

ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Проф. Н.Е.Буров

Система терморегуляции

Гипоталамическая система

Аферентные механизмы

Эфферентные механизмы

Соматические моторные

Центральные
Термочувствительные
нейроны

Периферические
Холодовые,
тепловые
рецепторы

Симпатические
гуморальные
Симпатические
холинергические

Симпатические
сердечно-сосудистые

Теплопродукция
Скелетные
мышцы (дрожь),
печень, жировая
ткань

Теплоотдача
Потение, испарение
кровотоков, дыхание

Механизм гипертермии

Эндогенные и экзогенные пирогены

Рефлекторное раздражение центров гипоталамуса

Холинергические
рецепторы

Адренергические
рецепторы

Соматические
рецепторы

Торможение
потоотделения,
изменение
дыхания

Спазм
периф.
сосудов

Усиление
окислительных
процессов
(печень, мышцы)

Повышение
тонуса скелетных
мышц, дрожь
(термогенез)

Уменьшение
теплоотдачи

Увеличение
телопродукции

Преобладание теплопродукции над теплоотдачей

Гипертермия

Лихорадка

- В клинике лихорадка определяется как **пироген-опосредованная** температурная реакция на попадание чужеродных тел, проявляющаяся как **неспецифическая форма защиты организма**
- **Лихорадка** представляет собой сложный физиологический ответ на болезнь, включающий опосредованное **цитокинами** повышение внутренней температуры, образование **реактантов острой фазы** и активацию многочисленных физиологических, биохимических, эндокринных и иммунных процессов
- **В клинике**
- Измерение температуры началось с 1868г. (С.Wunderlich)

Эндо- и экзогенные пирогены

- **Экзогенные пирогены**
- представляются микробами, токсинами и др. продуктами микробного происхождения. Экзогенные пирогены независимо от их природы (механич., химической, токсической), инициируют лихорадку путем стимуляции **макрофагов** по выработке эндогенных пирогенов.
- **Эндогенные пирогены** -клеточные цитокины, которые являются главными медиаторами температурной реакции.
- **Пирогенные цитокины** такие, как (ИЛ-1), ФНО-а, ИЛ-6, **гамма-интерферон**, взаимодействуя с рецепторами нейронов в переднем гипоталамусе, активируют фосфолипазу А, высвобождают арахидоновую кислоту с ее метаболитом-**простагландином E2**-мощным стимулятором термочувствительных нейронов Центра.
- **Таким образом, пирогенным цитокинам** принадлежит основная роль в механизме развития температурной реакции.

Цитокины

- Повышение уровня цитокинов в крови (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), происходит одновременно с активацией системы комплемента, с воздействием на систему гипоталамуса и опосредуется через развитие **острофазной реакции** :
- **лихорадка, лейкоцитоз, гиперкатаболизм, каскад гиперкоагуляции, появление белков острой фазы,**
- **повышение метаболизма фосфолипидов, концентрации арахидоновой кислоты, появиени ее метаболитов-простагландинов, простациклинов, лейкотриенов,**
- усиление болевого синдрома, нарушение проницаемости стенки капилляров, нарушение микроциркуляции - таким образом формируется
- ***синдром системного воспалительного ответа (ССВО)***
 - ***и синдром полиорганной дисфункции.***

Разновидности цитокинов

- *Провоспалительные:*

- ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ –8 , ФНО

- *Противовоспалительные:*

- ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР_β (трансформирующий фактор роста)
- Наибольшее значение в развитии синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) принадлежит
 - *провоспалительным цитокинам*

Медиаторы воспаления

- ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8,
 - лейкотриены, тромбоксан A_2 , ПГЕ₂, ПГ1₂
 - ТАФ-тромбоцит-активирующий фактор,
 - Пептиды, γ -интерферон, лизосомальные ферменты,
 - Гистамин, оксид азота, свободные радикалы O₂, катехоламины, гормоны стресс, гипоксия
- Суммарный эффект медиаторов повреждения формируют синдром системной воспалительной реакции (ССВР)*

Гипотетическая модель фебрильной реакции

Микроб
Экзогенный пироген

- Активированный лейкоцит

Пирогенные цитокины
ИЛ-1, ФНО-а, ИФ, ИЛ-6

- Центр терморегуляции

Арахидоновая к-та

- Лихорадка

Продукция эндогенных пирогенов

Эндогенные криогены

- **Механизмы**, регулирующие верхнюю границу $T=42^{\circ}\text{C}$, недостаточно изучены.
- Но, в последние годы стало известно, что на верхней границе **гипертермии** начинается продукция эндогенных антипиретиков-**криогенов**, которые будут оказывать на Центр терморегуляции обратное действие, уменьшать активность его нейронов и снижать температуру.
- **Экспериментально обнаружили**, что нейропептид α -меланин-стимулирующий гормон (α -МСГ) обладает **антипиретическим эффектом в 25000 раз выше, чем парацетамол**.
- **Кортикостероиды**, угнетая синтез пирогенных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α), также способствуют снижению T .
- **Криогенным действием** обладают также **тиролиберин, кишечный нейропептид, бомбезин**.
 - **Таким образом**, пирогенные цитокины при верхней точке T^* .
 - парадоксально действуют как
 - **эндогенные криогены !!!**

Виды лихорадки

- **Метаболическая форма**
- **Причины:** разобщение процессов оксидации, снижение фосфатных макроэргов, энергия окисления направлена на выделение тепла. Отмечается быстрый подъем T, гиперметаболизм, повышение лактата, антипиретики не эффективны
- **Принципы лечения:**
- **Никотинамид 5-7 мг/кг, кокарбоксилаза 3-5 мг/кг+ 100 мл 20% глюкозы+ инсулин 5 ед.**
- **Новокаинамид 5-7 мг/кг, кокарбоксилаза 5 мг/кг + 100 мл 20% глюкозы + % ед инсулина.**
- **Дантролен 10-30 мг/кг**
- **Эффект:** Температура снижается через 15-30 мин

Дантролен

- **Ампула:**

- **20 мг лиофилизированного порошка дантролена + маннитол 3,0.**
 - **Растворяют на 60 мл H₂O**

- **Доза** : от 2,5 мг/кг до 30 мг/кг.
- Доза растворяется в 500 мл - 5% глюкозы и вводится в течение 15 мин под контролем ЭКГ , АД, ЧСС. Эффект в течение 30 мин.
- **Применяется:** при ЗГ, нейролептическом синдроме, судорожных состояниях, гемиплегии, распространенном склерозе.
- **История:**
- **Snyder (1967)** сообщил о новом классе мышечного релаксанта
- **Gronerty a.Garrison** –применили при ЗГ у свиней с хорошим эффектом
- **Фирма Норвик-Итон (1979)** изготовила в лиофилизированной форме для в/в введения.
- **Налажено производство** в Германии (1981) и в Швейцарии (1984).

Дантролен

Лиофилизированное вещество содержит:

Дантролен	- 20 мг
Гидрат натрия (рН=9,5)	
Маннитол	- 3,0
Дестиллированная вода	- 60 мл

Доза: до 10-30 мг/кг при ЗГ

Ноксемическая форма

- **Причины:**
- **Активация плазменных кининов, всасывание тканевых токсинов, лизосомальных ферментов,, бактериальных токсинов, цитокинов, травматического химического и токсического генеза через лимфатические и венозные капилляры**
- **Клиника:** картина эндотоксикоза, нарушения проницаемости сосудов, ДВС,коагулопатия.
- **Лечение комплексное:**
- **хирургическая санация, экстракорпоральная детоксикация инфузионная терапия, коррекция гемодинамических и дыхательных расстройств, антиоксиданты, кортикостероиды, антибиотики**

Регуляторная форма

- **Причины:**
- **Функциональные расстройства терморегуляции травматического, инфекционного и токсического генеза, характерна асимметрия Т.**
- **Принципы лечения:**
- **Применение нейроплектиков (аминазина 0,3 мг/кг), дроперидола 5-10 мг, сернокислой магнезии 25%-5-10 мл в/в**
- **антигистаминных, седативных, лечение основного заболевания**

Бактериальная форма

- **Причины:**
- Генерализация инфекции, пирогенная реакция гипоталамуса на бактерии, вирусы, их тела и продукты их жизнедеятельности.
- Характерен озноб, потливость, тахикардия, тахипноэ, гипотония, адинамия, сонливость и пр.
- **Лечение:**
- Хирургическая санация очага, антибиотики широкого спектра, антипиретики, инфузионная терапия

Смешанные формы

- **Причины:**
- Бактериальная форма с метаболической
- Бактеремия + ноксемия
- Метаболическая + ноксемическая
- **Лечение:**
- Сочетанное с учетом форм гипертермической реакции

Злокачественная гипертермия

• Злокачественная гипертермия (ЗГ)- миопатическое заболевание с аутосомными наследственными ферментативными нарушениями в сарколемме

- **Наблюдается:**
- в возрасте от 2 до 50 лет особенно часто в возрастном периоде от 14 до 30 лет.
- **Частота:** при использовании сукцинилхолина - 1:4.500 анестезий.
- при использовании анестетиков - 1:60.000.
- **Отмечается у лиц**, предрасположенных к ЗГ при наличии аутосомные
- изменений в хромосомах 17 и 19.
- **Первое сообщение в литературе относится к 1960 г**
 - (Denborough MA, Lovell RRH-Anaesthetic deaths in a family.
• Lancet.1960,2.45.Австралия).
- ЗГ наблюдается также у животных (собаки, свиньи, лошади и др.)
- **Летальность:** при ЗГ достигала 80%. С 1990 г снизилась до 10%.
- **С 1981 создана Ассоциации по ЗГ (США –MHAUS) с круглосуточной службой с 1983г.**
- В 1983 основана Европейская группа по ЗГ(г Лунд, Швеция), Германия
- В США организовано 15 биопсийных Центров
- **Были организованы международные конгрессы по ЗГ:**
- Торонто (1971), Колорадо (1977), Англии (1986), Юго-Восточная Азия и др.
-

Патогенез ЗГ

Под влиянием триггеров (фторотан, сукцинилхолин и др.) блокируется кальциевый насос, возрастает концентрация эндоплазматического кальция, приводящая мышечное волокно в состояние ригидности, гипоксии, истощению АТФ, гипертермии, расстройству функции сарколеммы, выходу из клетки ионов Са, К, лизосомальных ферментов, КФК, миоглобина, тканевых токсинов, что ведет к развитию эндотоксикоза и ПОН.

- В течение часа температура повышается до 42-45 С.
- Т.О. Биохимические, метаболические, мембранные и клеточные нарушения в сарколемме являются при ЗГ первичными, а весь комплекс синдрома ЗГ (лихорадка, ДВС, эндотоксикоз, ПОН) – вторичными!
 - *Злокачественная гипертермия -*
- *это нерегулируемый сбой в системе терморегуляции, при котором пирогенные цитокины участия не принимают!*

Триггеры ЗГ

• Парообразующие анестетики:

- фторотан,
- пентран
- этран
- Изофлюран
- севофлюран

Эфир

хлороформ

хлорэтил

трилен

Мышечные релаксанты: сукцинилхолин

Безопасны: ардуан, тракриум, панкурониум)

С

Способствующие ЗГ:

О
Атропин, соли Са, сердечные гликозиды, катехоламины,
новокаин (эстер!)

Диагностика ЗГ

- **Сведения из семейного анамнеза** о предрасположенности к ЗГ
- **Врожденные заболевания**, пороки развития, системные заболевания опорно-двигательного аппарата, кифоз, сколиоз, спинальная грыжа, патологическая подвижность суставов, заболевания мышц (миопатия, миастения, судорожные сведения мышц)
- **Определение ферментов в крови-КФК, ЛДГ**
- **Определение электролитов (Са, К, Na)**
- **Определение** изофермента КФК, пирогосфата (сложно и дорого)
- **Мышечная биопсия** (с памяткой и медным браслетом (ЗГ))
- **Генетическое исследование** (хромосомы 17, 19)
- В случае предрасположенности к ЗГ – выбор безопасной анестезии.

Клиника ЗГ

- ***Ранние признаки***

- Тахикардия, аритмия, нестабильность АД, острая сердечная недостаточность
- Ригидность скелетных мышц, тризм
- Тахипноэ, диспноэ
- Цианоз
- **Гипертермия до 42-45*С – специфический признак!**
- Снижение рН, рО₂, повышение рСО₂, смешанный ацидоз, повышение КФК, ЛДГ, миоглобинурия, **гиперкалиемия**

- ***Поздние признаки***

- Развитие ДВС, геморрагический синдром
- Отек легких, Острая с-с. недостаточность
- ОПН, олигурия, анурия
- Энцефалопатия,
- Энтеропатия (эрозии, язвы, кровотечение)
- Полиорганная недостаточность

Выбор метода анестезии при ЗГ

- **Разрешаются:**

- Барбитураты, нейролептики, наркотические анальгетики, седативные, антигистаминные, транквилизаторы, бензодиазепины, снотворные,
- Закись азота, ксенон, проводниковые варианты анестезии, лидокаин
- мышечные релаксанты -тракриум, ардуан, панкурониум

- **Не разрешаются:**

- Фторотан и все галогенсодержащие анестетики 3-го поколения
- Сукцинилхолин
- холинолитики (атропин, скополамин)
- сердечные гликозиды, соли Са, адреналин,
- **Препараты сомнительной ценности**
- Кетамин, изоптин, веропамил, дилтизем

Методика анестезии при ЗГ

- **Премедикация:**

- Мидазолам 5-15 мг в/м, Дентролен 2,5 мг/кг за 30-40 мин до наркоза

- **Индукция:**

- Барбитураты, дормикум, диприван, фентанил (в/в), тракриум

- **Поддержание анестезии:**

- N₂O:O₂ + фентанил, ИВЛ + тракриум или Xe:O₂ (70:30) +ИВЛ+тракриум

- **В послеоперационном периоде:**

- Мониторинг t, КФК через каждые 4 ч., миоглобин в крови и моче,

- **Должен быть запас:**

- бикарбонат Na, дентролен, новокаиномид, никотинамид, MgSO₄, глюкоза 40%, холодные растворы для в/в инфузий, пузыри со льдом.

Программа ИТ

- Немедленное исключение подачи анестетика
- Гипервентиляция 100% O₂ в режиме 1,5-2 ДМОД
- Дантролен 2-3 мг/кг болюсно в/в под контролем ЭКГ, АД, ЧСС
- Новокаинамид - 5-7 мг/кг на 50,0-40% р-ра глюкозы + В1 +кокарбоксилаза 3-5 мг/кг в/в.
- Никотинамид - 5 мг/кг + глюкоза 40%-50 мл+ В1=15 мг
- Поверхностное охлаждение, **краниocereбральная гипотермия**
- Магnezия серноокислая 25%-5-10 мл в/в
- Коррекция КОС- NaHCO₃ 2 мэкв/л при pH < 7,2
- При дизритмии-глюкоза 40%-50 + В1=50 мг + инсулин 10 ед
- Лазикс 10 мг/кг + маннитол 12.0 г (диурез =1,5 мл/кг/час)
- **Кортикостероиды- преднизалон -120-200 мг**
- Лечение ДВС -гепарин 70 ед/кг в/в болюсно (240 ед/кг в сутки), плазма-800-1000 мл., тромбоцитарная масса
- Мониторинг:в течение 24 час., АД, МОС, ЦВД, ЭКГ, КФК, диурез, миоглобин, коагулограмма, электролиты, КОС
- **Летальность при ЗГ:** от 28 до 80%.. С 1990 г. - до 10%.

Клинические формы ЗГ

- **1.Классическая форма ЗГ**
- с ярко выраженной картиной гипертермического синдрома, ригидностью мышц, гиперкалиемией, миоглобинурией, эндотоксикозом, ПОН.
- **2. Абортивная форма,**
- при которой появляется тот или иной симптом, который устраняется симптоматической терапией и часто не распознается.
- **3.Пропущенные формы ЗГ,**
- при которой проводят симптоматическую терапию, анестезию не преостанавливают, симптоматика не распознается и о **ЗГ** узнают позже от родственников, от коллег или узнают о результатах аутопсии.

Благодарю Вас!



Реакция острой фазы (РОФ)

- **К числу факторов индуцирующих РОФ относятся:**
- **бактериальные инфекции, травмы, злокачественные заболевания, ожоги, тканевые инфаркты, аутоиммунные факторы, роды, чрезмерная физическая нагрузка, шизофрения, эндогенные депрессии и др..**
- **В период РОФ синтезируются в больших объемах белки острой фазы, которые моделируют воспаление и регенерацию тканей**
- **РОФ-обусловлена внедрением пирогенных цитокинов**
- **Проявляется сонливостью, анорексией, изменением синтеза белков плазмы, повышением уровня гормонов (АКТГ, глюкагон, инсулин, гидрокортизон, катехоламины, гормон роста, тироксин, альдостерон, вазопрессин).**
- **Отмечается отрицательный баланс азота, глюконеогенез, нарушение липидного обмена, снижение ионов меди, цинка, железа. Возникает лейкоцитоз, тромбоцитоз, снижается эритропоэз.**

Белки острой фазы

(по Kushner a.Rzewnicki)

• Позитивные БОФ

- С-реактивный белок
- Сывороточн.амилоид А
- Фибриноген
- Церулоплазмина
- Ферритин
- Фибронектин
- Гемопексин
- α 2-Макроглобулин
- Фосфолипаза А2

Негативные БОФ

Альбумин
Транстиретин
Трансферрин
2-NS гликопротеин

Белки острой фазы

- **В развитии реакции острой фазы участвуют:**
- **С-реактивный белок (СРБ) , сывороточный амилоид (САА), фибриноген, комплемент, фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины (ИЛ), интерфероны (ИФ). Они вырабатываются макрофагами и гепатоцитами и делятся на 3 группы:**
- **А. - Церулоплазмин, С3-компонент комплемента**
- **Б. – α -1-кислый гликопротеин, α -антитрипсин, α -антихимотрипсин, гаптоглобин, фибриноген,**
- **В. - С-реактивный белок, сывороточный амилоид и протеин Р.**
- **Белки гр. А увеличиваются на 25-50%,**
- **Белки гр. Б –в 2-3 раза,**
- **Белки гр. В –в 1000 раз.**

Свойства пирогенных цитокинов

Цитокины	Источник	Уменьшается под влиянием	Биологич. эффект
ИЛ-1	Моноциты Макрофаги Энд.клетки	ИЛ-4, ИЛ-10 кортикостероидов ПГЕ2	Индукция ИЛ-2, Ускор.фагоцитоза Активация Т-кл.
ФНО-а	лимфоциты купферовские клетки	кортикостероидов Вит. Д3 - (холекальциферол)	Септический шок кахексия, норексия Ускор. Фагоцитоза
ИЛ-6	Т-клетки фибробласты эстрогены	кортикостероиды острой фазы	Синтез белков Продукция IgG
Интер - ферон	Т-клетки ЕК-клетки	кортикостероиды Вит. Д3	Угнет.В-кл.ответов Продукция ИЛ-3

Фактор некроза опухоли-(ФНО)

- **ФНО-** является одним из ведущих медиаторов в развитии ССВР, главным промежуточным звеном (синергистом) возникновения других цитокинов (**ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ферментов, простагландинов, лейкотриенов, оксида азота и др.**).
- **Имеет прогностическое значение.**
- **Чем выше уровень ФНО, тем тяжелее прогноз. Достигает пика в крови в течение 1-2 час.**
- В эксперименте на животных его введение вызывает генерализованную реакцию: **гипотензию, нейтропению, повышение капиллярной проницаемости, гиперкоагуляцию, гипертермию.**

Функция белков острой фазы

- **С-реактивный белок** (м.вес=105.000)-связывает фосфолипиды на поврежденных клетках микроба, активизирует реакцию комплемента, усиливает адгезию фагоцитов, элиминирует из организма микробы и некротические клетки, обладает противовоспалительными свойствами, как и IgG. Индуктором синтеза СРБ является ИЛ-1/
- **Сывороточный амилоид А-** (м.вес-11-14.000) усиливает адгезивность фагоцитов и лимфоцитов, является 1-й линией защиты, связывает липопротеиды высокой плотности и макрофагами переносится к участкам воспаления.
- **Комплемент-(К)-** является реактантом ОФ, модулируют хемотаксис, опсонизацию, сосудистую проницаемость, обладают цитотоксичной активностью и играют важную роль в реакции воспаления. Система «К» состоит из 20 протеинов плазмы, участвует в связывании антигенов, литических, бактерицидных действиях, через IgG, является реактантом воспалительной реакции по классическому пути: «Антиген-Антитело»

Лечение лихорадки

- Для купирования лихорадки широко применяются препараты, тормозящие синтез **простогландинов из арахидоновой к-ты.**
 - **Это нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)-**
 - Салицилаты, аспирин, индометацин, ибупрофен, напроксен, диклофенак (в амп.,таблетках и суппозиториях)
 - **(Цефекон Н-** напроксен, салициламид, кофеин)