

Верхневолжский медицинский журнал. 2026; 25(2): 46-49
 Upper Volga Medical Journal. 2026; 25(2): 46-49
 УДК 616-089.5-031.81-06(048.8)

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ: ПРОБЛЕМЫ, РЕШЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Галина Семеновна Джулай¹, Анна Александровна Бибикина²

¹Кафедра факультетской терапии,

²кафедра анатомии, гистологии и эмбриологии

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

Аннотация. В обзорной статье представлены современные представления о патогенезе, предрасполагающих факторах, проявлениях и лечении синдрома злокачественной гипертермии. Рассмотрены пути решения проблемы и перспективы с учетом фармакогенетики.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия, рианодинорный рецептор скелетных мышц первого типа, триггеры, антитодная терапия

Для цитирования: Джулай Г.С., Бибикина А.А. Злокачественная гипертермия: проблемы, решения, перспективы (обзор литературы). Верхневолжский медицинский журнал. 2026; 25(2): 46-49.

MALIGNANT HYPERTHERMIA: PROBLEMS, SOLUTIONS, PROSPECTS (LITERATURE REVIEW)

G. S. Dzhulay, A. A. Bibikova

Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract. This review article presents current understanding of the pathogenesis, predisposing factors, manifestations, and treatment of malignant hyperthermia syndrome. Solutions and prospects are discussed, taking into account pharmacogenetics.

Key words: malignant hyperthermia, skeletal muscle ryanodine receptor type 1, triggers, antidote therapy

For citation: Dzhulay G.S, Bibikova A.A. Malignant hyperthermia: problems, solutions, prospects (literature review). Upper Volga Medical Journal. 2026; 25(2): 46-49.

Многие врачи, обсуждая с пациентами необходимость предстоящего оперативного вмешательства, в числе естественных тревог слышали опасения осложнений общего наркоза и спешили развеять их, уверяя в безопасности ныне используемых анестезиологических пособий. Современный уровень развития хирургии предполагает рост числа способов оперативного лечения в разных клинических ситуациях, которые все чаще приходят на смену или в дополнение к консервативным терапевтическим технологиям, а, следовательно, сопровождаются ростом рисков осложнений в процессе как самого оперативного вмешательства, так и анестезиологического пособия.

Высокая технологичность современных инвазивных вмешательств не исключает риска осложнений и негативных реакций в течение всего периоперационного события. Расчет, стратификация и минимизация операционных рисков являются неотъемлемой частью планирования хирургических пособий.

Тем не менее, случаются осложнения, прогнозирование которых в настоящее время практически невозможно. Причем в ряде случаев они развиваются не только непредсказуемо, но и стремительно, что требует от медицинских работников профессиональной осведомленности, собранности и знания алгоритма лечебных действий.

К числу таких клинических ситуаций относится злокачественная гипертермия (синдром Икара), которая развивается в связи с выполнением анестезиологического пособия в сроки от нескольких минут от начала операции (молниеносное течение) до abortивных форм с отсроченным началом развития лихорадочной реакции [1, 2]. Из-за неполного учета нераспознанных, как правило, abortивных форм заболевания точная частота возникновения злокачественной гипертермии (ЗГ) неизвестна, по числу зарегистрированных случаев заболеваемость варьирует в пределах от 1:5000 до 1:1000000. При этом Н. Rosenberg et al. [3] допускают, что с учетом нераспознанной ЗГ ее частота может достигать 1:400 случаев анестезиологических пособий.

ЗГ относится к числу орфанных заболеваний человека и представляет собой аутосомно-доминантную патологию, ассоциированную с дефектом гена, локализованного на хромосоме 19q13.1. Ген кодирует рианодинорный рецептор скелетных мышц первого типа (RYR1). Этот ген содержит свыше 150 000 пар оснований, что затрудняет выявление мутаций. Число вариантов мутаций, могущих быть ассоциированными с развитием ЗГ, по данным Североамериканского регистра ЗГ, достигает 29 [4]. Аутосомно-доминантный тип наследования не исключает риск возникновения

ЗГ даже у гетерозиготных носителей [5]. Реже развитие ЗГ обусловлено мутациями генов *SACNA1S* или *STAC3* [3].

ЗГ запускается избирательно по триггерному механизму при анестезиологическом пособии с применением галогенсодержащих ингаляционных анестетиков (галотан – фторотан; изофлуран, севофлуран, десфлуран), либо деполяризующего миорелаксанта сукцинилхолина [6]. Следует отметить, что использование всех иных недеполяризующих миорелаксантов, неингаляционных анестетиков, местных анестетиков, закиси азота и ксенона не угрожает ЗГ, поскольку они не являются триггерами ее развития. В качестве казуистики описано формирование ЗГ в условиях интенсивных физических нагрузок и пребывания человека в атмосфере высокой температуры воздуха [7].

Рианодиновый рецептор первого типа расположен в саркоплазматическом ретикулуме скелетных мышц и представляет собой канал высвобождения кальция в скелетных мышцах, обеспечивающий сокращение миоцитов в ответ на нейронный сигнал. При этом происходит высвобождения кальция в клетку, что в конечном итоге приводит к связыванию актина и миозина и мышечному сокращению. Механизм обратной связи, срабатывающий при повышении концентрации внутриклеточного кальция, вызывает закрытие рианодинового рецептора, предотвращая тем самым истощение саркоплазматического ретикула.

Вследствие мутаций в гене *RYR1* развивается дефект рианодинового рецептора, который при введении в организм триггерных веществ способствует аномально продолжительному открытию канала высвобождения кальция в саркоплазму. В этих условиях летучие ингаляционные анестетики и/или сукцинилхолин формируют острый генерализованный окислительный гиперметаболизм скелетных мышц, приводящий к истощению в них запасов АТФ, повышенному потреблению кислорода, выработке большого объема углекислоты. При этом запускается каскад анаэробных реакций с исходом в лактат-ацидоз и эндогенное выделение тепла [1, 8, 9].

Повреждение мембран мышечных клеток сопровождается массивным рабдомиолизом, гиперкалиемией, гиперкальциемией, миоглобинемией, повышением уровня креатинфосфокиназы в крови. Выраженные метаболические и электролитные нарушения resultируют развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и преципитацией миоглобина в почечных канальцах, способствуя формированию полиорганной недостаточности, фатальных нарушений сердечного ритма и высокой частоте летального исхода, которая до использования специфического блокатора рианодиновых рецепторов дантролена в клинической практике достигала 80-90% [3, 8, 10].

Клинические проявления криза ЗГ характеризуются стремительно развивающейся гипертермией, нарастающим тризмом и ригидностью во всех группах мышц. В выдыхаемом воздухе быстро увеличивается содержание углекислого газа, нарастают некомпенсированный ацидоз, тахикардия и тахипноэ. При фульминантной форме криза ЗГ его проявления развиваются настолько молниеносно, что за несколько десятков минут формируются метаболические расстройства организма, несовместимые с жизнью. При

абортивном течении криза его ведущее проявление – гипертермия – может проявиться в редуцированном виде, без бурной симптоматики, и прекратиться спонтанно при проведении неспецифической посиндромной терапии. В этих случаях ЗГ остается нераспознанной и «выпадает» из статистической отчетности.

В первую очередь, на летальный исход при ЗГ оказывает влияние скорость развития метаболических расстройств, быстрота распознавания криза за счет знания данной патологии операционными бригадами и оснащенность лечебных учреждений специфическим орфанным антидотом – дантроленом.

Исходя из высокого риска летальности при развитии криза ЗГ, основополагающим вопросом является установление предрасположенности пациента к его развитию еще на этапе предоперационной подготовки. Это тем более актуально, что галогенсодержащие ингаляционные анестетики и деполяризующий миорелаксант сукцинилхолин имеют ряд несомненных преимуществ в использовании, в связи с чем выбираются при проведении анестезиологического пособия достаточно широко, а в ряде случаев выступают в качестве метода выбора [11, 12]. К развитию ЗГ в периоперационных обстоятельствах в первую очередь предрасположены пациенты, персональный или семейный анамнез которых содержит указания на кризы ЗГ, ранее перенесенные во время анестезии [3, 7, 9].

Прогнозирование ЗГ может осуществляться и с учетом того, что рианодиновый рецептор скелетных мышц первого типа (*RYR1*) играет сигнальную роль в эмбриогенезе скелетной мускулатуры, осуществляя взаимосвязь между передачей сигналов с участием ионов кальция и экспрессией множества молекул, участвующих в ключевых миогенных сигнальных путях [13].

Есть данные, что полиморфизмы гена, кодирующего рецептор *RYR1*, обуславливают также развитие ряда нервно-мышечных заболеваний, включая нейромышечные дистрофии (*Duschenne*, *King-Denborough*, *Fukuyama*, *Schwartz-Jampel* и др.), миотоническую дистрофию [9, 13-16]. Данная категория пациентов должна оцениваться с точки зрения высокого риска развития ЗГ при выполнении плановых оперативных вмешательств и предполагать безусловный отказ от метода анестезии с триггерными анестетиками и миорелаксантами.

В качестве прогностического в отношении риска развития ЗГ при плановых оперативных вмешательствах разработан галотан-кофеиновый контрактильный тест, который проводится на биоптате из латеральной широкой мышцы бедра пациента и оценивает воздействие на только что полученные мышечные пучки провоцирующими факторами, такими как 3% галотан и возрастающие концентрации кофеина. Этот тест не только дорогостоящий, но и слишком инвазивный, чтобы его можно было использовать в качестве широко распространенного скринингового метода, несмотря на то, что он обладает 100-процентной чувствительностью и специфичностью в диапазоне 80-97 % [4].

Возможно и генетическое исследование с помощью набора праймеров к наиболее распространенным мутациям в гене, кодирующем рианодиновый рецептор скелетных мышц *RYR1* [17]. Выполнение генети-

ческого анализа для выявления пациентов с предрасположенностью к ЗГ позволяет снизить риски ее развития и жизнеопасных осложнений [5]. Однако при операциях, выполняемых по экстренным показаниям, данные исследования провести невозможно в силу лимита времени на их подготовку. Соответственно, наиболее оправданной тактикой во всех сомнительных случаях будет обоснованный отказ от анестезии галогенсодержащими ингаляционными анестетиками и миорелаксантом сукцинилхолином и выбор других вариантов анестезиологического пособия [17, 18].

Федерацией анестезиологов-реаниматологов РФ подготовлены клинические рекомендации «Злокачественная гипертермия, вызванная анестезией», утвержденные Минздравом России в 2023 г., где представлены современные положения о диагностике и лечении данного состояния [17].

В настоящее время в клинической практике используется антидотный препарат для купирования криза ЗГ дантролен натрия, который является блокатором рианодиновых рецепторов и по существу действует как специфический миорелаксант прямого действия. Механизм его действия связан с блокадой процесса высвобождения ионов кальция из саркоплазматического ретикулума миоцитов. Препарат в форме лиофилизата для внутривенного введения был впервые зарегистрирован в РФ в марте 2022 г. и в настоящее время производится в России (ООО «ОнкоТаргет»). Его использование имеет ряд особенностей: средняя доза для устранения проявлений ЗГ составляет 2,5 мг/кг массы тела пациента, он готовится ex tempore из сухого лиофилизата на 60 мл стерильной воды для инъекций при постоянном встряхивании непосредственно перед введением в вену. Содержимое флакона должно быть защищено от воздействия прямых солнечных лучей и использовано в течение 6 часов после восстановления. Восстановленные растворы следует хранить при температуре от 15 до 30 °C [19-21].

В 2015 г. была представлена новая форма дантролена – Ryanodex® (Eagle Pharmaceuticals, Inc), обладающая существенными преимуществами. Препарат готов для непосредственного внутривенного введения и в течение одной минуты может купировать явления криза ЗГ. Начальная доза рассчитывается исходя из пропорции 2,5 мг/кг, инъекцию продолжают до прекращения симптомов криза, объем введения составляет 5-15 мл [21].

Учитывая орфанный характер ЗГ, потребность в дантролене невелика, но в учреждении, оказывающем хирургическую помощь, может возникнуть в любой момент времени. Соответственно, отдельное лечебное учреждение должно иметь его в операционном блоке по принципу «на всякий случай», и это при том, что срок годности препарата составляет 36 месяцев, он является дорогостоящим, как и любой препарат для лечения орфанных заболеваний. Тем не менее, даже безотлагательное применение Дантролена не гарантирует благоприятного исхода, а профилактическое введение препарата не рекомендовано [18].

Заключение

В проблеме профилактики, распознавания злокачественной гипертермии, адекватного и своевременного реагирования на ее возникновение сошлись системные и конкретные вопросы организации хирургической и анестезиологической помощи населению, начиная от профессиональной осведомленности и выучки медицинского персонала до обеспечения лечебных учреждений специфическими антидотами, а также внедрения методов фармакогенетического тестирования пациентов при планировании лекарственного воздействия. Тем не менее, очевидный прогресс в отношении всех составляющих успеха по преодолению ургентной орфанной патологии вселяет определенный оптимизм, даже с учетом того, что орфанные болезни никогда не будут просты для распознавания в связи с их редкостью и недостаточным собственным опытом у конкретного врача.

Список источников

1. Шнайдер Н.А., Шнайдер В.А. Злокачественная гипертермия (синдром Икара): новый взгляд на проблему. Нервно-мышечные болезни. 2014; 1(9): 21-29.
2. Тухватуллина Р.Р., Матинян Н.В. Злокачественная гипертермия (обзор литературы). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2023; 20(2): 78-84. doi: 10.24884/2078-5658-2023-20-2-78-84
3. Rosenberg H., Pollock N., Schiemann A., Bulger T., Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2015; 10: 93. doi: 10.1186/s13023-015-0310-1
4. Beebe D., Puram V.V., Gajic S., Thyagarajan B., Belani K.G. Genetics of Malignant Hyperthermia: A Brief Update. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2020; 36(4): 552-555. doi: 10.4103/joacp.JOACP_360_19
5. Махарин О.А., Женило В.М., Бычков А.А. Фармакогенетика в анестезиологии: на что стоит обратить внимание. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020; 2: 63-72.
6. Larach M.G., Klumpner T.T., Brandom B.W., Vaughn M.T., Belani K.G., Herlich A., Kim T.W., Limoncelli J., Riaz S., Sivak E.L., Capacchione J., Mashman D., Khetarpal S., Kooij F., Wilczak J., Soto R., Berris J., Price Z., Lins S., Coles P., Harris J.M., Cummings K.C. 3rd, Berman M.F., Nanamori M., Adelman B.T., Wedeven C., LaGorio J., McCormick P.J., Tom S., Aziz M.F., Coffman T., Ellis T.A. 2nd, Molina S., Peterson W., Mackey S.C., van Klei W.A., Ginde A.A., Biggs D.A., Neuman M.D., Craft R.M., Pace N.L., Paganelli W.C., Durieux M.E., Nair B.J., Wanderer J.P., Miller S.A., Helsten D.L., Turnbull Z.A., Schonberger R.B.; Multicenter Perioperative Outcomes Group. Succinylcholine Use and Dantrolene Availability for Malignant Hyperthermia Treatment: Database Analyses and Systematic Review. Anesthesiology. 2019; 130(1): 41-54. doi: 10.1097/ALN.0000000000002490
7. Cong Z., Wan T., Wang J., Feng L., Cao C., Li Z., Wang X., Han Y., Zhou Y., Gao Y., Zhang J., Qu Y., Guo X. Epidemiological and clinical features of malignant hyperthermia: A scoping review. Clin Genet. 2024; 105(3): 233-242. doi: 10.1111/cge.14475

8. Gregory H., Weant K.A. Pathophysiology and Treatment of Malignant Hyperthermia. *Adv Emerg Nurs J.* 2021; 43(2): 102-110. doi: 10.1097/TME.0000000000000344
9. Hopkins P.M. What is malignant hyperthermia susceptibility? *Br J Anaesth.* 2023; 131(1): 5-8. doi: 10.1016/j.bja.2023.04.014
10. Pinyavat T., Riazi S., Deng J., Slessarev M., Cuthbertson B.H., Ibarra Moreno C.A., Jerath A. Malignant Hyperthermia. *Crit Care Med.* 2024; 52(12): 1934-1940. doi: 10.1097/CCM.00000000000006401
11. Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Ильин Ю.В., Гребенчиков О.А., Шапошников Б.А., Мироненко А.В. Механизмы действия и основные эффекты галогенсодержащих анестетиков. *Вестник интенсивной терапии.* 2013; 3: 44-51.
12. Ситкин С.И., Поздняков О.Б. Перспективы использования галогенсодержащего анестетика off label при воспалении: обзор международных исследований. *Верхневолжский медицинский журнал.* 2022; 21(4): 36-43.
13. Filipova D., Walter A.M., Gaspar J.A., Brunn A., Linde N.F., Ardestani M.A., Deckert M., Hescheler J., Pfitzer G., Sachinidis A., Papadopoulos S. Corrigendum: Gene profiling of embryonic skeletal muscle lacking type I ryanodine receptor Ca(2+) release channel. *Sci Rep.* 2016; 6: 24450. doi: 10.1038/srep24450
14. van den Bersselaar L.R. van Alfen N., Kruijt N., Kamsteeg E.J., Fernandez-Garcia M.A., Treves S., Riazi S., Yang C.Y., Malagon I., van Eijk L.T., van Engelen B.G.M., Scheffer G.J., Jungbluth H., Snoeck M.M.J., Voermans N.C. Muscle Ultrasound Abnormalities in Individuals with RYR1-Related Malignant Hyperthermia Susceptibility. *J Neuromuscul Dis.* 2023; 10(4): 541-554. doi: 10.3233/JND-230018
15. Bama A.K., Riazi S., Amburgey K., Ong S., Halliday W., Diamandis P., Guerguerian A.M., Dowling J.J., Yoon G. Neuromuscular conditions associated with malignant hyperthermia in paediatric patients: A 25-year retrospective study. *Neuromuscul Disord.* 2016; 26(3): 201-206. doi: 10.1016/j.nmd.2016.02.007
16. Ibarra Moreno C.A., Silva H.C.A., Voermans N.C., Jungbluth H., van den Bersselaar L.R., Rendu J., Cieniewicz A., Hopkins P.M., Riazi S. Myopathic manifestations across the adult lifespan of patients with malignant hyperthermia susceptibility: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2024; 133(4): 759-767. doi: 10.1016/j.bja.2024.05.046
17. Лебединский К.М., Прокопьев Г.Г., Степаненко С.М. и др. Злокачественная гипертермия, вызванная анестезией. *Анестезиология и реаниматология.* 2023; (6): 6-18. doi: 10.17116/anaesthesiology29230616
18. Ruffert H., Bastian B., Bendixen D., Girard T., Heiderich S., Hellblom A., Hopkins P.M., Johannsen S., Snoeck M.M., Urwyler A., Glahn K.P.E.; European Malignant Hyperthermia Group. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth.* 2021; 126(1): 120-130. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.029
19. Ионов С.Н., Шаравина М.В., Махнычева Ю.С. Злокачественная гипертермия. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022; 12(1): 5-17. doi: 10.20340/vmi-rvz.2022.1/PHYS.1
20. Рощина А.С., Соболева Л.В., Пудов А.Н. Первый опыт успешного применения зарегистрированного в России дантролена для купирования развернутого криза злокачественной гипертермии у взрослого пациента. *Анестезиология и реаниматология.* 2023; (3): 77-78. doi: 10.17116/anaesthesiology2923033177
21. Yang H.S., Choi J.M., In J., Sung T.Y., Kim Y.B., Sultana S. Current clinical application of dantrolene sodium. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2023; 18(3): 220-232. doi: 10.17085/apm.22260

Джулай Галина Семеновна (контактное лицо) – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; djoulai@mail.ru

Поступила в редакцию / The article received 15.12.2025.

Принята к публикации / Was accepted for publication 09.06.2026.