1) [1].

В целом корреляция результатов этих 2 протоколов достаточно хорошая, методики имеют высокую чувствительность (достоверно положительные результаты: 99 % – для EMHG; 92–97 % – для NAMHG) и специфичность (достоверно негативные результаты: 93,6 % – для EMHG; 53–78 % – для NAMHG) [3, 4]. Несмотря на то, что ошибочные результаты при проведении кофеин-галотанового теста встречаются достаточно редко, работа по улучшению качества конечных данных этого несомненно полезного метода должна быть продолжена.

Другой контрактурный тест для диагностики ЗГ – тест кальцийиндуцированного кальциевого выброса – предложен и используется только в Японии, в настоящее время не имеет международных стандартов применения [26]. В начале XXI в. предложены новые методы диагностики ЗГ: тест с применением эноксимо-

Таблица 1. Протоколы контрактурных тестов для диагностики злокачественной гипертермии

| Результаты теста | Североамериканский протокол | Европейский протокол |
|--------------------------|--|--|
| ЗГ | Контрактура > 0,7 г для 3 % галотана или контрактура > 0,3 г для 2,0 ммоль/л кофеина | Контрактура $\geq 0,2$ г для ≤ 2 % галотана и контрактура $\geq 0,2$ г для $\leq 2,0$ ммоль/л кофеина |
| Предрасположенность к ЗГ | Контрактура 0,5–0,7 г для 3 % галотана | Контрактура только для галотана или только для кофеина |
| Вариант нормы | Нет контрактуры, или – контрактура < 0,5 г для галотана, или – контрактура < 0,3 г для 2,0 ммоль/л кофеина | Нет контрактуры при применении обоих триггерных агентов (галотана и кофеина) |

Примечание. ЗГ – злокачественная гипертермия.

на – ингибитора фосфодиэстеразы III и тест с внутривенным болюсным введением 4-хлор-м-крезола [36–38].

С 2000 г. по настоящее время международные исследователи описали более 30 различных мутаций в генах рианодиновых и дигидропиридиновых рецепторов L-типа кальциевых каналов скелетных мышц, ассоциированных с ПЗГ у человека (табл. 2) [9].

Однако молекулярно-генетическое исследование в настоящее время не может считаться скрининговым методом для выявления лиц с ПЗГ, поскольку даже среди пациентов с положительным кофеин-галотановым тестом чувствительность молекулярно-генетического метода составляет 30–40 %. Генетическое обследование не заменяет кофеин-галотановый тест, а дополняет его, что важно помнить при обследовании членов семей больных с ЗГ [1, 40, 41]. Отрицательные результаты ДНК-типирования не исключают риска развития ЗГ ввиду высокого полиморфизма генов рианодиновых и дигидропиридиновых рецепторов кальциевых каналов, мутации в которых могут обусловить развитие этого тяжелого осложнения ОА, а также вследствие наличия высокого риска ЗГ у пациентов с обширным кругом наследственной нервно-мышечной патологии (миопатиями, миотониями, миодистрофиями, амиотрофиями), что требует тесного взаимодействия и междисциплинарного подхода к рассматриваемой проблеме

со стороны анестезиологов, нейрогенетиков (неврологов), медицинских генетиков, педиатров [42–44].

Проблемы эпидемиологических исследований ЗГ

Эпидемиология ЗГ – очень трудная задача для исследования [45]. Несмотря на то, что ПЗГ наследуется по аутосомно-доминантному типу, это генетически детерминированное патологическое состояние скелетной мускулатуры имеет вариабельную экспрессивность, т.е. разную степень выраженности клинических симптомов у членов родословной, имеющих одну и ту же причинную мутацию. Кроме того, не только триггерные агенты ОА, но и некоторые факторы окружающей среды могут влиять на развитие клинической картины ЗГ.

Ведущие барьеры, препятствующие проведению эпидемиологических исследований.

- Трудности в постановке клинического диагноза ЗГ:
 - клиническая симптоматика этого осложнения общей анестезии состоит из комплекса симптомов;
 - даже при классическом (фульминантном) варианте ЗГ ее начальные клинические проявления очень неопределенные и неспецифические (например, гиперкапния, тахикардия и лихорадка могут быть симптомами и других патологических состояний: тиреотоксикоза, сепсиса, нейролептического злокачественного синдро-

Таблица 2. Мутации генов, кодирующих белки, участвующие в механизмах возбуждения/сокращения скелетной мускулатуры: $\alpha 1$ -субъединица дигидропиридинового рецептора и рианодиновый рецептор [9, 39]

| Нуклеотидная замена | Экзон | Аминокислотная замена | Заболевание | Частота |
|--|-------|-----------------------|-------------|---------|
| $\alpha 1$-субъединица дигидропиридинового рецептора, ген <i>CACNA1S</i> | | | | |
| G1583A | 11 | R528H | ГипоПП | 40 % |
| C3256T | 26 | R1086C | ЗГ | 1 семья |
| G3257A | 26 | R1086H | ЗГ | 1 семья |
| C3715G | 30 | R1239G | ГипоПП | 3 % |
| G3716A | 30 | R1239H | ГипоПП | 40 % |
| Рианодиновый рецептор 1-го типа, ген <i>RYR1</i> | | | | |
| T103C | 2 | Cys35Arg | ЗГ | 1 семья |
| C487T | 6 | Arg163Cys | ЗГ, БЦС | 2 % |
| G742A | 9 | Gly248Arg | ЗГ | 2 % |
| G1021A | 11 | Gly341Arg | ЗГ | 6 % |
| C1209G | 12 | Ile403Met | БЦС | 1 семья |
| A1565C | 14 | Tyr522Ser | ЗГ, БЦС | 1 семья |
| C1654T | 15 | Arg552Trp | ЗГ | 1 семья |
| C1840T | 17 | Arg614Cys | ЗГ | 4 % |
| G1841T | 17 | Arg614Leu | ЗГ | 2 % |
| C6487T | 39 | Arg2163Cys | ЗГ | 4 % |
| G6488A | 39 | Arg2163His | ЗГ, БЦС | 1 семья |
| G6502A | 39 | Val2168Met | ЗГ | 7 % |
| C6617T | 40 | Thr2206Met | ЗГ | 1 семья |
| C6617G | 40 | Thr2206Arg | ЗГ | 1 семья |
| G7303A | 45 | Gly2434Arg | ЗГ | 4 % |
| G7307A | 45 | Arg2435His | ЗГ, БЦС | 1 семья |
| G7307T | 45 | Arg2435Leu | ЗГ | 1 семья |
| G7361A | 46 | Arg2454His | ЗГ | 1 семья |
| C7360T | 46 | Arg2454Cys | ЗГ | 1 семья |
| C7372T | 46 | Arg2458Cys | ЗГ | 4 % |
| G7373A | 46 | Arg2458His | ЗГ | 4 % |
| T14693C | 102 | Ile4898Thr | БЦС | 1 семья |

Примечание. ЗГ – злокачественная гипертермия, ГипоПП – гипокалиемический периодический паралич, БЦС – болезнь центрального стержня.

ма и др.), а также быть обусловленными проблемами вентиляции.

- Предложенные диагностические тесты не подходят для решения вопросов популяционного скрининга на ЗГ:

- кофеин-галотановый тест биопсии мышечного волокна – агрессивная и тяжелая процедура для пациента; забор мышечной ткани – мышечная биопсия – осуществляется в условиях ОА с использованием нетриггерных препаратов, после чего необходима быстрая транспортировка «живых» мышечных волокон в специализированные лаборатории, где по утвержденному европейскому или североамериканскому протоколу проводится галотан-кофеиновый тест; исследование должно быть проведено в течение ближайших 4 ч после проведения мышечной биопсии с целью сохранения жизнеспособности мышечного волокна;

- другой возможный путь диагностики ЗГ – молекулярно-генетическое исследование, однако его широкое применение в клинической практике ограничено высокой стоимостью из-за большой протяженности исследуемых генов и их значительной вариабельности.

- Дефицит информации – не обо всех случаях, напоминающих эпизод ЗГ, врачи анестезиологи-реаниматологи оформляют экстренное сообщение, даже при условиях ведения национальных регистров:

- не все случаи ЗГ регистрируются даже в североамериканском регистре (NAMHR);

- во многих странах, включая Российскую Федерацию, отсутствуют национальные регистры ЗГ;

- начальные признаки ЗГ неопределенные, поэтому ее абортивные формы, как правило, выпадают из статистического учета.

- В ряде случаев применение триггерных агентов у пациентов с доказанной причинной мутацией не приводит к развитию ЗГ:

- в доступной зарубежной специальной медицинской литературе описаны пациенты с ПЗГ, которые не имели никаких проблем во время проведения оперативных вмешательств в условиях ОА с применением большинства известных анестетиков, включая триггерные агенты; причина подобных случаев неясна.

- Недостаточно унифицированных клинических критериев для диагностики ЗГ:

- в настоящее время используются клинические критерии (The Malignant Hyperthermia Clinical Grading Scale – CGS), впервые разработанные международными экспертами Европейской и Североамериканской групп по исследованию ЗГ и опубликованные в 1994 г.

В настоящее время показано, что синдром ЗГ встречается с частотой 1:200000 ОА без применения сукцинилхолина против 1:60000 ОА с применением сукцинилхолина. Только отказ от использования сукцинилхолина может привести к снижению частоты фульмитантной («классической») формы ЗГ в 3–4

раза. Абортивные («мягкие») формы ЗГ встречаются намного чаще – 1 случай на 5000 ОА с использованием сукцинилхолина, чаще в детской анестезиологической практике [9]. В настоящее время в США, Канаде и Западной Европе организована экстренная служба, разработаны стандарты профилактики и лечения ЗГ, появились телефоны экстренной консультативной помощи в случае развития эпизодов, напоминающих ЗГ. Однако в нашей стране такая служба не развита.

Проблемы и перспективы

Подтверждение ПЗГ на основе анализа мутаций генов *RYR1* и *CACNA1S* является одновременно трудной и трудоемкой задачей. Во-первых, нет доминирующей мутации, которая является единственной причиной для развития ЗГ в человеческой популяции. Во-вторых, *RYR1* представляет собой сложный ген, включающий 106 экзонов кДНК (около 15117 килобаз), а ген *CACNA1S* включает 46 экзонов кДНК (около 6,16 килобаз). Наконец, для гена *RYR1* описано более 200 полиморфных аллельных вариантов с потенциальным функциональным значением для развития ЗГ при воздействии триггерных агентов ОА. При этом некоторые полиморфные аллельные варианты этих генов в конечном итоге могут оказаться доброкачественными, т.е. имеющими точечные замены нуклеотидов без существенного изменения его функциональной активности кодирующего белка. В последние годы изучение физиологического и клинического значения этих вариантов находится в центре внимания многих исследований ЗГ, поскольку остается еще много вопросов и проблем, которые нуждаются в разрешении. В частности, важно подтвердить фенотип ЗГ у пациента до выполнения анализа ДНК, так как генетическое тестирование, которое проводится у больных или членов семьи с сомнительными клиническими эпизодами ЗГ, может оказаться неинформативным. Есть несколько методов, используемых для подтверждения фенотипа ЗГ: клинические оценочные шкалы, системы подсчета баллов, касающихся клинических признаков ЗГ как вероятного события и др. Важен клинико-генеалогический анализ (исследование истории семьи пробаанда) с уточнением наличия напоминающих ЗГ эпизодов на протяжении нескольких поколений. Однако до настоящего времени самым полезным методом подтверждения фенотипа ЗГ являются американский и европейский контрактурные тесты на сокращение мышечного волокна [49], которые, к сожалению, не внедрены в клиническую практику в нашей стране.

Тем не менее внедрение новых средств для ОА в ходе развития клинической фармакологии и анестезиологии не решило проблему профилактики ЗГ, поскольку список триггерных агентов расширяется по мере накопления сведений о новых случаях ЗГ у человека.

К триггерным препаратам относятся: сукцинилхолин, векуроний, панкуроний, декаметоний, диэтиловый

эфир, галотан, энфлюран, изофлюран, дезфлюран, севофлюран.

Безопасные препараты: барбитураты, бензодиазепины, опиоиды, закись азота, нестероидные недеполяризующие мышечные релаксанты, все местные анестетики, этomidат, кетамин.

Кроме того, неврологам, осуществляющим предоперационное консультирование, следует помнить, что риск развития ЗГ повышен у пациентов, страдающих наследственными нервно-мышечными заболеваниями.

Рассмотрим подробнее **заболевания группы риска ЗГ** (по А.К. W. Brownell (1988) с коррекцией).

Почти всегда связаны с ЗГ

- Поражения ядер миоцитов (болезнь центрального стержня).

Вероятнее всего связаны с ЗГ

- Миопатии и миодистрофии:
 - мышечная дистрофия Дюшенна;
 - мышечная дистрофия Эмери – Дрейфуса;
 - плече-лице-лопаточная мышечная дистрофия;
 - мышечная дистрофия Фукуямы;
 - синдром Кинга – Денборо.
- Другие миопатии:
 - синдром Шварца – Джампела;
 - врожденная мышечная дистрофия типа Фукуямы;
 - мышечная дистрофия Беккера.
- Миотонии:
 - первичный периодический паралич;
 - врожденная миотония Томсена;
 - дистрофическая миотония;
 - хондродистрофическая миотония.
- Наследственные болезни обмена:
 - синдром дефицита АТФ в саркоплазматическом ретикулуме;
 - митохондриальная миопатия;
 - дефицит карнитинпальмитинультрансферазы 2-го типа.
 - Наследственная нейропатия (невральная амиотрофия) Шарко – Мари – Туга.

Имеют сходство с ЗГ

- Синдром внезапной смерти младенцев.
- Злокачественный нейролептический синдром.
- Лимфомы.
- Несовершенный остеогенез.
- Заболевания, сопровождающиеся накоплением гликогена.

Резюмируя, следует признать, что, несмотря на доступность информации о ЗГ и на внедрение молекулярно-генетической диагностики наиболее частых ауто-сомно-доминантных форм ЗГ до настоящего времени рассматриваемая проблема этого потенциально фатального осложнения ОА не находит должного внимания как со стороны неврологов, так и со стороны организа-

торов здравоохранения в нашей стране. В частности, не внедрены в государственном масштабе протоколы ведения больных с ПЗГ, нет службы экстренной консультативной помощи, операционные подавляющего большинства лечебно-профилактических учреждений не укомплектованы необходимыми лекарственными препаратами, включая дантролен. Кроме того, следует отметить и отсутствие междисциплинарного подхода к изучению и решению проблемы ЗГ, включая медицинских генетиков, неврологов (нейрогенетиков), педиатров, участковых терапевтов (семейных врачей), анестезиологов, хирургов, организаторов здравоохранения. В частности, необходима активизация исследований для изучения популяционной частоты встречаемости мутаций высокого риска ЗГ в различных регионах и этнических группах нашей страны. Например, в Европе показано, что мутации гена *RYR1*, приводящие к аминокислотным заменам G2434R, T2206M, G341R, являются наиболее распространенными в Великобритании, тогда как в Германии чаще встречаются мутации, приводящие к аминокислотным заменам R163C, R614C, T2206M, G2434R и R2454H [49]. Такие популяционные исследования распространенности полиморфных аллельных вариантов гена *RYR1*, несомненно, являются ценными для скрининга людей, подверженных риску ЗГ и членов их семей [50].

Таким образом, с одной стороны, за более чем 50-летнюю историю изучения ЗГ представления анестезиологов и неврологов преодолели путь от «священного ужаса» перед этим грозным и некогда загадочным заболеванием до вполне ясного понимания его механизма и принципов терапии. С другой стороны, научные исследования (в области патофизиологии, нейрофизиологии, генетики) и организационные мероприятия, которые были проведены за прошедшие десятилетия, заставляют по-новому взглянуть на этиологию и патогенез ЗГ, тактику ее профилактики и терапии.

Следует подчеркнуть, что ЗГ – одно из немногих наследственных заболеваний, для которых врач-анестезиолог является первым специалистом (экспертом) в плане диагностики и дифференциальной диагностики, поскольку клиническая картина этого патологического состояния в большинстве случаев развивается интраоперационно. Ожидается, что именно анестезиолог совместно с врачом-неврологом должен ответить на вопросы пациента и членов его семьи о прогнозе ПЗГ, дополнительных методах обследования, необходимости ношения специальных медицинских предупреждающих знаков (например, браслетов и кулонов Med-Alert™ tag и т. п.), а также о возможности использования тех или иных средств для ОА при проведении хирургических операций в будущем или при возникновении экстренных (экстремальных) ситуаций (например, катастрофы на транспорте, спортивные травмы и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шнайдер Н.А. Злокачественная гипертермия: генетика, диагностика, профилактика. Острые и неотложные состояния в практике врача 2007;4:32–6.
2. Гринштейн А.Б., Шнайдер Н.А., Шнайдер В.А. Неврологические осложнения общей анестезии — особенности клиники, диагностики и лечения. Метод. рекомендации. Красноярск: КрасГМА, 2000.
3. Baker K.R., Landriscina D., Kartchner H., Mirkes D.M. The Icarus effect: the influence of diluent warming on dantrolene sodium mixing time. AANA J 2007;75(2):101–6.
4. Brandom B.W. The genetics of malignant hyperthermia. Anesthesiol Clin North America 2005;23(4):615–9.
5. Dinman S. Malignant hyperthermia. Plast Surg Nurs 2006;26(4):206–7.
6. Rosenberg H., Davis M., James D. et al. Malignant hyperthermia. Orphanet J Rare Dis 2007;2:21.
7. Denborough M.A., Forster J.F., Lovell R.R. et al. Anaesthetic deaths in a family. British J Anaesth 1962;34:395–6.
8. Glahn K.P. Malignant hyperthermia. Ugeskr Laeger 2003;165(17):1763–8.
9. Шнайдер Н.А., Салмина А.Б. Неврологические осложнения общей анестезии (2-е изд., перераб. и доп.). М.: Медика, 2009. 280 с.
10. Larach M.G., Gronert G.A., Allen G.C. et al. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. Anesth Analg 2010;110(2):498–507.
11. Harrison G.G., Biebuyck J.F., Terblanche J. et al. Hyperpyrexia during anaesthesia. Br Med J 1968;3(5618):594–5.
12. Ohnishi S.T., Katsuoka M. Why does halothane relax cardiac muscle but contract malignant hyperthermic skeletal muscle? Adv Exp Med Biol 1991;301:73–87.
13. Huxley H.E. The mechanism of muscular contraction. Science 1969;164(3886):1356–65.
14. Britt B.A., Kalow W. Malignant hyperthermia: a statistical review. Can Anaesth Soc J 1970;17(4):293–315.
15. Ellis F.R., Harriman D.G., Keane N.P. et al. Halothane-induced muscle contracture as a cause of hyperpyrexia. Br J Anaesth 1971;43(7):721–2.
16. Karan S.M., Lojeski E.W., Haynes D.H. et al. Intravenous lecitin-coated microcrystals of dantrolene are effective in the treatment of malignant hyperthermia: an investigation in rats, dogs, and swine. Anesth Analg 1996;82(4):796–802.
17. MacLennan D.H., Phillips M.S. Malignant hyperthermia. Sci 1992;256:789–94.
18. Meola G., Sansone V., Rotondo G. et al. Muscle biopsy and cell cultures: potential diagnostic tools in hereditary skeletal muscle channelopathies. Eur J Histochem 2003;47(1):17–28.
19. Ellis K.O., Castellion A.W., Honkomp L.J. et al. Dantrolene, a direct acting skeletal muscle relaxant. J Pharm Sci 1973;62(6):948–51.
20. Harrison G.G. Death attributable to anaesthesia. A 10-year survey (1967–1976). Br J Anaesth 1978;50(10):1041–6.
21. Gronert G.A., Milde J.H., Theye R.A. Dantrolene in porcine malignant hyperthermia. Anesthesiology 1976;44(6):488–95.
22. Kolb M.E., Horne M.L., Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. Anesthesiology 1982;56(4):254–62.
23. Picard J., Ward S., Meek T. Antidotes to anesthetic catastrophe: lipid emulsion and dantrolene. Anesth Analg 2007;105(1):283–4.
24. Zhao F., Li P., Chen S.R. et al. Dantrolene inhibition of ryanodine receptor Ca^{2+} release channels. Molecular mechanism and isoform selectivity. J Biol Chem 2001;276(17):13810–6.
25. Шнайдер Н.А. Злокачественная гипертермия: лечение. Острые и неотложные состояния в практике врача 2007;5:30–3.
26. Rosenberg H., Antognini J.F., Muldoon S. Testing for malignant hyperthermia. Anesth 2002;96:232–7.
27. Та T.A., Pessah I.N. Ryanodine receptor type 1 (RYR1) possessing malignant hyperthermia mutation R615C exhibits heightened sensitivity to dysregulation by non-coplanar 2,2',3,5',6-pentachlorobiphenyl (PCB 95). Neurotoxicology 2007;28(4):770–9.
28. Lanner J.T. Ryanodine receptor physiology and its role in disease. Adv Exp Med Biol 2012;740:217–4.
29. Hubner C.A., Jentsch T.J. Ion channel diseases. Hum Mol Gen 2002;11(20):2435–45.
30. Hudson A.J., Ebers G.C., Bulman D.E. The skeletal muscle sodium and chloride channel diseases. Brain 1995;118:547–63.
31. MacLennan D.H., Duff C., Zorzato F. et al. Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. Nature 1990;343(6258): 559–61.
32. McCarthy T.V., Datar S., Mackrill J.J. Activation of ryanodine receptor/ Ca^{2+} release channels downregulates CD38 in the Namalwa B lymphoma. FEBS Lett 2003;554(1-2):133–7.
33. MacLennan D.H., Chen S.R. Store overload-induced Ca^{2+} release as a triggering mechanism for CPVT and MH episodes caused by mutations in *RYR* and *CASQ* genes. J Physiol 2009;587(Pt 13):3113–5.
34. Katsuya H., Misumi M., Ohtani Y., Miike T. Postanesthetic acute renal failure due to carnitine palmitoyl transferase deficiency. Anesthesiol 1988;68(6):945–8.
35. Zierz S., Schmitt U. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase by malonyl-CoA in human muscle is influenced by anesthesia. Anesthesiol 1989;70(2):373.
36. Fiege M., Wappler F., Weisshorn R. et al. In vitro and *in vivo* effects of the phosphodiesterase-III inhibitor enoximone on malignant hyperthermia-susceptible swine. Anesthesiol 2003;98(4):944–9.
37. Fruen B.R., Mickelson J.R., Louis C.F. Dantrolene inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release by direct and specific action at skeletal muscle ryanodine receptors. J Biol Chem 1997;272(43):26965–71.
38. Zhao F., Li P., Chen S.R. et al. Dantrolene inhibition of ryanodine receptor Ca^{2+} release channels. Molecular mechanism and isoform selectivity. J Biol Chem 2001;276(17):13810–86.
39. Jurkat R.K., Lerche H., Mitrovic N. et al. Teaching course: ion channelopathies in neurology. J Neurol 1999;46:758–63.
40. Guis S., Figarella-Branger D., Monnier N. et al. Multimimicore disease in a family susceptible to malignant hyperthermia: histology, in vitro contracture tests, and genetic characterization. Arch Neurol 2004;61:106–13.
41. Islander G., Jungner M. Anesthesia in hereditary peripheral muscular disease. Lakartidningen 2005;102(8):566–71.
42. Halsat P.J., Bridges L.R., Ellis F.R., Hopkins P.M. Should patients with central core disease be screened for malignant hyperthermia? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:119–21.
43. Jensen V. The anaesthetic management of a patient with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Can J Anaesth 1996;43(9):968–71.
44. Litman R.S., Rosenberg H. Malignant hyperthermia-associated diseases: State of the Art uncertainty. Anesth Analg 2009;109:1004–5.
45. Kim D.C. Malignant hyperthermia. Korean J Anesthesiol 2012;63(5):391–401.
46. Pollock N.A., Langton E.E. Management of malignant hyperthermia susceptible parturients. Anaesth Intensive Care 1997;25(4):398–407.
47. Baker K.R., Landriscina D., Kartchner H., Mirkes D.M. The Icarus effect: the influence of diluent warming on dantrolene sodium mixing time. AANA J 2007;75(2):101–6.
48. Naguib M., Flood P., McArdle J.J., Bremner H.R. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. Anesthesiology 2002;(96):202–31.
49. Hirshey Dirksen S.J., Larach M.G., Rosenberg H. et al. Special article: Future directions in malignant hyperthermia research and patient care Anesth Analg 2011;113(5):1108–19.
50. Stowell K.M. Malignant hyperthermia: a pharmacogenetic disorder. Pharmacogenomics 2008;9:1657–72.