

НЕВРОЛОГИЯ, НЕЙРОХИРУРГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

УДК 616.8-056.76

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРТЕМИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Елизавета Сергеевна Быкова, Ольга Викторовна Овсова

Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В статье рассматриваются особенности течения злокачественной гипертермии на примере клинического случая. **Цель исследования** - изучение клинико-лабораторных особенностей проявления злокачественной гипертермии на примере клинического случая у ребенка. **Материал и методы.** В статье описан и проанализирован клинический случай пациента со злокачественной гипертермией. **Результаты.** Пациент С., 6 лет, направлен в медико-генетический центр с жалобами на эпизод злокачественной гипертермии в возрасте 5 лет, нарушение походки - опора на носки, выраженные контрактуры голеностопного сустава, повышенный мышечный тонус нижних конечностей, нарушение поведения по аутистикоподобному типу, дизартрия, неусидчивость. Семейный анамнез не отягощен. Подробно рассмотрен анамнез пациента с данными клинико-лабораторных исследований. **Выводы.** Злокачественная гипертермия может быть у вполне «здоровых» людей, встретиться с этим состоянием можно только во время оперативных вмешательств под общей анестезией. Сотрудники практического здравоохранения должны быть осведомлены о ранней клинике злокачественной гипертермии и уметь действовать своевременно. Необходима комплексная ДНК-диагностика семьи пациента для оценки генетического риска.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия, рабдомиолиз, анестетики, ген RYR 1.

THE MALIGNANT HYPERTHERMIA – A CLINICAL CASE

Elyzaveta S. Bykova, Olga V. Ovsova

The Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics

Ural state medical university

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The article discusses the features of the course of the malignant hyperthermia, the example of a clinical case. **The purpose of the study** is to discuss the features of the course of malignant hyperthermia on the example of a clinical case. The object of the study. The study of clinical and laboratory features of the manifestation of malignant hyperthermia on the example of a clinical case in a child. **Material and methods.** The article describes and analyzes a clinical case of a patient with malignant hyperthermia. **Results.** Patient S., 6 years old, was sent to the medical and genetic center with complaints of an episode of malignant hyperthermia at the

age of 5, gait disorder - support on socks, pronounced contractures of the ankle joint, increased muscle tone of the lower extremities, autistic-like behavior disorder, dysarthria, restlessness. Family history is not burdened. The patient's anamnesis with the data of clinical and laboratory studies is considered in detail. **Conclusions.** Malignant hyperthermia can occur in quite "healthy" people, it is possible to meet with this condition only during surgical interventions under general anesthesia. Employees of practical healthcare should be aware of the early clinic of malignant hyperthermia and be able to act in a timely manner. A comprehensive DNA diagnosis of the patient's family is needed to assess the genetic risk.

Keywords: malignant hyperthermia, rhabdomyolysis, anaesthetic, gene RYR1

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественная гипертермия (ЗГ, malignant hyperthermia) — это тип тяжелой патологической реакции, которая возникает в ответ на определенные лекарственные препараты (триггеры), используемые во время общей анестезии, восприимчивых организмов (предрасположенность). К триггерам относятся ингаляционные анестетики: галотан, севофлуран, десфлуран, изофлуран, энфлуран; деполяризующие миорелаксанты: сукцинилхолин. Злокачественная гипертермия в 2 раза чаще встречается у мужчин; лица до 19 лет составляют 45-52% всех случаев злокачественной гипертермии. Частота реакций колеблется от 1:10 000 до 1:250 000 анестетиков [1]. ЗГ имеет аутосомно-доминантный тип наследования с вариабельной пенетрантностью, обусловлена мутациями в гене, кодирующем рианодиновые рецепторы и расположенном на длинном плече 19 хромосомы. Более 25 различных мутаций в этом гене связаны со злокачественной гипертермией [2]. До 10% случаев злокачественной гипертермии возникают на фоне спонтанной мутации. Ранние симптомы и признаки ЗГ: тахикардия и тахипноэ, цианоз, ригидность скелетных мышц. Поздние симптомы и признаки: гипертермия (до 45С), аритмии (гиперкалиемия); олигурия (острое повреждение почек); судороги; кровотечение и/или тромбоз (ДВС-синдром); миоглобинурия, мышечная боль, отек и слабость пораженных мышц (рабдомиолиз). Злокачественная гипертермия относится к группе редких состояний, из-за чего сотрудники здравоохранения недостаточно осведомлены о клинике и лечении этого заболевания [3].

Цель исследования - изучение клинико-лабораторных особенностей проявления злокачественной гипертермии на примере клинического случая у ребенка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В статье описан и проанализирован клинический случай пациента со злокачественной гипертермией. На основе добровольного информированного согласия родителя пациента использованы методы сбора жалоб, анамнеза, объективного осмотра, анализа данных медицинской документации. Пациент наблюдается на базе ГАУЗ СО "Клинико-диагностический центр "Охрана здоровья матери и ребенка», проходил лечение и диагностику на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» в отделение интенсивной терапии, нефрологическом отделении.

Молекулярно-генетическое исследование проведено в лаборатории молекулярной патологии медико-генетического центра «Геномед» методом полноэкзомного секвенирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациент С., 6 лет, направлен в медико-генетический центр с жалобами на эпизод злокачественной гипертермии в возрасте 5 лет, нарушение походки - опора на носки, выраженные контрактуры голеностопного сустава, повышенный мышечный тонус нижних конечностей, нарушение поведения по аутистикоподобному типу, дизартрия, неусидчивость. С раннего возраста наблюдается неврологом, психиатром с диагнозом - резидуальная церебральная недостаточность смешанного генеза. Задержка формирования когнитивных функций. Вторичное нарушение речи. Эхолалия. Парциальная сенсорная дисфункция. Легкий миотонический синдром в плечевом поясе. Семейный анамнез не отягощен.

Из анамнеза основного заболевания: мальчику в 5 лет в стоматологической клинике проводилось лечение по поводу санации зубов под общей анестезией (анестетик: севофлоран «Севоран»). Через 2 часа 45 минут после анестезиологического пособия - клиника злокачественной гипертермии, рабдомиолиз: прогрессивное нарастание гиперкарбии $etCO_2$ 50-99 мм рт. ст., прогрессирующий подъём температуры тела до 42,0 С, гипертонус мышц-разгибателей. Были проведены неотложные мероприятия: магнизиальная терапия из расчёта 20 мг/кг/час; инфузионная терапия: раствор натрия хлорида 0,9% из расчёта 20 мл/кг/час. Внутривенно введены антипиретические препараты: «анальгин» 250 мг, 2, «супрастин» 10 мг, дексаметазон 4 мг. Физическое охлаждение (холод к голове, в подмышечные и паховые области), ИВЛ. На фоне проводимой терапии удалось стабилизировать состояние пациента: снижение температуры тела до 38,0 С, купирован гипертонус мышц-сгибателей. Зрачки D=S=3 мм, фотореакция живая, симметричная. Снижение гиперкапнии ($etCO_2$ до 55 мм.рт.ст.). Установлен назогастральный зонд, отделяемого нет. Диурез не контролировался. Гемодинамика стабильная. Из медицинского центра доставлен препарат «Дантролен». В/в капельно введен «Дантролен» 20 мг. Эффект получен на фоне введения препарата: стабилизация состояния в виде снижения температуры тела до нормальных цифр, снижение параметров ИВЛ до нормовентиляции. Общее время с момента развития критической ситуации – 60 минут. На фоне седации пропофолом пациент передан для госпитализации в отделение интенсивной терапии ГАУЗ СО «ОДКБ». Ребенок находился в ГАУЗ СО «ОДКБ» в течение месяца, в начале 8 дней в ОАР, где получал: патогенетическую терапию – дантролен (первые 2е суток), антибиотикотерапию – цефтриаксон, позже – лизенозид и тиенам (в связи с приростом уровня СРБ), поддержание диуреза – лазикс. Проведены были сеансы гемодиализа в связи с продолжающимся рабдомиолизом и приростом азотистых шлаков (мочевина до 22 мм/л, креатинин до 163 мкм/мл, КФК до 152.830 ме/л, ЛДГ до 6491 ме/л, СРБ до 11 мг./л; проведена гемотрансфузия 0(I) Rh+ в объеме 200 мл (без осложнений), в связи с анемией тяжелой степени тяжести (Hb 75 г/л). На 9 сутки мальчик переведен в

нефрологическое отделение ОДКБ. При поступлении в отделение: на фоне проводимой терапии состояние ребенка с положительной динамикой, сохранялись энцефалопатия, заторможенность, температура тела субфебрильная, гемодинамика стабильная, артериальная гипертензия до 176/111 мм.рт.ст (купирована в дальнейшем введением каптоприла), диурез – олигурия, моча по катетеру грязно-коричневого цвета, отечный синдром (отеки лица, голеней), диффузная мышечная гипотония, при пальпации икроножные мышцы каменной плотности (больше справа). В нефрологическом отделении продолжена антибиотикотерапия, добавлена противовирусная терапия Ацикловиром, противогрибковая терапия Флуконазолом (по результатам посева мочи - *Candida albicans*), продолжено симптоматическое лечение.

Таблица 1

Показатели биохимического анализа крови в динамике во время нахождения пациента в ГАУЗ СО ОДКБ №1.

Сутки	Общий белок г/л N=62-82	Мочевина ммоль/л N=2,5-8,3	Креатинин ммоль/л N=0,044-0,11	ЛДГ МЕ/л N<295	АСТ МЕ/л N=0-40	АЛТ МЕ/л N=0-50	КФК МЕ/л N=<247
1-е сутки		10.41	74	1335	309	55	24271
2-е	44	13.72	86		1309	309	117126
3-е	42	22.63	163	6491	3989	1513	152830
4-е	39	16.86	195	7239	4864	2521	132392
5-е	46	10.39	151		2146	1589	104652
6-е	45	7.82	152		1542	1236	89776
10-е	59	9.56	208	1014	122	103	3897
15-е	74	14.64	152	660	88	36	1768
25-е	83	10.14	46	1048	201	125	3054

На фоне терапии состояние ребенка с положительной клинико-лабораторной динамикой, ребенок в сознании, активен, появился аппетит, самостоятельно принимает пищу, сидит, стоит. Сохраняется гипертонус мышц конечностей. Лихорадка и отеки купированы. Выписан из ГАУЗ СО «ОДКБ 1» 03.07.2020 г. с диагнозом: Основной: Злокачественная гипертермия на фоне ингаляционной анестезии (севоран) от 07.06.20. Рабдомиолиз. Осложнения: Острое почечное повреждение 3 стадии по KDIGO, F стадии по Rife (от 09.06.20). Ренальная острая почечная недостаточность, стадия восстановления диуреза. Синдром артериальной гипертензии. Анемия-тяжёлой степени (трансфузия отмытых эритроцитов 12.06.20).

После выписки из стационара ребенок направлен в медико-генетический центр. Пациенту проведено молекулярно-генетическое исследование методом полноэкзомного секвенирования ЛМП «Геномед», обнаружен патогенный вариант в гене RYR 1c.6635 T>C, что подтверждает диагноз - RYR-1-

ассоциированной злокачественной гипертермии. Рекомендовано проведение генетического тестирования родителей пробанда.

В связи с выраженными ортопедическими нарушениями ребенок консультирован травматологом-ортопедом, выявлена разгибательная контрактура голеностопных суставов, нарушение двигательной активности. Рекомендовано оперативное лечение: ахиллопластика. Спустя 1,5 года в ГАУЗ СО «ОДКБ»: проведена открытая двусторонняя ахиллопластика с применением местной анестезии (пропофол) без осложнений.

В настоящее время ребенок продолжает наблюдаться в КДЦ ОЗМР, ГАУЗ СО ОДКБ. У пациента спустя 2 года после эпизода злокачественной гипертермии сохраняется нарушение походки: опора «на носки», выраженные контрактуры голеностопного сустава, повышенный мышечный тонус нижних конечностей, нарушение поведения по аутистическому типу, дизартрия, неусидчивость. Отмечаются когнитивные нарушения. В неврологическом статусе: со стороны черепных нервов - дизартрия, гиперсаливация, дисфония. Мышечный тонус умеренно снижен в плечевом поясе, повышен по пирамидному типу в нижних конечностях. Гипертрофий мышц нет. Сухожильные рефлексы в верхних конечностях живые, симметричные, в нижних конечностях высокие, симметричные, с расширением рефлексогенных зон. Патологические рефлексы отсутствуют. Мышечная сила до 4-5 баллов в руках, 4 балла в нижних конечностях. Ходьба на «выпрямленных» в коленных суставах ногах, на полную стопу. Эквинусная деформация стоп. Сгибательная контрактура голеностопного сустава.

ОБСУЖДЕНИЕ

Примерно половина случаев ЗГ ассоциированы с мутацией гена рианодиновых рецепторов 1-го типа (RyR-1). RyR-1 находится в саркоплазматическом ретикулуме скелетных мышц. В норме, активированные RyR-1 способствуют высвобождению кальция из саркоплазматического ретикулума в саркоплазму, индуцируя мышечное сокращение. Если у человека присутствует мутация гена RyR-1, некоторые триггерные вещества могут патологически стимулировать рецепторы. Рецепторы, в свою очередь, подвергаются неконтролируемому открытию и приводят к массивному высвобождению кальция из саркоплазматического ретикулума [4]. Чрезмерное сокращение мышечных клеток приводит к усилению метаболизма. Когда доставляемый в клетку уровень кислорода перестает покрывать потребность используемого кислорода, клетки переходят на анаэробный метаболизм и мышечная ткань подвергается разрушению → гиперкальциемия, гиперкалиемия, миоглобинурия. Дантролен - лекарственный препарат 1-ой линии, который взаимодействует с RyR-1 и блокирует выход кальция из СР. В России дантролен был впервые зарегистрирован 2 марта 2022 года [5].

ВЫВОДЫ

1. Злокачественная гипертермия может быть у вполне «здоровых» людей, встретиться с этим состоянием можно только во время оперативных вмешательств под общей анестезией, так как генетический скрининг заранее на это заболевание не проводится.

2. Сотрудники практического здравоохранения должны быть осведомлены о ранней клинике злокачественной гипертермии и уметь действовать своевременно. Подготовка анестезиологических рабочих мест должна включать в ближайшем будущем наличие единственного патогенетического препарата – «дантролена» - повсеместно.

3. Пациенты, с генетически подтвержденным диагнозом, должны доступно быть осведомлены об абсолютных противопоказаниях на известные анестетики, которые вызывают злокачественную гипертемию. Необходима комплексная ДНК-диагностика семьи пациента для оценки генетического риска.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, et al. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg* 2010; 110:498.
2. Malignant hyperthermia. Genetics Home Reference. Jan 27, 2017.
3. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K (April 2007). "Malignant hyperthermia". *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2: 21.
4. Murray MJ, Harrison BA, Mueller JT, Rose SH, Wass CT, Wedel DJ. *Faust's Anesthesiology Review*. Elsevier Health Sciences; 2014.
5. Malignant hyperthermia. AMBOSS: medical knowledge platform for doctors and students.

Сведения об авторах

Е.С. Быкова* – ординатор

О.В. Овсова – кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

E.S. Bykova - Postgraduate

O.V. Ovsova - Candidate of Science (Medicine), Associate Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

vikabykova@yandex.ru

УДК 616-009.7

ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СНА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГОЛОВНЫМИ БОЛЯМИ

Евгений Александрович Тверитин¹, Яна Алексеевна Князева¹, Елена Алексеевна Сизикова¹, Дарья Андреевна Коновалова¹, Дмитрий Владимирович Хамзин¹, Елена Андреевна Дериглазова¹, Мария Львовна Чигарева¹, Екатерина Валентиновна Салтанова¹, Анастасия Евгеньевна Рязанова¹, Анастасия Андреевна Смирнова¹, Денис Викторович Гилев², Елена Разумовна Лебедева^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

²ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

³Международный центр лечения головных болей «Европа-Азия» Екатеринбург, Россия