

# Применение гемофилтрации при злокачественной гипертермии в акушерстве

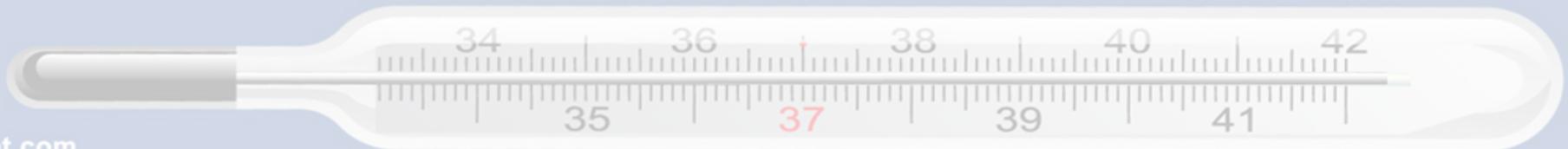
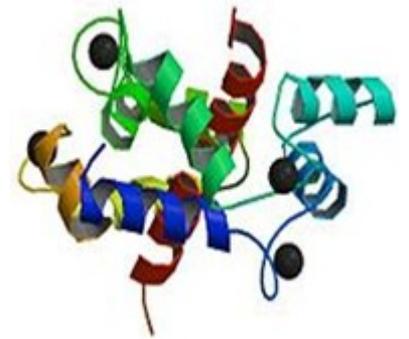


**14.10.2015г. Москва**

Кукарская И.И., Швечкова М.В. ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г.Тюмень)

- **Злокачественная гипертермия (ЗГ)**

— чрезвычайно редкое жизнеугрожающее фармакогенетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу и характеризующееся гиперметаболизмом скелетной мускулатуры в ответ на действие триггерных агентов



# Вероятные триггеры ЗГ

## Облигатные триггеры

- Сукцинилхолин
- Галогенсодержащие ингаляционные анестетики
- Диэтиловый эфир

## Факультативные триггеры

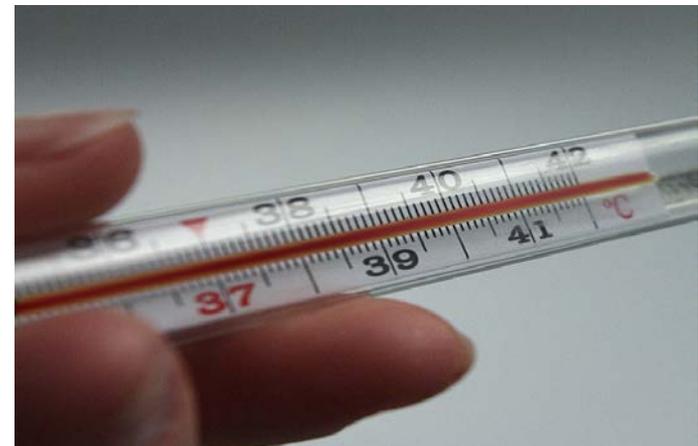
- Кетамин
- Фенотиазины
- Аминостероидные недеполяризующие миорелаксанты



# Эпидемиология злокачественной гипертермии

## Частота у взрослых

- 1 : 15 000 анестезий у детей
- 1 : 60 000 анестезий у взрослых
- Abortивные и стертые формы  
1 : 4 500 общих анестезий



# Предрасположенность к ЗГ полиэтиологичное генетическое заболевание

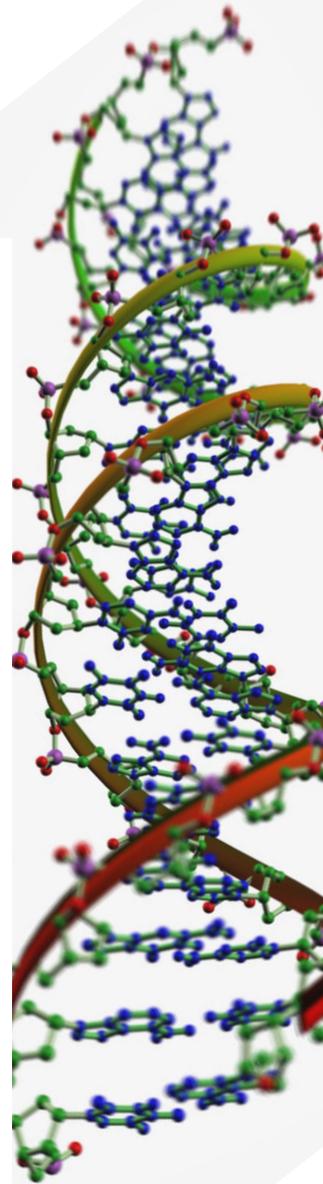
Структура рианодинового рецептора  
закодирована в трёх хромосомах

Более 25 мутаций генов этих  
хромосом связаны со ЗГ

У 70-80% пациентов дефект находится в  
19-й хромосоме

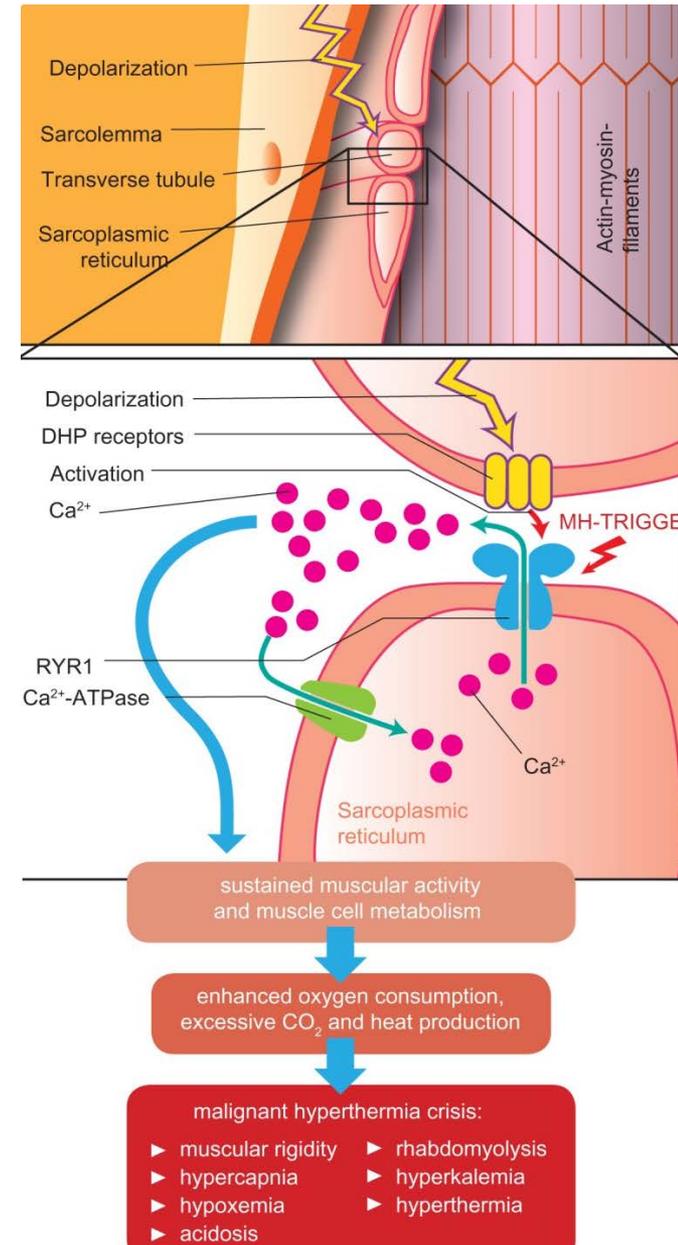
(ген RYR1, локус MHS1),

У 20-30% локализуется в 1-й или 7-й  
хромосомах



# Механизм развития злокачественной гипертермии

- Основной патофизиологический механизм состоит в избыточном освобождении  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума и неспособности мембранной Са-АТФазы удерживать его концентрацию в саркоплазме.
- Происходит разобщение механизмов сокращения и релаксации скелетного миоцита, в норме реализуемых активным транспортом  $\text{Ca}^{2+}$
- Разрушение мембраны клетки с выходом  $\text{K}^+$
- Рабдомиолиз и развитие СПОН



# Механизм развития злокачественной гипертермии

- Наследственный дефект рианодинового рецептора, соединяющего Т-трубочки с саркоплазматическим ретикулумом.
- Воздействие на дефектный рецептор веществ-активаторов (триггеров) переводит канал в аномально длительное открытое состояние
- $\text{Ca}^{2+}$  выходит из ретикулума в саркоплазму (может повышаться в цитоплазме клетки в десятки и сотни раз)
- **Запускается цепь генерализованного мышечного сокращения**
- увеличение потребления  $\text{O}_2$
- повышенное образование тепла
- рост  $\text{CO}_2$
- накопление лактата
- системная гипоксия
- Рабдомиолиз
- СПОН

## Диагностические признаки ЗГ

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

## Клиническое наблюдение

- Пациентка К, 28 лет поступила в экстренном порядке с жалобами на подтекание околоплодных вод в сроке 39 недель беременности. Вес - 80,3 кг, рост – 176 см.
- В анамнезе – кесарево сечение в 2009 г. (миопия высокой степени), СА анестезия, осложнение - постпункционный синдром.
- При поступлении: состояние удовлетворительное, Т-36,6<sup>0</sup>С, ЧД-16 в мин, SpO<sub>2</sub> – 98%.  
АД – 120/80 мм.рт.ст, PS – 74 уд в 1 мин
- Эр – 4,0x10<sup>12</sup>/л, Hb – 107г/л, L – 9,4x10<sup>9</sup>/л, П-0  
СРБ -2,3мг/л
- Б/х, коагулограмма – б/о

# Клиническое наблюдение

- Учитывая преждевременный разрыв плодных оболочек, рубец на матке, предполагаемый крупный плод  
метод родоразрешения – кесарево сечение в экстренном порядке (на 4 минуте извлечен ребенок мужского пола 4530г  
оценка по Апгар 8 баллов, через 5 минут – 8 баллов)
- Анестезия – ТВВА + миорелаксанты (от СА – отказалась)  
Фентанил, Тиопентал натрия, Дитилин  
А/б профилактика – Амоксиклав 1,2 мг

При интубации – неполная релаксация нижней челюсти

Гемодинамика стабильная АД - 115/67 – 110/61 мм.рт.ст

ЧСС -88-97 в мин, SpO<sub>2</sub> – 96-98%.

## Клиническое наблюдение

Через 20 минут

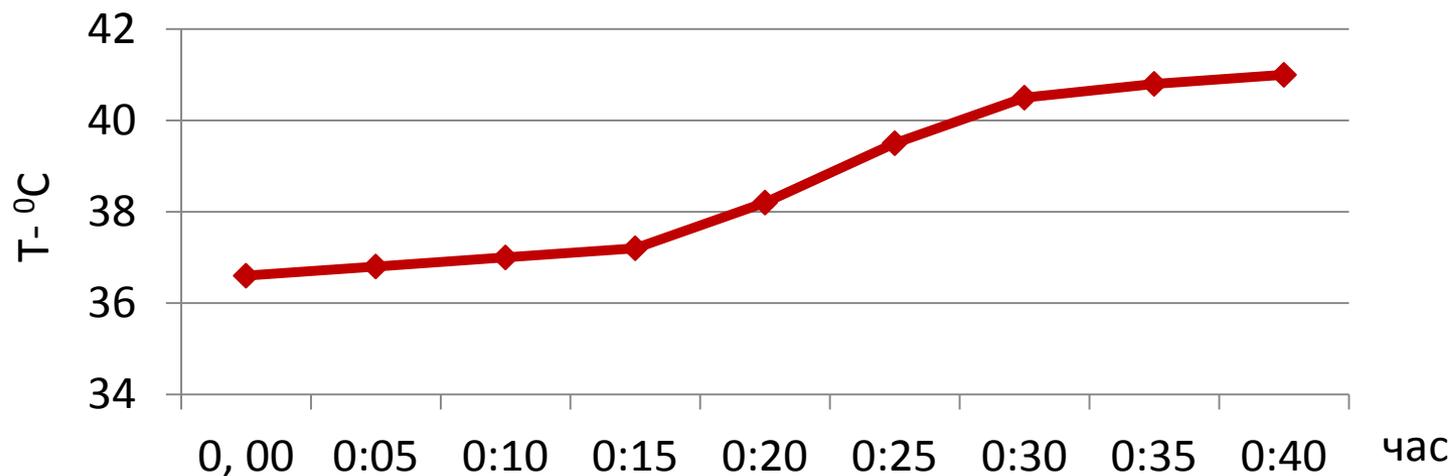
- подъем температуры тела до  $38,2^{\circ}\text{C}$  со стремительным ростом  $> 1^{\circ}\text{C}$  за 5 минут

Через 30 мин.

- $T- 40,5^{\circ}\text{C}$ , ригидность мышц шеи, верхних конечностей, плечевого пояса.

Через 50 минут - Переведена в ПИТ.

$T-43,0^{\circ}\text{C}$ ,  $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$  - 61 мм.рт. ст, ЧСС – 132 в мин.



# Дифференциальный диагноз

- **Инфекция**

- ✓ Околоплодные воды светлые;
- ✓ L -11,6 x10<sup>9</sup>/л, П-4, СРБ -2,9мг/л
- ✓ ПКТ < 0,5 ng/ml
- ✓ уровень эндотоксина – отрицательный
- ✓ R- графия органов грудной клетки – без патологии
  - Кровь на стерильность, б/посев биологических жидкостей (моча, раневая поверхность, мазок из влагалища)
  - Результат через 3-5 дней – микрофлоры не обнаружено

- **Аллергическая реакция**

- ✓ Кожа бледная с мраморным оттенком
- ✓ В/в введение Метилпреднизолона 500 мг без эффекта
- ✓ В анализе крови- Эозинофилов -0 %

# Дифференциальный диагноз

- **Эмболия околоплодными водами**

- ✓ Кровопотеря во время операции - 700 мл
- ✓ Нет изменений в коагулограмме
- ✓ ПТИ -89%, ПВ – 13,7 сек, МНО – 1,02, Фибриноген – 3,2 г/л, АЧТВ – 27,4 сек
- ✓ Тромбоэластограмма – норма

- **Патология ЦНС . Нейролептический синдром**

- ✓ Травм, судорог в анамнезе нет
- ✓ Нейролептики, ингибиторы моноаминоксидазы, кокаин, антидепрессанты, метоклопрамид не принимала

# Лечение

- ИВЛ - Увеличена минутная вентиляция до 16,6 л/мин,  $FiO_2$  – 60- 80-100%
- Парацетамол в/в - 1000 мг каждые 4 часа;
- Нурофен (сироп) в зонд – 600 мг ;
- Постоянная инфузия  $MgSO_4$  25% - 2г/час;
- Спазмолитики, ганглиоблокаторы (пентамин);
- Дроперидол 2 мг
- бикарбонат натрия 5% - 200 мл
- Форсированный диурез
- Мероприятия по охлаждению:
  - лед на магистральные сосуды, голову;
  - лаваж полостей тела холодными растворами;
  - внутривенно введение охлажденных растворов 1000 мл в течение 15 минут дважды;
- Смена а/б терапии: назначен меронем – 3 г/сут. (несмотря на отсутствие признаков инфекции)
- Седация – пропофол 2,5 мг/кг (200 мг) в час
- Анальгезия – промедол, кетопрофен



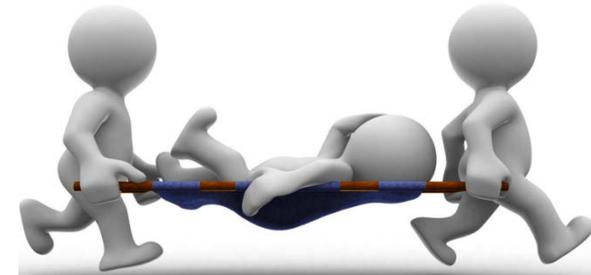
# Клинический случай

На фоне лечения через 3 часа

- Температура тела - 41,0 – 40,7 °С,
- ЧСС – 138 -145 в мин.
  
- Рост  $P_{ET}CO_2$  - до 71-75 мм.рт.ст,
- $PaO_2$  – 100 мм.рт.ст
- Смешанный ацидоз  $pH$  – 7,27 – 7,30
- Дефицит оснований :  $BE$  – 14,4 ммоль/л
- Лактат 4,0 ммоль/л

Через 6 часов:

- Температура тела - 40,8 – 40°С
- Признаки нарушения сознания (не реагирует на окрик);
- Изменение цвета мочи (темно-коричневая);
- Повышение  $K^+$  - 4,8 – 5,0 ммоль/л
- Ионизированный  $Ca^{2+}$  - 2,1 ммоль/л



# Протокол лечения ЗГ

## Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS) 1993 г.

«Немедленно ввести дантролен в дозе 2,5 мг/кг. Через 5 минут – повторить

Общая доза вместе с повторными введениями 10 мг/кг и более

- Поддерживающая доза дантролена – 1 мг/ кг внутривенно каждые 6 ч в течение 24–48 ч»

«никакой общий анестетик не может быть использован, если в больнице не имеется необходимый запас (минимум 36 флаконов) дантролена»



В 1 флаконе дантролена : 20 мг/60 мл = 1 мг/3 мл

Пациент с весом 70 кг:

от 2,5 мг/кг = 175 мг или 525 мл (9 флаконов)



до 10 мг/кг = 700 мг или 2100 мл (35 флаконов)



## Дантролен

– единственный препарат, который замедляет высвобождение  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума, угнетает сократимость мышечных волокон и купирует гиперметаболизм мышечной клетки



**Не зарегистрирован в РФ и,  
соответственно, официально  
запрещен к ввозу, распространению и  
применению на территории РФ!**

**Найти дантролен в клиниках города  
и области не удалось**

# Клинический случай

## Через 12 часов

- Замесительная почечная терапия

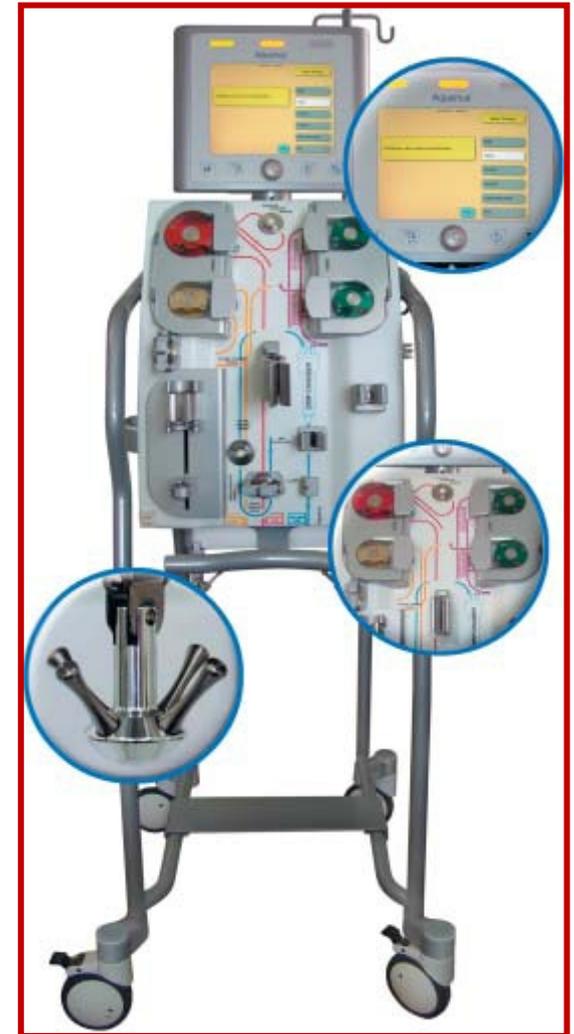
аппаратом «АКВАРИУС», (EDWARDS, Германия)

Режим - гемофильтрация без подогрева растворов

- Скорость забора жидкости 50 мл/час
- Скорость кровотока 200 мл/мин.
- Объем замещения от 45 мл/кг/час
- Антикоагуляция  
нефракционированный гепарин 1000 ед. в час

## Через 3 часа после начала ГФ

- Температура тела - 38,5°C,
- ЧСС – 92 в мин.
- PЕТСО2 - 42 мм.рт. ст,
- РН –7,38
- Лактат 2,0 ммоль/л
- восстановилась микроциркуляция кожных покровов



# Клинический случай

Время п/ операции (час)	3	6	9	12	15	18	21	24
Т °С	41,2	40,7	40,5	40,2	38,5	38,0	37,2	36,6
РН ммоль/л	7,31	7,27	7,29	7,30	7,38	7,42	7,40	7,43
РЕТСO2 мм.рт.ст	71	75	68	64	42	38	32	34
К <sup>+</sup> ммоль/л	4,0	4,8	4,5	5,0	4,0	3,6	3,5	3,8
ЧСС уд/мин	135	132	128	135	98	87	82	78
АД мм.рт.ст	112/52	129/78	111/57	105/59	118/72	119/56	115/64	124/69

## Клинический случай

- Осмотрена инфекционистом – данных за инфекционную патологию нет  
Анализ ликвора без изменений;
- Осмотрена неврологом –  
дз: Злокачественный гипертермический синдром
- ИВЛ в течение 40 часов
- Жалобы на мышечные боли верхних конечностей, груди, передней поверхности бедер.
- Слабость, затруднение сгибания конечностей
- При пальпации мышцы болезненные
- На 8 сутки выписана домой в удовлетворительном состоянии

## Семейный анамнез

- Мать оперирована по поводу ЖКБ  
Общая анестезия без особенностей
- У отца хирургических вмешательств под наркозом не было

## Диагностика предрасположенности к ЗГ

- Золотой стандарт в диагностике предрасположенности к ЗГ в мире включает проведение галотан-кофеинового теста на разрыв мышечного волокна in vitro;
- Метод подразумевает выполнение биопсии мышц
- Проводится в 40 учреждениях мира, из них 15 центров расположены на территории США.
- Усилиями Европейского бюро по изучению ЗГ и Североамериканского общества по изучению ЗГ определены стандартные условия проведения этого теста во всех центрах.



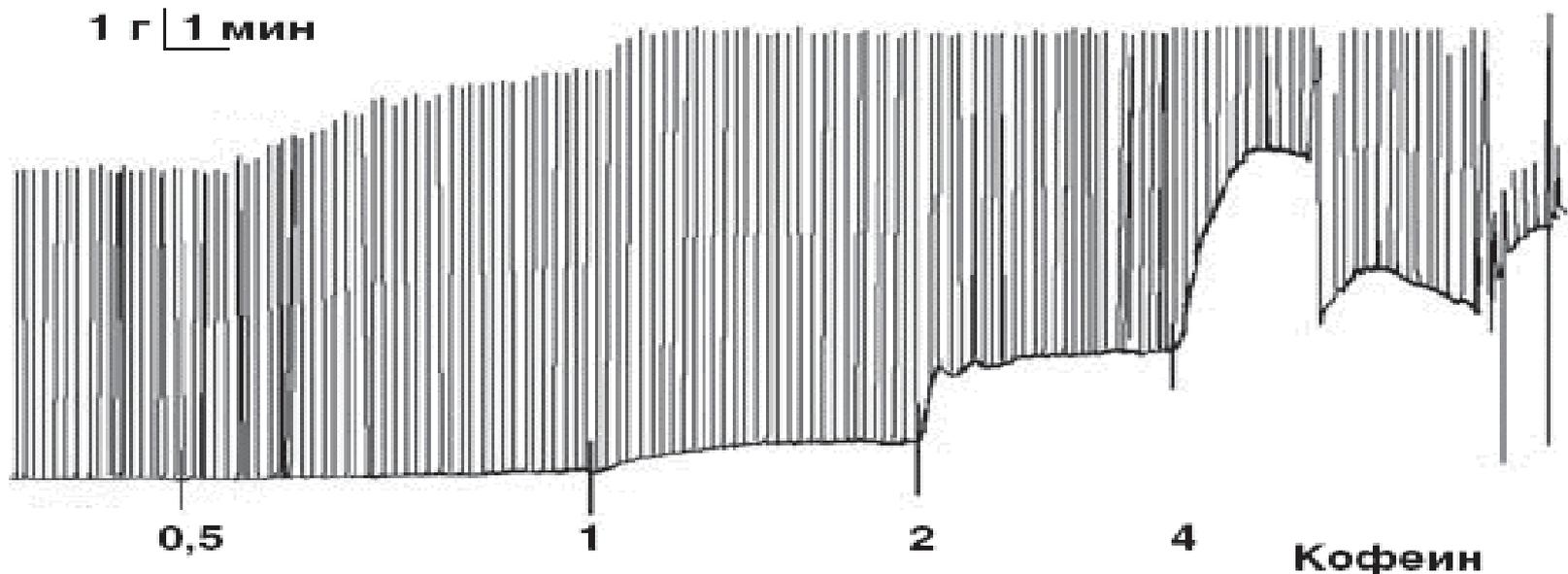
Н. В. ЛЕМЕНЕВА, 2012 ФГБУ ДНИИС и ЧЛХ, Клиника детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, Москва

**В России пока нет ни одного диагностического центра по злокачественной гипертермии**

# Диагностика предрасположенности к ЗГ

- **Кофеиновый тест**

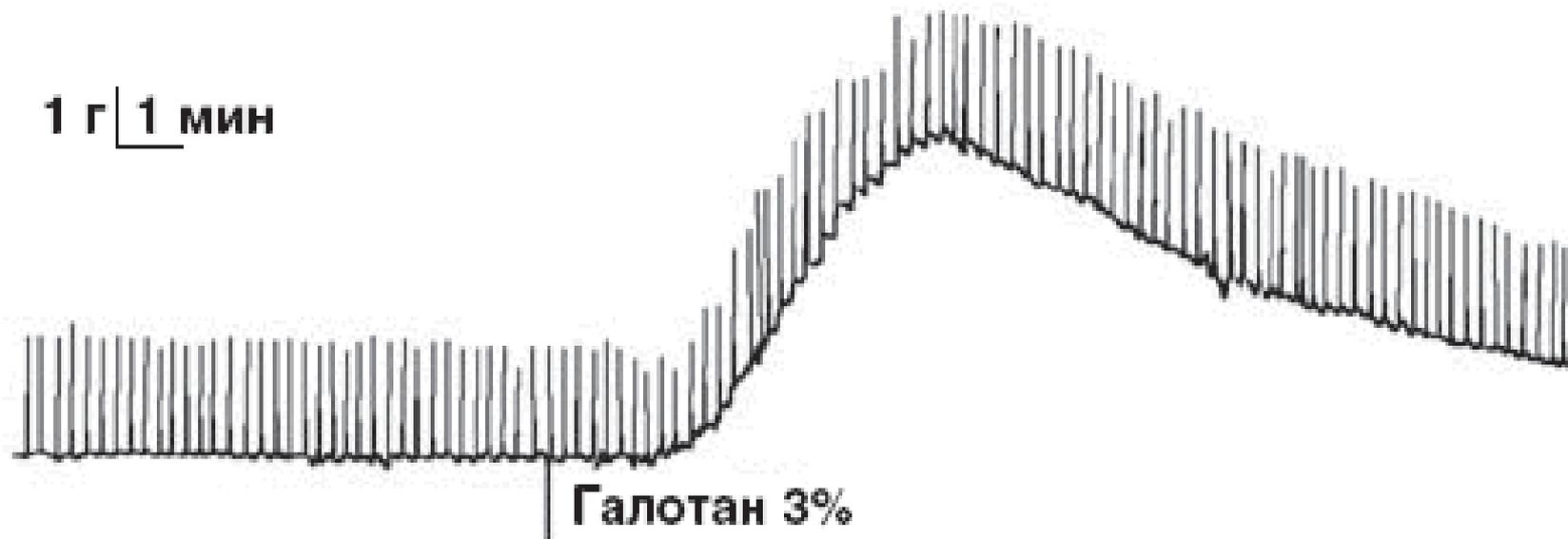
мышечное волокно помещают в раствор кофеина с концентрацией 2 ммоль/л, в норме его разрыв происходит при прикладывании к мышечному волокну усилия в 0,2 г; при ЗГ разрыв происходит при усиллии в > 0,3 г



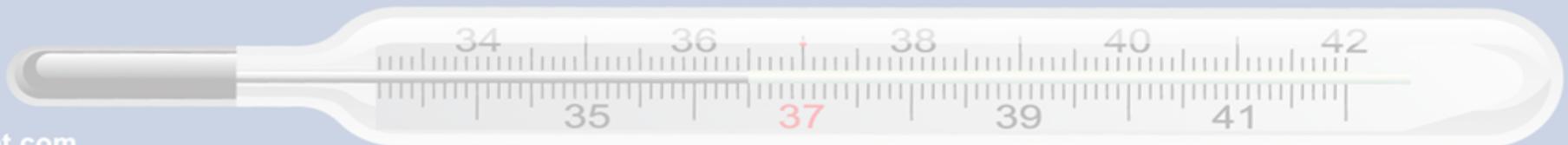
# Диагностика предрасположенности к ЗГ

- **Галотановый тест**

Через минуту и менее после добавления галотана в газовую смесь развивается мышечная кантрактура, которая достигает максимума при приложении усилия на растяжение мышцы  $>5\text{г}$  менее чем за 2 минуты



- Летальность при развитии ЗГ, первоначально оценивалась в 90%,
- К 1975 г. - 70%.
- Появление в 1979 г. дантролена и его включение в терапию и профилактику ЗГ позволило снизить летальность при развитии синдрома ЗГ до 7%



# Заключение

- Редкая встречаемость ведет к снижению осведомленности врачей о таком грозном осложнении как ЗГ
- Общее отношение к ЗГ как к малореальному событию в профессиональной жизни анестезиолога
- Необходимо иметь необходимую дозу дантролена в городе, области, регионе.
- На сегодняшний день мы не можем быстро лечить ЗГ (нет дантролена) и не можем диагностировать предрасположенность к ЗГ (нет диагностических центров в РФ)

# Заключение

Применение гемофильтрации в данном клиническом случае, позволило:

- Нормализовать гомеостаз;
  - нормализовать кислотно-щелочное равновесие
  - снизить температуру тела с критических значений,
  - предотвратить прогрессирование фатальных осложнений
  - профилактировать ОПН
- 
- Эффект ГФ, связан не только с механизмом охлаждения, но и элиминацией патологических метаболитов, в том числе миоглобина