

electrogenesis // Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2008. – № 2. – P. 68-72.

24. Yavorskaya M.V., Kravtsov Yu.A., Kildiyarova R.R. Criteria for diagnostics of connective tissue dysplasia and retardation of sexual development in children and adolescents // Ural Medical Journal. – 2017. – № 8. – P. 111-117.

25. Zemtsovsky E.V., Gorbunova V.N. Once more about hereditary connective tissue disorders and legality of the diagnosis «Connective tissue dysplasia syndrome» // New St. Petersburg Medical Bulletin. – 2013. – № 4. – P. 42-50.

26. Zemtsovsky E.V., Maleev E.G., et al. Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnosis and treatment // Russian Recommendations (1<sup>st</sup> revision). RJC. – № 1. – 2013. – Suppl. 1. – 32 p.

27. Zheltukhova E.V. Clinical and electrophysiological characteristics of symptomatic and latent heart rhythm and conduction disturbances in mitral valve prolapse: Abstract of a thesis ... of a Candidate of Medical Science. – Tomsk, 1989. – 24 p.

28. Calkins H., Kuck K.H., Cappato R., Brugada J., Camm A.J., Chen S.A., et al. (2012) 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-Up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design // Europace. – 2012. – № 14. – P. 528-606.

29. Cole W.G., Chan D., Hickey A.J. Collagen composition of normal and myxomatous human mitral heart valves // Biochem J. – 1996. – № 219 (2). – P. 451-460.

30. Cordas T.A., Rossi E.G., et al. Mitral valve prolapse and panic disorder // Arg. Bras. Cardiol. – 2001. – Vol. 56, № 2. – P. 139-142.

31. Devereux R.B. Mitral valve prolaps // J. Am. Med. Assoc. – 1994. – № 49. – 192 p.

32. ESC 2015 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of Sudden Cardiac Death // Eur. Heart J. – 2015. – № 27. – P. 2099-2140.

33. Fazekas T., Scherlag B.J., Vos M. Magnesium and heart: Antiarrhythmic therapy with magnesium // Clin. Cardiol. – 1993. – № 16. – P. 768-774.

34. Gazit Y., Nahir M., Grahame R., Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome // Am. J. Med. – 2003. – № 15. – P. 33-40.

35. Hagler M.A., et al. EIPA- $\beta$  signalling and reactive oxygen species drive fibrosis and matrix remodelling in myxomatous mitral valves // Cardiovascular Research. – 2013. – Vol. 99. – P. 175-184.

36. Ramos R., Vieira S., Ribeiro J. Role of magnesium in the management of cardiopathy // Arg. Bras. Cardiol. – 1995. – Vol. 65, № 5. – P. 431-435.

37. Stepura O.B., Ostroumova O.D., Pak L.S. Misplaced chords as a manifestation of cardiac connective tissue dysplasia syndrome // Cardiology. – 1997. – № 12. – P. 74-76.

38. Taggart P., Boyett M.R., Logantha S.J. Anger, emotion, and arrhythmias: from brain to heart // Front Physiol. – 2011.

39. The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology // Circulation. – 1991. – № 84. – P. 1831-1851.

**Координаты для связи с авторами:** Еремеев Александр Геннадьевич – канд. мед. наук, врач-кардиолог палаты интенсивной терапии ККБ № 2, тел. +7-924-202-88-67, e-mail: shuryatik.com@mail.ru.



УДК 616-089.5-031.81-06-056.7-071

Е.С. Ким<sup>1</sup>, В.С. Гороховский<sup>2</sup>, В.В. Унжаков<sup>1</sup>

## ПРОБЛЕМА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

<sup>1</sup>Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения,  
680009, ул. Краснодарская, 9, тел. 8-(4212)-27-24-92, e-mail: nauch2@ipkszh.khy;

<sup>2</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

### Резюме

В обзоре освещены вопросы современных методов диагностики предрасположенности к злокачественной гипертермии, являющейся одним из тяжелейших анестезиологических осложнений, включающих в себя галотан-кофеиновый контрактурный тест и молекулярно-генетическое исследование. Рассматриваются достоинства и

недостатки вышеперечисленных способов диагностики. Обобщены международные данные по проблеме ранней клинической диагностики фульминантных форм злокачественной гипертермии. Отдельно представлена информация, характеризующая возможности клинико-лабораторной диагностики предрасположенности к злокачественной гипертермии в России.

Обращено внимание на то, что усовершенствование существующих методов диагностики предрасположенности к злокачественной гипертермии, а также разработка достаточного количества унифицированных клинических критериев для диагностики манифестации злокачественной гипертермии будут способствовать эффективному предупреждению и лечению вышеуказанного осложнения общей анестезии.

*Ключевые слова:* злокачественная гипертермия, предрасположенность к злокачественной гипертермии, риадиноновый рецептор, галотан-кофеиновый контрактурный тест.

E.S. Kim<sup>1</sup>, V.S. Gorokhovskiy<sup>2</sup>, V.V. Unzhakov<sup>1</sup>

## THE PROBLEM OF CLINICAL-LABORATORY DIAGNOSTICS OF MALIGNANT HYPERTHERMIA

<sup>1</sup>Postgraduate Institute for Public Health Workers;  
<sup>2</sup>Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

### Summary

The review highlights the issues of modern methods of diagnostics of susceptibility to malignant hyperthermia, that is one of the most serious anesthetic complications, including the halothane-caffeine contraction test and molecular genetic study. The authors discuss the advantages and disadvantages of the above mentioned methods of diagnostics. Compiled international data on the problem of early clinical diagnostics of fulminate forms of malignant hyperthermia were analyzed. Separately the authors provided information characterizing the possibilities of clinical laboratory diagnostics of predisposition to malignant hyperthermia in Russia.

Attention is drawn to the fact that the improvement of existing methods of diagnostics of susceptibility to malignant hyperthermia, as well as the development of a sufficient number of standardized clinical criteria for the diagnosis of the manifestations of malignant hyperthermia will contribute to the effective prevention and treatment of those complications of General anesthesia.

*Key words:* malignant hyperthermia, susceptibility to malignant hyperthermia, ryanodine receptor, the halothane-caffeine contracture test.

Одним из тяжелейших осложнений современной анестезии является злокачественная гипертермия (ЗГ), представляющая из себя наследственное потенциально фатальное аутосомно-доминантное заболевание скелетной мускулатуры, проявляющееся характерной гиперметаболической реакцией вследствие неконтролируемого повышения уровня внутриклеточного кальция в мышце [4, 7, 10, 13, 18, 33, 44]. ЗГ чаще всего возникает у восприимчивых к ней лиц во время или после проведения общей анестезии с применением жидких ингаляционных анестетиков и сукцинилхолина (триггерные агенты) [16, 17, 19, 20, 24, 31, 43, 45, 46]. Согласно зарубежным источникам эпизоды ЗГ регистрируются при проведении общей анестезии с частотой 1:50 000 [48]. В российском национальном руководстве по анестезиологии (2015 г.) сообщается о частоте ЗГ, равной 1:50 000-60 000 анестезий [1]. По другим данным, которые были опубликованы отечественными специалистами, распространенность ЗГ составляет 1 случай на 200 000 анестезий без использования сукцинилхолина и 1 случай на 60 000 анестезий с применением сукцинилхолина [11]. При этом наиболее тяжелая фульминантная форма ЗГ, характеризующаяся высокой вероятностью неблагоприятного исхода, встречается в 1 случае на 25 000 анестезий [9, 24]. Летальность при фульминантной форме ЗГ без проведения специфической терапии достигает, по разным оценкам, от 65 до 80 % и выше [1, 2, 6, 7, 9]. Abortивные («мягкие») формы ЗГ встречаются намного чаще, чем фульминантные: а именно 1 случай на 5 000 анестезий с использованием сукцинилхолина [2]. У детей ЗГ развивается в 1 случае на 12 000-15 000 анестезий [2, 6, 14, 36, 48]. У мужчин манифестация ЗГ

происходит в 2-4 раза чаще, чем у женщин [2, 15, 38]. Интерес представляют данные, согласно которым в год на территории Соединенных Штатов Америки (США) регистрируется около 200 случаев ЗГ [2]. Учитывая, что население России примерно в 2 раза меньше, чем в США, частота ЗГ в России должна составлять около 100 случаев ежегодно. При этом без специфической терапии ЗГ ежегодное число смертей от указанного заболевания должно приближаться к 70-80 в год [2].

Есть основания полагать, что частота ЗГ в России ниже, чем за рубежом, что в значительной мере связано с относительно редким использованием галогенсодержащих анестетиков ввиду их высокой стоимости и недостатка современной наркозно-дыхательной аппаратуры. Кроме того, известна география наследственного фактора: чем дальше на восток, тем реже встречаются мутации, ответственные за ПЗГ [2]. Вместе с тем можно с уверенностью говорить о том, что расширение применения современной ингаляционной анестезии в России будет сопровождаться увеличением частоты кризов ЗГ [2].

Истинное число лиц, имеющих предрасположенность к ЗГ (ПЗГ), по-видимому, значительно выше, поскольку в ряде случаев применение триггерных агентов даже у пациентов с доказанной причинной мутацией не всегда провоцирует развитие ЗГ и, с другой стороны, не каждый пациент с ПЗГ подвергается общей анестезии [5, 11, 26].

Современная диагностика ПЗГ включает в себя галотан-кофеиновый контрактурный тест (ГККТ) *in vitro* и метод генетического исследования [4, 5, 10, 11, 29, 37].

Несмотря на расширяющиеся возможности генетического анализа, «золотым стандартом» диагности-

ки ПЗГ остается галотан-кофеиновый контрактурный тест, ввиду очевидности своих достоинств: высокой чувствительности и специфичности, а также однозначности отрицательного результата [5,11,29,32]. ГККТ является лабораторной моделью реакции скелетных мышц на воздействие препаратов-триггеров ЗГ, основанной на использовании биопсийного материала [5]. Галотан-кофеиновый контрактурный тест в Европе обычно именуется как «In vitro contracture test – IVCT», а в США — «Caffeine-halothane contracture test – СНСТ» [5]. В целом корреляция результатов вышеуказанных вариантов ГККТ достаточно хорошая, поскольку обе методики имеют высокую чувствительность (достоверно положительные результаты: 99 % – для IVCT; 92-97 % – для СНСТ) и специфичность (достоверно негативные результаты: 93,6 % – для IVCT; 53-78 % – для СНСТ) [11].

В классическом варианте ГККТ используют кофеин и галотан. Вместе с тем описаны методики с применением рианодина и 9,21-дегидрорианодина, 4-хлор-метакрезола и севофлурана [5, 12, 35, 49, 50].

В экспериментах на свиньях были предложены протоколы контрактурных тестов с теofilлином и 4-хлор-3-этилфенолом. К сожалению, методика с 4-хлор-3-этилфенолом была не информативна в эксперименте на образцах мышечной ткани человека [21, 23]. Имеются основания полагать, что 4-хлор-метакрезол может позволить поставить окончательный диагноз пациентам, у которых результат ГККТ был качественно или количественно неопределенным. В то же время есть данные о том, что применение дополнительных препаратов для ГККТ не повышает ни чувствительности, ни специфичности метода [5, 21, 22, 23]. В свое время предпринимались попытки модифицировать протокол ГККТ путем замены галотана на более распространенные современные ингаляционные анестетики: а именно энфлуран, севофлуран, изофлуран и десфлуран. Однако именно галотан пока продолжает оставаться самым сильным провокатором ЗГ в эксперименте [5, 35].

Дополнительным важным преимуществом ГККТ является возможность выполнения гистологического исследования мышцы, что позволяет с высокой вероятностью выявить ПЗГ при условии достоверности результатов мышечной биопсии. Главными недостатками ГККТ признаны необходимость выполнения мышечной биопсии в стационарных условиях и наличие ложноположительных результатов у лиц с ПЗГ в 5 % случаев [5]. По данным на 2012 г. в мире метод ГККТ проводился в 40 специализированных центрах, из которых 15 находятся в США [9].

Другим контрактурным тестом для диагностики ЗГ является методика кальцийиндуцированного кальциевого выброса, которая была предложена и используется только в Японии и на сегодня не имеет международных стандартов применения [11].

Необходимо отметить, что, несмотря на редкость ошибочных результатов при проведении галотан-кофеинового контрактурного теста, указанный диагностический метод продолжает нуждаться в улучшении качества конечных данных [11].

Достоинствами генетического метода выявления лиц с ПЗГ являются высокая специфичность и малая инвазивность [5, 11, 40]. К сегодняшнему дню международными исследователями описано более 30 различных мутаций в генах, ассоциированных с ПЗГ у человека [11]. Однако молекулярно-генетическое исследование в настоящее время не может считаться скрининговым методом для выявления лиц с ПЗГ, поскольку даже среди пациентов с положительным галотан-кофеиновым контрактурным тестом чувствительность молекулярно-генетического метода составляет 30-40 %. Отрицательные результаты ДНК-типирования не исключают риска развития ЗГ ввиду высокого полиморфизма соответствующих генов, мутации в которых могут обусловить развитие ЗГ [11]. Генетический анализ не заменяет ГККТ, а дополняет его, что нужно помнить при обследовании членов семей больных с ЗГ [5]. В то же время, генетическое тестирование имеет важное значение для прогнозирования состояния здоровья пациента и его ближайших родственников [5, 11, 40].

Таким образом, главный недостаток молекулярно-генетического способа диагностики ПЗГ – невысокая чувствительность. Отрицательные результаты указанного диагностического метода не могут трактоваться как отсутствие предрасположенности к ЗГ ввиду возможности наличия мутации, ранее не доказанной как причинной в отношении ПЗГ. При выявлении ранее неизвестной мутации требуется либо подтверждение ее этиологической причастности к ЗГ с помощью дополнительных сложных и дорогостоящих исследований, либо проведение ГККТ [11].

В начале XXI века были предложены новые методы диагностики ЗГ, в частности тест с применением эноксимона – ингибитора фосфодиэстеразы III, который пока широкого применения не нашел [11].

К сожалению, в России проблема диагностики ПЗГ в настоящее время остается нерешенной, что обусловлено, прежде всего, существованием всего лишь единственного консультативного центра по проблеме ЗГ (г. Санкт-Петербург), где есть возможность проведения генетического исследования [5]. Благодаря гранту Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA) в 2013 г. был подготовлен отечественный специалист по проведению ГККТ, что позволило начать создание в Санкт-Петербурге лаборатории для проведения ГККТ [8].

Обсуждая проблему ранней диагностики ЗГ, необходимо отметить отсутствие патогномичного клинического признака у данного заболевания [2, 11, 27, 34]. Даже при классическом (фульминантном) варианте развития 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 синдрома и др.) [9, 11]. Изменчивость в порядке и сроках появления тех или иных симптомов ЗГ делает клиническую диагностику достаточно сложной [2, 11, 25, 34, 41, 42, 48]. Видимо, поэтому многие случаи ЗГ просто не диагностируются [2]. Трудности в постановке клинического диагноза ЗГ обусловлены еще и тем,

что клиническая картина этого осложнения общей анестезии состоит из комплекса симптомов [11, 28, 36, 40]. Тем не менее, в 1994 г. международными экспертами по исследованию ЗГ были опубликованы клинические критерии, используемые по сей день:

- 1) респираторный ацидоз – повышение  $\text{CO}_2$  в конце выдоха  $>55$  мм рт. ст.,  $\text{PaCO}_2 >60$  мм рт. ст.;
- 2) нарушение сердечного ритма – необъяснимая синусовая тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков;
- 3) метаболический ацидоз – дефицит оснований более  $8 >$  ммоль/л,  $\text{pH} < 7,25$ ;
- 4) мышечная ригидность – генерализованная ригидность, выраженная ригидность жевательных мышц;
- 5) рабдомиолиз – повышение концентрации креатинфосфокиназы в сыворотке крови  $>20\,000$  Ед/л;
- 6) моча цвета кока-колы, миоглобин в моче или сыворотке, повышение уровня ионов калия в плазме крови  $>6$  ммоль/л.
- 7) быстрое повышение температуры тела  $>38,8$  °С;
- 8) снижение выраженности симптоматики злокачественной гипертермии после введения дантролена;
- 9) повышение уровня КФК в сыворотке крови в ранний послеоперационный период;
- 10) семейный анамнез – аутосомно-доминантный тип наследования [2, 11, 30].

По мнению отечественных специалистов в клинической картине ЗГ целесообразно выделить ранние симптомы, появляющиеся уже во время анестезии: тахикардия, тахипноэ, аритмия, мышечная ригидность, гиперкапния и поздние симптомы, появляющиеся в тот же день и подтверждающие развитие заболевания: повышение температуры, изменение цвета кожи, миоглобинурия, гиперкалиемия, повышение креатинфосфокиназы, смешанный ацидоз [3].

Сложность представляет дифференциальный диагноз ЗГ, который следует проводить с такими заболеваниями или состояниями, как: перегрев тела пациента из-за внешних причин; сопутствующая патология (инфекция, тиреотоксикоз, феохромоцитомы, несовер-

шенный остеогенез, трансфузионные осложнения); патология центральной нервной системы, в частности поражения гипоталамуса; реакции на введение психотропных препаратов (злокачественный нейролептический синдром, серотониновый синдром, антихолинергический синдром), применение ингибиторов моноаминоксидазы, амфетамина, кокаина, трициклических антидепрессантов, атропина, гликопирролата, дроперидола, метоклопрамида, кетамина; синдром отмены леводопы; погрешности аппаратуры или ее неправильное использование [9, 39, 47].

Важно отметить, что исследования, направленные на конкретизацию клинической симптоматики ЗГ продолжают, а диагностика данного заболевания, несмотря на ясное понимание механизма развития ЗГ, нуждается в достаточном количестве унифицированных клинических критериев [3, 11].

Таким образом, в мировой клинической практике современными методами подтверждения фенотипа ЗГ являются американский и европейский контрактурные тесты на сокращение мышечного волокна, которые, к сожалению, не получили широкого внедрения в нашей стране. Однако контрактурные диагностические тесты не подходят для решения вопросов популяционного скрининга на ЗГ, поскольку ГККТ является агрессивной и тяжелой процедурой для пациента. Применение в клинической практике другого возможного пути диагностики предрасположенности к ЗГ, а именно молекулярно-генетического исследования, ограничено высокой стоимостью ввиду большой протяженности исследуемых генов и их значительной вариабельностью. В то же время недостаточное количество унифицированных клинических критериев для диагностики манифестации ЗГ вынуждает в настоящее время пользоваться диагностическими критериями, разработанными международными экспертами по исследованию ЗГ еще в 1994 г. Решение вышеперечисленных проблем, связанных с диагностикой ЗГ, безусловно, будет способствовать эффективному предупреждению и лечению указанного осложнения общей анестезии.

#### Литература

1. Анестезиология: национальное руководство. Краткое издание / Под ред. А.А. Бунятына, В.М. Мизикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 656 с.
2. Волков В.П. Злокачественная гипертермия // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 47-54.
3. Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Белкин А.А., Бутров А.В., Кондратьев А.Н. и др. Периоперационное ведение пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (проект клинических рекомендаций ФАР России) // Региональная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 58-75.
4. Казанцева А.А., Котелевская Е.А., Лебединский К.М. Генетика предрасположенности к злокачественной гипертермии у пациентов российской популяции: пилотное исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 3-7.
5. Казанцева А.А., Лебединский К.М. Современные методы диагностики предрасположенности к злокачественной гипертермии // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 4. – С. 64-68.
6. Карамян Р.А. Злокачественная гипертермия // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 157-161.
7. Колесникова Е.Ю., Журавлева Е.О., Асцкая И.Л., Затолчина К.Э. Выявление и оценка случаев злокачественной гипертермии в условиях анестезиологического пособия: анализ базы данных спонтанных сообщений // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2015. – № 3. – С. 5-12.
8. Лебединский К.М., Казанцева А.А. Комитет по проблеме злокачественной гипертермии Федерации анестезиологов и реаниматологов: что сделано за два года? // XIV съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов: тезисы докладов (Казань, 20-22 сентября 2014 г.). – Казань, 2014. – С. 193.
9. Леменева Н.В. Злокачественная гипертермия у ребенка (клиническое наблюдение) // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 3. – С. 75-78.

10. Шнайдер Н.А. Злокачественная гипертермия – генетика, диагностика, профилактика // *Острые и неотложные состояния в практике врача.* – 2007. – № 4. – С. 32-36.
11. Шнайдер Н.А., Шнайдер В.А. Злокачественная гипертермия (синдром Икара): новый взгляд на старую проблему // *Нервно-мышечные болезни.* – 2014. – № 1. – С. 21-29.
12. Ben-Abraham R., Krivosic-Horber R.M., Haudcoeur G., Perel A., Adnet P.J. Effect of chlorocresol vs caffeine on muscle contracture in malignant hyperthermia susceptible patients // *Harefuah.* – 1997. – № 132 (12). – P. 839-841.
13. Bickmore E.G., Aziz E., Nathanson M. The use of activated charcoal filters in anaesthetic circuits in suspected malignant hyperthermia // *Anaesthesia.* – 2017. – № 72 (11). – P. 1423-1424.
14. Brislin R.P., Theroux M.C. Core myopathies and malignant hyperthermia susceptibility: a review // *Paediatr Anaesth.* – 2013. – № 23 (9). – P. 834-841.
15. Butala B., Brandom B. Muscular body build and male sex are independently associated with malignant hyperthermia susceptibility // *Can J Anaesth.* – 2017. – № 64 (4). – P. 396-401.
16. Capacchione J.F., Muldoon Sh.M. The relationship between exertional heat illness, exertional rhabdomyolysis, and malignant hyperthermia // *Anesth. Analg.* – 2009. – № 10. – P. 30.
17. Carpenter D., Robinson R.L., Quinnell R.J., Ringrose C., Hogg M., et al. Genetic variation in RYR1 and malignant hyperthermia phenotypes // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – № 103. – P. 538-548.
18. Chan T.Y., Bulger T.F., Stowell K.M., Gillies R.L., Langton E.E., Street N.E., Pollock N.A. Evidence of malignant hyperthermia in patients administered triggering agents before malignant hyperthermia susceptibility identified: missed opportunities prior to diagnosis // *Anaesth. Intensive Care.* – 2017. – № 45 (6). – P. 707-713.
19. Dong-Chan K. Malignant hyperthermia // *Korean J. Anesthesiol.* – 2012. – № 63 (5). – P. 391-401.
20. Dowling J.J., Lillis S., Amburgey K., Zhou H., Al-Sarraj S., et al. King-Denborough syndrome with and without mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene // *Neuromuscular Disorders.* – 2011. – № 21 (6). – P. 420-427.
21. Gerbershagen M.U., Fiege M., Weisshorn R., Kolodzie K., Schulte am Esch J., Wappler F. Cumulative and bolus in vitro contracture testing with 4-chloro-3-ethylphenol in malignant hyperthermia positive and negative human skeletal muscles // *Anesth. Analg.* – 2005. – № 101 (3). – P. 710-714.
22. Gerbershagen M.U., Fiege M., Weisshorn R., Kolodzie K., Wappler F. Theophyllin induziert Kontraktionen an Skelettmuskelpräparaten des Schweines mit Disposition zu Maligner Hyperthermie // *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* – 2004. – № 39 (3). – P. 147-152.
23. Gerbershagen M.U., Wappler F., Fiege M., Weisshorn R., Kolodzie K., Schulte am Esch J. Ist eine präsymptomatische Maligne Hyperthermie in-vitro Diagnostik mit 4-Chlor-3-Ethylphenol möglich? Eine Studie an Skelettmuskelpräparaten des Schweins // *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* – 2004. – № 39 (2). – P. 81-86.
24. Girard T., Suhner M., Levano S., Singer M., Zollinger A., et al. A Fulminant Malignant Hyperthermia Episode in a Patient with Ryanodine Receptor Gene Mutation p.Tyr522Ser // *Anesth. Analg.* – 2008. – № 107. – P. 1953-1955.
25. Glahn K.P., Ellis F.R., Halsall P.J., Müller C.R., Snoeck M.M.J., et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – № 105 (4). – P. 417-420.
26. Gurnaney H., Brown A., Litman R.S. Malignant hyperthermia and muscular dystrophies // *Anesth. Analg.* – 2009. – № 109 (4). – P. 1043-1048.
27. Hopkins P.M. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis // *Br. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 118-128.
28. Hopkins P.M., Rüffert H., Snoeck M.M., Girard T., Glahn K.P., Ellis F.R., Müller C.R., Urwyler A. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility // *Br. J. Anaesth.* – 2015. – № 115 (4). – P. 531-539.
29. Hoppe K., Schleip R., Lehmann-Horn F., Jäger H., Klingler W. Contractile elements in muscular fascial tissue – implications for in-vitro contracture testing for malignant hyperthermia // *Anaesthesia.* – 2014. – № 69 (9). – P. 1002-1008.
30. Larach M.G., Localio A.R., Allen G.C., Denborough M.A., Ellis F.R., Gronert G.A., Kaplan R.F., Muldoon S.M., Nelson T.E., Ording H., et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility // *Anesthesiology.* – 1994. – № 80 (4). – P. 771-779.
31. Larach M.G., Brandom B.W., Allen G.C., Gronert G.A., Lehman E.B. Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007–2012: a report from the North American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States // *Anesth Analg.* – 2014. – № 119 (6). – P. 1359-1366.
32. Lee M.A., McGlinch E.B., McGlinch M.C., Capacchione J.F. Malignant Hyperthermia Susceptibility and Fitness for Duty // *Mil Med.* – 2017. – № 182 (3). – P. 1854-1857.
33. Li W., Zhang L., Liang Y., Tong F., Zhou Y. Sudden death due to malignant hyperthermia with a mutation of RYR1: autopsy, morphology and genetic analysis // *Forensic Sci Med. Pathol.* – 2017. – № 13 (4). – P. 444-449.
34. Mathur P.R., Rundla M., Jain N., Mathur V. Malignant hyperthermia in a 6-month-old infant // *Saudi J Anaesth.* – 2016. – № 10 (3). – P. 353-355.
35. Metterlein T., Hartung E., Schuster F., Roewer N., Anetseder M. Sevoflurane as a potential replacement for halothane in diagnostic testing for malignant hyperthermia susceptibility: results of a preliminary study // *Minerva Anesthesiol.* – 2011. – № 77 (8). – P. 768-773.
36. Pan T., Ji W., Nie M., Li Y. Clinical treatment of malignant hyperthermia in three cases // *Exp Ther Med.* – 2016. – № 12 (5). – P. 2881-2884.
37. Parker R., Schiemann A.H., Langton E., Bulger T., Pollock N., Bjorksten A., Gillies R., Hutchinson D., Roxburgh R., Stowell K.M. Functional Charac-

terization of C-terminal Ryanodine Receptor 1 Variants Associated with Central Core Disease or Malignant Hyperthermia // *J. Neuromuscul Dis.* – 2017. – № 4 (2). – P. 147-158.

38. Potts L.E., Longwell J.J., Bedocs P., Sambuughin N., Bina S., Cooper P.B., Carroll C.G., O'Connor F., Deuster P., Muldoon S.M., Hamilton S., Capacchione J.F. Improving awareness of nonanesthesia-related malignant hyperthermia presentations: a tale of two brothers // *A. Case Rep.* – 2014. – № 3 (2). – P. 23-26.

39. Ramani N.S., Stoppacher R., Morani A.C., Catanese C. Undiagnosed Pheochromocytoma Simulating Malignant Hyperthermia // *Am. J. Forensic Med. Pathol.* – 2017. – № 38 (3). – P. 262-265.

40. Riazi S., Larach M.G., Hu C., Wijesundera D., Massey C., Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands // *Anesth. Analg.* – 2014. – № 118 (2). – P. 381-387.

41. Rosenberg H., Davis M., James D., Pollock N., Stowell K. Malignant hyperthermia // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2007. – № 2 (21). – P. 1750-1772.

42. Rosero E.B., Adesanya A.O., Timaran C.H., Joshi G.P. Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. // *Anesthesiology.* – 2009. – № 110 (1). – P. 89-94.

43. Stowell K.M. DNA testing for malignant hyperthermia: the reality and the dream // *Anesth Analg.* – 2014. – № 118(2). – P. 397-406.

44. Thompson S.J., Riazi S., Kraeva N., Noseworthy M.D., Rayner T.E., Schneiderman J.E., Cifra B., Wells G.D. Skeletal Muscle Metabolic Dysfunction in Patients With Malignant Hyperthermia Susceptibility // *Anesth. Analg.* – 2017. – № 125 (2). – P. 434-441.

45. Timmins M.A., Rosenberg H., Larach M.G., Sterling C., Kraeva N., Riazi S. Malignant hyperthermia testing in probands without adverse anesthetic reaction // *Anesthesiology.* – 2015. – № 123(3). – P. 548-556.

46. Urwyler A., Deufel T., McCarthy T., West S. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia // *Br. J. Anaesth.* – 2001. – № 86 (2). – P. 283-287.

47. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: Recognition, prevention, and management // *Asian J. Psychiatr.* – 2017. – № 29. – P. 106-109.

48. Wappler F. Malignant hyperthermia // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2001. – № 18 (10). – P. 632-652.

49. Wappler F., Roewer N., Lenzen C., Köochling A., Scholz J., Stein-fath M., et al. High-purity ryanodine and 9,21-dehydroryanodine for in vitro diagnosis of malignant hyperthermia in man // *Br. J. Anaesth.* – 1994. – № 72 (2). – P. 240-242.

50. Weissshorn R., Wappler F., Fiege M., Gerbershagen M.U., Kolodzie K., Alberts P., et al. Ryanodine contracture threshold times for diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility: an experimental approach from a single laboratory // *J. Clin. Anesth.* – 2004. – № 16 (5). – P. 353-357.

#### Literature

1. Anesthesiology: National manual. Brief edition / Ed. by A.A. Bunatyan, V.M. Mizikova. – M.: GEOTAR-Media, 2017. – 656 p.

2. Volkov V. P. Malignant hyperthermia // *Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* – 2012. – Vol. 9, № 4. – P. 47-54.

3. Zabolotskikh I.B., Lebedinsky K.M., Belkin A.A., Butrov A.V., Kondratyev A.N. et al. Perioperative management of patients with neuromuscular disease (Clinical recommendations draft of FAR of Russia) // *Regional Anesthesia and Acute Pain Therapy.* – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 58-75.

4. Kazantseva A.A., Kotelevskaya E.A., Lebedinsky K.M. Genetics of susceptibility to malignant hyperthermia in patients of the Russian population: a pilot study // *Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* – 2014. – Vol. 11, № 4. – P. 3-7.

5. Kazantsev A.A., Lebedinsky K.M. Modern methods of diagnosis of susceptibility to malignant hyperthermia // *Anesthesiology and Reanimatology.* – 2014. – № 4. – P. 64-68.

6. Karamyan R.A. Malignant hyperthermia // *Health and Education in the XXI century.* – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 157-161.

7. Kolesnikova E.Yu., Zhuravleva E.O., Asetskaia I.L., Zatolchina K.E. Identification and assessment of cases of malignant hyperthermia under conditions of anesthesia: an analysis of databases of spontaneous reports // *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* – 2015. – № 3. – P. 5-12.

8. Lebedinsky K.M., Kazantseva A.A. Committee on the problem of malignant hyperthermia of the Fed-

eration of anaesthesiologists and reanimatologists: what has been done for two years? // *XIV Congress of Federation of anaesthesiologists and reanimatologists: abstract book (Kazan, September 20-22, 2014).* – Kazan, 2014. – P. 193.

9. Lemeneva N.V. Malignant hyperthermia in a child (clinical case) // *Anesthesiology and Reanimatology.* – 2012. – № 3. – P. 75-78.

10. Schneider N.A. Malignant hyperthermia — genetics, diagnosis, prevention // *Acute and Urgent Conditions in Medical Practice.* – 2007. – № 4. – P. 32-36.

11. Schneider N.A., Schneider V.A. Malignant hyperthermia syndrome (Icarus): a new view of an old problem // *Journal of Neuromuscular Diseases.* – 2014. – № 1. – P. 21-29.

12. Ben-Abraham R., Krivosic-Horber R.M., Haudcoeur G., Perel A., Adnet P.J. Effect of chlorocresol vs caffeine on muscle contracture in malignant hyperthermia susceptible patients // *Harefuah.* – 1997. – № 132 (12). – P. 839-841.

13. Bickmore E.G., Aziz E., Nathanson M. The use of activated charcoal filters in anaesthetic circuits in suspected malignant hyperthermia // *Anaesthesia.* – 2017. – № 72 (11). – P. 1423-1424.

14. Brislin R.P., Theroux M.C. Core myopathies and malignant hyperthermia susceptibility: a review // *Paediatr Anaesth.* – 2013. – № 23 (9). – P. 834-841.

15. Butala B., Brandom B. Muscular body build and male sex are independently associated with malignant hyperthermia susceptibility // *Can J Anaesth.* – 2017. – № 64 (4). – P. 396-401.

16. Capacchione J.F., Muldoon Sh.M. The relationship between exertional heat illness, exertional rhabdomyolysis, and malignant hyperthermia // *Anesth. Analg.* – 2009. – № 10. – P. 30.
17. Carpenter D., Robinson R.L., Quinell R.J., Ringrose C., Hogg M., et al. Genetic variation in RYR1 and malignant hyperthermia phenotypes // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – № 103. – P. 538-548.
18. Chan T.Y., Bulger T.F., Stowell K.M., Gillies R.L., Langton E.E., Street N.E., Pollock N.A. Evidence of malignant hyperthermia in patients administered triggering agents before malignant hyperthermia susceptibility identified: missed opportunities prior to diagnosis // *Anaesth. Intensive Care.* – 2017. – № 45 (6). – P. 707-713.
19. Dong-Chan K. Malignant hyperthermia // *Korean. J. Anesthesiol.* – 2012. – № 63 (5). – P. 391-401.
20. Dowling J.J., Lillis S., Amburgey K., Zhou H., Al-Sarraj S., et al. King-Denborough syndrome with and without mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene // *Neuromuscular Disorders.* – 2011. – № 21 (6). – P. 420-427.
21. Gerbershagen M.U., Fiege M., Weissshorn R., Kolodzie K., Schulte am Esch J., Wappler F. Cumulative and bolus in vitro contracture testing with 4-chloro-3-ethylphenol in malignant hyperthermia positive and negative human skeletal muscles // *Anesth. Analg.* – 2005. – № 101 (3). – P. 710-714.
22. Gerbershagen M.U., Fiege M., Weissshorn R., Kolodzie K., Wappler F. Theophyllin induziert Kontraktionen an Skelettmuskelpräparaten des Schweines mit Disposition zu Maligner Hyperthermie // *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* – 2004. – № 39 (3). – P. 147-152.
23. Gerbershagen M.U., Wappler F., Fiege M., Weissshorn R., Kolodzie K., Schulte am Esch J. Ist eine präsymptomatische Maligne Hyperthermie in-vitro Diagnostik mit 4-Chlor-3-Ethylphenol möglich? Eine Studie an Skelettmuskelpräparaten des Schweins // *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* – 2004. – № 39 (2). – P. 81-86.
24. Girard T., Suhner M., Levano S., Singer M., Zollinger A., et al. A Fulminant Malignant Hyperthermia Episode in a Patient with Ryanodine Receptor Gene Mutation p.Tyr522Ser // *Anesth. Analg.* – 2008. – № 107. – P. 1953-1955.
25. Glahn K.P., Ellis F.R., Halsall P.J., Müller C.R., Snoeck M.M.J., et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – № 105 (4). – P. 417-420.
26. Gurnaney H., Brown A., Litman R.S. Malignant hyperthermia and muscular dystrophies // *Anesth. Analg.* – 2009. – № 109 (4). – P. 1043-1048.
27. Hopkins P.M. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis // *Br. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 118-128.
28. Hopkins P.M., Ruffert H., Snoeck M.M., Girard T., Glahn K.P., Ellis F.R., Müller C.R., Urwyler A. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility // *Br. J. Anaesth.* – 2015. – № 115 (4). – P. 531-539.
29. Hoppe K., Schleip R., Lehmann-Horn F., Jäger H., Klingler W. Contractile elements in muscular fascial tissue - implications for in-vitro contracture testing for malignant hyperthermia // *Anaesthesia.* – 2014. – № 69 (9). – P. 1002-1008.
30. Larach M.G., Localio A.R., Allen G.C., Denborough M.A., Ellis F.R., Gronert G.A., Kaplan R.F., Muldoon S.M., Nelson T.E., Ording H., et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility // *Anesthesiology.* – 1994. – № 80 (4). – P. 771-779.
31. Larach M.G., Brandom B.W., Allen G.C., Gronert G.A., Lehman E.B. Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007–2012: a report from the North American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States // *Anesth Analg.* – 2014. – № 119 (6). – P. 1359-1366.
32. Lee M.A., McGlinch E.B., McGlinch M.C., Capacchione J.F. Malignant Hyperthermia Susceptibility and Fitness for Duty // *Mil Med.* – 2017. – № 182 (3). – P. 1854-1857.
33. Li W., Zhang L., Liang Y., Tong F., Zhou Y. Sudden death due to malignant hyperthermia with a mutation of RYR1: autopsy, morphology and genetic analysis // *Forensic Sci Med. Pathol.* – 2017. – № 13 (4). – P. 444-449.
34. Mathur P.R., Rundla M., Jain N., Mathur V. Malignant hyperthermia in a 6-month-old infant // *Saudi J Anaesth.* – 2016. – № 10 (3). – P. 353-355.
35. Metterlein T., Hartung E., Schuster F., Roewer N., Anetseder M. Sevoflurane as a potential replacement for halothane in diagnostic testing for malignant hyperthermia susceptibility: results of a preliminary study // *Minerva Anesthesiol.* – 2011. – № 77 (8). – P. 768-773.
36. Pan T., Ji W., Nie M., Li Y. Clinical treatment of malignant hyperthermia in three cases // *Exp Ther Med.* – 2016. – № 12 (5). – P. 2881-2884.
37. Parker R., Schiemann A.H., Langton E., Bulger T., Pollock N., Bjorksten A., Gillies R., Hutchinson D., Roxburgh R., Stowell K.M. Functional Characterization of C-terminal Ryanodine Receptor 1 Variants Associated with Central Core Disease or Malignant Hyperthermia // *J. Neuromuscul Dis.* – 2017. – № 4 (2). – P. 147-158.
38. Potts L.E., Longwell J.J., Bedocs P., Sambuughin N., Bina S., Cooper P.B., Carroll C.G., O'Connor F., Deuster P., Muldoon S.M., Hamilton S., Capacchione J.F. Improving awareness of nonanesthesia-related malignant hyperthermia presentations: a tale of two brothers // *A. Case Rep.* – 2014. – № 3 (2). – P. 23-26.
39. Ramani N.S., Stoppacher R., Morani A.C., Catanesse C. Undiagnosed Pheochromocytoma Simulating Malignant Hyperthermia // *Am. J. Forensic Med. Pathol.* – 2017. – № 38 (3). – P. 262-265.
40. Riazi S., Larach M.G., Hu C., Wijeyesundera D., Massey C., Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands // *Anesth. Analg.* – 2014. – № 118 (2). – P. 381-387.
41. Rosenberg H., Davis M., James D., Pollock N., Stowell K. Malignant hyperthermia // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2007. – № 2 (21). – P. 1750-1772.

42. Rosero E.B., Adesanya A.O., Timaran C.H., Joshi G.P. Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. // *Anesthesiology*. – 2009. – № 110 (1). – P. 89-94.

43. Stowell KM. DNA testing for malignant hyperthermia: the reality and the dream // *Anesth Analg*. – 2014. – № 118(2). – P. 397-406.

44. Thompson S.J., Riazi S., Kraeva N., Noseworthy M.D., Rayner T.E., Schneiderman J.E., Cifra B., Wells G.D. Skeletal Muscle Metabolic Dysfunction in Patients With Malignant Hyperthermia Susceptibility // *Anesth. Analg*. – 2017. – № 125 (2). – P. 434-441.

45. Timmins M.A., Rosenberg H., Larach M.G., Sterling C., Kraeva N., Riazi S. Malignant hyperthermia testing in probands without adverse anesthetic reaction // *Anesthesiology*. – 2015. – № 123(3). – P. 548-556.

46. Urwyler A., Deufel T., McCarthy T., West S. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to

malignant hyperthermia // *Br. J. Anaesth*. – 2001. – № 86 (2). – P. 283-287.

47. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: Recognition, prevention, and management // *Asian J. Psychiatr*. – 2017. – № 29. – P. 106-109.

48. Wappler F. Malignant hyperthermia // *Eur. J. Anaesthesiol*. – 2001. – № 18 (10). – P. 632-652.

49. Wappler F., Roewer N., Lenzen C., Köochling A., Scholz J., Stein-fath M., et al. High-purity ryanodine and 9,21-dehydroryanodine for in vitro diagnosis of malignant hyperthermia in man // *Br. J. Anaesth*. – 1994. – № 72 (2). – P. 240-242.

50. Weisshorn R., Wappler F., Fiege M., Gerbershagen M.U., Kolodzie K., Alberts P., et al. Ryanodine contracture threshold times for diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility: an experimental approach from a single laboratory // *J. Clin. Anesth*. – 2004. – № 16 (5). – P. 353-357.

**Координаты для связи с авторами:** Ким Евгений Сергеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПКСЗ, тел. +7-914-776-01-82, e-mail: evgen.kim2010@yandex.ru; Гороховский Вадим Семенович – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС ДВГМУ, тел. +7-924-101-52-46, e-mail: vadsgor@yandex.ru; Унжаков Виталий Владимирович – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПКСЗ, тел. +7-924-118-33-33.



УДК 616.127-002

А.В. Ратманова, С.В. Талапов, Е.В. Поротикова, М.А. Ситников, А.А. Ситников

## МИОКАРДИТЫ: ОБЗОР СОВРЕМЕННОЙ ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

301 Военный клинический госпиталь МО РФ, 680028, ул. Серьшева, 1а, тел. 8-(4212)-39-76-30, г. Хабаровск

### Резюме

В обзоре представлены новые данные об этиологии, диагностике, клинике, вариантах течения и прогнозе миокардитов. Острый миокардит следует заподозрить у пациентов, у которых впервые была выявлена сердечная недостаточность или аритмии. Молниеносный миокардит – это особая форма, характеризующаяся внезапным появлением сердечной недостаточности или кардиогенным шоком, обычно после гриппоподобной болезни. В этой ситуации оправдано раннее выявление пациентов с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью и их немедленный перевод в кардиохирургический центр. Лечение острого миокардита опирается на традиционную терапию сердечной недостаточностью.

*Ключевые слова:* диагностика, клиника, лечение, миокардит, этиология.

A.V. Ratmanova, S.V. Talapov, E.V. Porotikova, M.A. Sitnikov, A.A. Sitnikov

### MYOCARDITIS: A REVIEW OF CONTEMPORARY FOREIGN LITERATURE

*Military clinic hospital № 301, Khabarovsk*

### Summary

The review presents new data on etiology, diagnostics, clinical forms and prognosis of myocarditis. Acute myocarditis must be considered in patients with a recent onset of cardiac failure or arrhythmia. Sudden myocarditis is a distinct entity characterized by a sudden onset of severe congestive heart failure or cardiogenic shock, usually following a flu-like illness. In this condition, early recognition of patients rapidly progressing to refractory cardiac failure and their immediate transfer to a medical-surgical center is justified. Treatment of acute myocarditis is based on conventional heart failure therapy.

*Key word:* diagnostics, clinical manifestation, treatment, myocarditis, etiology.