

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ

Ионов С.Н.¹, Долбня А.А.¹, Михайлова В.А.¹, Заикина О.А.¹

¹Московский медицинский университет «Реавиз», Москва, e-mail: msk@reaviz.ru

Злокачественная гипертермия (ЗГ) представляет собой преимущественно наследуемое заболевание поперечнополосатой мускулатуры, которое у восприимчивых лиц проявляется тяжелыми побочными реакциями при воздействии сильнодействующих летучих анестетиков (таких как галотан, изофлуран, севофлуран, десфлуран и т.д.) и некоторых миорелаксантов, в частности сукцинилхолина. Клинические симптомы ЗГ обычно включают стремительное повышение температуры тела, тахикардию, учащенное дыхание, ацидоз, мышечную ригидность и разрушение мышечной ткани (рабдомиолиз). Предрасположенность к ЗГ наследуется по аутосомно-доминантному типу и связана с мутационными событиями рианодинового рецептора скелетных мышц первого типа (RyR1) на хромосоме 19. На сегодняшний день молекулярно-генетическими исследованиями обнаружено как минимум 26 различных мутаций гена RyR1, ответственных за предрасположенность к ЗГ. Также установлено, что люди с некоторыми наследственными мышечными заболеваниями (например, болезнью центрального стержня и мультиминикоральной болезнью) также имеют предрасположенность к ЗГ. Без своевременного лечения тяжелые осложнения, вызванные злокачественной гипертермией, такие как почечная и/или печеночная дисфункция, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, застойная сердечная недостаточность, как правило, приводят к летальному исходу. В статье рассмотрены этиология и патогенез ЗГ, клиническая картина и методы диагностики, а также современные достижения в терапии этого тяжелого синдрома.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия, рианодиновый рецептор, триггерные препараты, дантролен, мышечная ригидность.

MALIGNANT HYPERTHERMIA

Ionov S.N.¹, Dolbnya A.A.¹, Mikhailova V.A.¹, Zaikina O.A.¹

Reaviz Medical University, Moscow, e-mail: msk@reaviz.ru

Malignant hyperthermia (MH) is a predominantly inherited striated muscle disease that in susceptible individuals presents with severe adverse reactions to potent volatile anesthetics (halothane, isoflurane, sevoflurane, desflurane, etc.) and certain muscle relaxants, particularly succinylcholine. Clinical symptoms of MH typically include rapid fever, tachycardia, rapid breathing, acidosis, muscle rigidity, and muscle breakdown (rhabdomyolysis). Predisposition to MH is inherited in an autosomal dominant manner and is associated with mutational events in the skeletal muscle ryanodine receptor type 1 (RyR1) on chromosome 19. By present time molecular genetic studies have identified at least 26 different mutations in the RyR1 gene responsible for predisposition to MH. It has also been found that people with certain hereditary muscle diseases (eg, central rod disease and multimincoral disease) also have a predisposition to MH. Without timely treatment, severe complications caused by malignant hyperthermia, such as renal and/or hepatic dysfunction, disseminated intravascular coagulation, congestive heart failure are usually fatal. The article discusses the etiology and pathogenesis of MH, the clinical picture and diagnostic methods, as well as modern achievements in the treatment of this severe syndrome.

Keywords: malignant hyperthermia, ryanodine receptor, trigger drugs, dantrolene, muscle rigidity.

Злокачественная гипертермия (ЗГ) – редкое фармакогенетическое жизнеугрожающее нарушение [1], проявляющееся острым гиперметаболизмом скелетной мускулатуры [1, 2], которое возникает в ответ на применение сильнодействующих ингаляционных препаратов (таких как галотан, изофлуран, севофлуран, десфлуран [3, 4]) или деполяризующего миорелаксанта сукцинилхолина [5]. Лидокаин и иные местные анестетики не являются триггерами ЗГ [6]. Очень редко ЗГ могут спровоцировать нефармакогенетические триггеры, такие как жара и интенсивные физические нагрузки [7].

В большинстве случаев ЗГ развивается в ответ на введение общей анестезии, а в некоторых случаях – спустя несколько часов после ее проведения. При наличии предрасположенности к ЗГ некоторые общие анестетики, так называемые триггеры, индуцируют резкое усиление процесса внутриклеточного окисления, приводящее к существенному возрастанию потребности в кислороде, избыточной продукции лактата, что сопровождается выделением большого количества теплоты и углекислого газа. Грубый метаболический сбой приводит к развитию респираторного и метаболического ацидоза, миоглобинурии, а в дальнейшем – к острой полиорганной недостаточности и при отсутствии лечения – к смерти пациента [8, 9].

Частота распространенности ЗГ, согласно данным различных источников, оценивается в диапазоне от 1:12000–15000 до 1:50000–100000 анестезий. Более половины случаев ЗГ (52%) отмечается у детей в возрасте до 15 лет; также установлено, что у мужчин риск развития ГЗ приблизительно в 2 раза выше, чем у женщин (2:1) [9]. При развитии синдрома ЗГ для выживаемости пациентов первостепенное значение имеют его быстрое распознавание и незамедлительное начало лечения.

Целью настоящего обзора является анализ результатов современных научных исследований, касающихся этиологии и патогенеза ЗГ, ее клинических проявлений, а также практических рекомендаций по распознаванию и лечению ЗГ в периоперационных условиях.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ современных российских и зарубежных научных статей, медицинских наблюдений, результатов клинических исследований, значимых относительно темы обзора и представленных в базах данных eLibrary, PubMed, Scopus, Web of Science, а также материалов Ассоциаций по злокачественной гипертермии США, ЕС и некоторых других стран.

Результаты исследования и их обсуждение

Этиология и патогенез

ЗГ является генетически наследуемым заболеванием, передающимся по аутосомно-доминантному пути. К настоящему времени установлено, предрасположенность к ЗГ определяется главным образом наличием мутаций в гене рианодинового рецептора первого типа – RyR1. Мутационные события в рецепторах RyR1 запускают процесс патологического усиления высвобождения кальция (Ca^{2+}) из саркоплазматического ретикулума клеток поперечнополосатой мускулатуры. В этом случае триггерные препараты, взаимодействуя с этим рецептором, переводят его в постоянно открытое состояние, что сопровождается неконтролируемым увеличением продукции внутриклеточного кальция, следствием чего является развитие генерализованной мышечной контрактуры. В результате повреждения механизма мышечного сокращения вся потребляемая энергия преобразуется в теплоту, поскольку не переходит в механическую работу, как в случае нормального функционирования

рецептора RyR1. Клинически это выражается резким возрастанием температуры тела, которое наблюдается примерно у 30% всех пациентов с синдромом ЗГ. Кроме того, при ЗГ существенно увеличивается потребление кислорода (O_2), а выделение углекислого газа (CO_2) при этом стремительно возрастает, возникает синдром системного гиперметаболизма, развивается гипоксия [9, 10]. Непроизвольные избыточные мышечные сокращения вызывают ишемию поперечнополосатой мышечной ткани, начинается процесс ее глубокой деструкции с высвобождением в системный кровоток продуктов распада – рабдомиолиз. Грубый системный метаболический сбой индуцирует стремительное развитие полиорганной недостаточности. Нарушается гемодинамика, происходят критические сдвиги кислотно-щелочного баланса, может развиваться тромбгеморрагический синдром, который вызывает скрытые внутренние и/или наружные кровотечения [10, 11]. Может развиваться отек легких и головного мозга. Без неотложного лечения ЗГ в большинстве случаев приводит к гибели пациента [11, 12].

Как было сказано выше, генетическая предрасположенность к ЗГ связана с мутациями ключевого рецептора (RyR1) кальциевых каналов саркоплазматического ретикула миоцитов скелетных мышц. Было показано, что нарушения в структуре и функционировании кальциевых каналов коррелируют с различными сбоями в работе натриевых каналов, а у пациентов с предрасположенностью к ЗГ отмечаются метаболические нарушения биосинтеза некоторых жирных кислот. Также было показано, что наличие миопатий и некоторых других патологий мышц и костей (болезнь Томсена или болезнь Лобштейна–Вролика) связано с повышенными рисками развития ЗГ [12, 13]. К косвенным факторам риска относятся имеющиеся в семейном анамнезе побочные эффекты от анестезии, реакция гиперчувствительности на кофеинсодержащие продукты, а также склонность к мышечным спазмам неясной этиологии. Однако следует отметить, что во многих случаях ЗГ возникает спонтанно при отсутствии случаев осложнений анестезии при предшествующих операциях или в семейном анамнезе [14]. Совокупность этих фактов позволяет относить ЗГ к генетически полиэтиологичному заболеванию, чем обусловлена взаимосвязь предрасположенности к ЗГ с рядом других наследственных расстройств.

Лекарственные средства, способные индуцировать развитие синдрома ЗГ, называют триггерными препаратами. К триггерным препаратам относятся в основном сильнодействующие галогенсодержащие ингаляционные анестетики и миорелаксант сукцинилхолин. Кроме того, в ряде исследований было показано, что некоторые стероидные недеполяризующие миорелаксанты (такие как векурония бромид, панкурония бромид), входящие в группу безопасных в отношении ЗГ, в некоторых случаях могут являться триггерными агентами. При этом эфирные и амидные местные анестетики не индуцируют развитие синдрома ЗГ [14, 15]. Также известны случаи возникновения ЗГ на фоне факторов

нефармакологического происхождения, в частности предоперационный стресс, экстремальные физические нагрузки и/или физические повреждения (переломы, вывихи) Однако стоит отметить, что случаи развития ЗГ, не связанные с действием триггерных агентов, очень редки [16, 17].

В целом, следует отметить, что, несмотря на существенные достижения в исследовании синдрома ЗГ, патофизиологические механизмы развития этого состояния до настоящего времени остаются не до конца выясненными [17].

Клиническая картина и диагностика

ЗГ может развиваться непосредственно после введения анестезии, а также в раннем послеоперационном периоде [17, 18]. Ранними признаками ЗГ могут быть тахикардия, сердечные аритмии, лихорадка, мышечная ригидность, а также повышение концентрации углекислого газа в конце выдоха (ETCO₂). Кроме того, одним из характерных ранних клинических симптомов ЗГ является стремительное повышение температуры тела. Было показано, что этот симптом служит ранним признаком развития ЗГ в 63,5% случаев [18]. Для успешной ранней диагностики ЗГ было предложено контролировать внутреннюю температуру у всех пациентов, подвергающихся общей анестезии продолжительностью более 30 мин [19]. В результате неконтролируемого гиперметаболизма в большинстве случаев развивается респираторный и метаболический ацидоз, вызванный быстрым расходом запасов энергии и АТФ. При отсутствии лечения развивается рабдомиолиз, продолжающаяся гибель миоцитов приводит к опасной для жизни гиперкалиемии и миоглобинурии, следствием которых является развитие острой почечной недостаточности. Также потенциально опасными для жизни осложнениями ЗГ являются ДВС-синдром, функциональные нарушения ЖКТ, развитие компартмент-синдрома и ишемии конечностей, застойная сердечная недостаточность [20]. При возникновении тяжелых осложнений ЗГ кома развивается приблизительно в 10% случаев, сердечная недостаточность – в 9%, отек легких наблюдается у 8% пациентов, ДВС-синдром характерен для 7% пациентов, печеночная дисфункция – для 6%. Одним из наиболее частых осложнений ЗГ является почечная дисфункция (развивается более чем в 95% случаев) [21].

Рабдомиолиз главным образом относится к поздним клиническим признакам ЗГ. Однако в литературе есть данные о пациентах с изолированным рабдомиолизом, проявляющимся сразу после анестезии или развивающимся в postanестезийном периоде в течение 24 часов [21, 22]. Для этих пациентов были характерны повышенные содержания креатинкиназы и положительные результаты *in vitro* тестов на контрактуру, что в целом указывает на предрасположенность к ЗГ. Однако ЗГ-подобные мышечные реакции могут представлять собой ложноположительные диагнозы, а лежащий в их основе миопатический процесс может привести к положительному результату теста на контрактуру [22]. В связи с

этим наличие изолированного рабдомиолиза при отсутствии других клинических симптомов не может считаться исчерпывающим доказательством развития ЗГ. Однако рекомендуется подозревать ЗГ у всех пациентов с рабдомиолизом в случаях, когда степень мышечного некроза превышает ожидаемую, характерную для сопутствующего заболевания [23, 24].

Согласно данным различных исследований, при раннем обнаружении эпизода ЗГ смертность составляет меньше 5%. Для снижения уровня смертности при развитии ЗГ, а также ранней диагностики применяются методы тестирования, капнография и неотложное введение препарата дантролена при первом подозрении на ЗГ [24]. Кроме того, в отчетах Североамериканской ассоциации по ЗГ (MHAUS) было показано, что для раннего распознавания признаков ЗГ, а также для сведения к минимуму заболеваемости и смертности ключевое значение имеет рутинное использование мониторинга внутренней температуры тела пациентов. При анализе смертей от ЗГ было показано, что риск смерти был примерно в 14 раз выше у пациентов, у которых мониторинг внутренней температуры не использовался, и в 9,7 раза выше при использовании только мониторинга температуры кожи. Данные также показали, что вероятность любого осложнения увеличивалась в 2,9 раза при повышении температуры на каждые 2°C, и в 1,6 раза – на каждые 30 мин задержки в использовании дантролена. Кроме того, временной интервал между началом анестезии и максимальным значением $ETCO_2$ был больше в случаях с остановкой сердца / смертью по сравнению с остальными (216 на 87 минут) [25].

Таким образом, наиболее разумным диагностическим курсом является исследование на предрасположенность к ЗГ. Диагностическое тестирование обязательно рекомендуется проводить людям, в семейном анамнезе которых наблюдались эпизоды ЗГ, а также людям, страдающим заболеваниями, которые часто сопутствуют предрасположенности к ЗГ, так как имеются общие генетические факторы развития [26].

Золотым стандартом диагностики ЗГ является кофеин-галотановый тест на мышечную контрактуру (КГМК). Тест основан на проведении биопсии поперечнополосатой мускулатуры, и к настоящему моменту его проводят в 50 различных лабораториях по всему миру, в частности в США, Великобритании, странах Европейского Союза, в Канаде, Австралии, Новой Зеландии, а также в нескольких странах Азии, в частности в Южной Корее и Японии. К сожалению, на территории России в настоящее время нет диагностических лабораторий, где можно провести КГМК. Европейское бюро по исследованию ЗГ и Североамериканская Ассоциация по ЗГ (MHAUS) провели стандартизацию КГМК теста и установили универсальные диагностические критерии. КГМК требует приблизительно 2 г мышечной ткани, иссеченной из латеральной или медиальной широкой мышцы бедра. В лаборатории мышцу продольно рассекают на полоски и на оба конца накладывают небольшие швы, полоски помещают в ванночки, прикрепляя один конец к стационарному крючку, а

другой – к датчику силы. Электрическая стимуляция, приводящая к сокращению мышц (подергиваниям), подтверждает жизнеспособность ткани. Установлены шесть мышечных полос. В североамериканском протоколе галотан (3%) добавляется к газовому потоку в трех ваннах через встроенный испаритель, а кофеин добавляется постепенно к трем другим. Диагностической конечной точкой является развитие контрактуры, которая представляет собой увеличение исходного мышечного напряжения. Если контрактура 0,7 г или более развивается в любой полоске мышц, подвергшейся воздействию галотана, или если контрактура 0,3 г или более развивается в любой полоске, подвергшейся воздействию кофеина при дозе 0,5, 1 или 2 мм, то тест считается положительным и у пациента есть предрасположенность к ЗГ [26, 27].

Существует также ряд других биохимических, гематологических и физических методов, однако они не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для использования в диагностике ЗГ. Применение этих тестов для диагностики ЗГ также ограничивается трудностями в интерпретации результатов в случае наличия у пациента ряда других заболеваний, связанных с патологиями мышечной ткани, например миопатии или болезни Дюшенна, различных мышечных дистрофий. К другим малоинвазивным диагностическим методам относятся ядерная магнитно-резонансная спектроскопия для оценки истощения АТФ [27], анализ метаболитов и микродиализ кофеина для выявления усиленного выделения углекислого газа в мышечной ткани [28].

В последние годы в качестве альтернативы КГМК может использоваться молекулярное генетическое тестирование, которое определяет наличие мутаций в генах, отвечающих за предрасположенность к ЗГ. К настоящему времени известно, что около 70% случаев предрасположенности к ЗГ определяются мутациями рецептора RyR1, ответственного за внутриклеточный транспорт кальция в поперечнополосатой ткани [29]. Было определено около 300 возможных мутационных событий гена RyR1, среди которых 30 функционально подтвержденных точечных мутаций, связанных с предрасположенностью к ЗГ. Однако диагностика ЗГ только на основании данных генетического анализа не является исчерпывающей и требует проведения дополнительных диагностических процедур, например контрактурного теста.

Однако для молекулярно-генетического метода диагностики характерны некоторые ограничения, в частности низкая чувствительность анализа (приблизительно 25%), высокая вариабельность частоты аллелей различных генов среди индивидуумов. Будущие исследования со временем смогут предоставить данные о других мутационных событиях рецептора RyR1, связанных с развитием ЗГ, что впоследствии значительно повысит эффективность молекулярно-генетического тестирования для диагностики этого тяжелого заболевания [30].

Современные достижения в терапии ЗГ

В настоящее время единственный известный препарат с установленным действием, который применяется для лечения ЗГ, – дантролен. Дантролен представляет собой миорелаксант, действие которого основано на способности ингибировать процессы возбуждения/сокращения в скелетных мышцах путем связывания с рецептором RyR1, тем самым снижая вероятность его открытого состояния и блокируя высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума клеток скелетных мышц. После выпуска препарата в 1979 г. в Северной Америке было отмечено снижение смертности от ЗГ до 1,4% [31]. Оригинальный препарат под названием Дантриум содержит 20 мг лиофилизированной формы лекарственного вещества во флаконе, который необходимо развести непосредственно перед инъекцией.

Важными шагами в лечении острого кризиса ЗГ являются немедленная отмена триггерных агентов, проведение гипервентиляции и инъекция дантролена в дозах 2,5 мг/кг. Кроме того, рекомендуется проводить охлаждение всеми возможными способами (например, внутривенным введением физиологического раствора с температурой 4°C, местным использованием льда на всех открытых участках тела). При этом блокаторы Ca^{2+} , например верапамил, следует использовать с осторожностью и в целом не рекомендуется применять одновременно с дантроленом, поскольку это может вызвать гиперкалиемию и глубокую гипотензию [32, 33].

В настоящее время доступны два варианта препаратов дантролена. Первый – Дантриум, выпускается в дозировке 20 мг сухого препарата, который плохо растворим, поэтому для приготовления инъекционного раствора на одну порцию требуется 60 мл стерильной воды. Таким образом, среднему взрослому человеку для первоначального лечения требуется в среднем 8–10 ампул. Райанодекс – новый альтернативный препарат дантролена, одобренный управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), доступен в ампулах по 250 мг, и для приготовления готового к использованию инъекционного раствора требуется всего 5 мл стерильной воды, поскольку препарат обладает хорошей растворимостью в воде. В случае применения райанодекса первоначальная терапевтическая доза достигается введением всего одной ампулы препарата. Верхней предел возможной дозы дантролена не определен [33], однако если при введении более 10 мг/кг не наблюдается существенного улучшения состояния пациента, диагноз ЗГ следует пересмотреть. Другими возможными причинами ЗГ-подобных симптомов могут являться сепсис, злокачественный нейролептический синдром, внутричерепное кровоизлияние, пневмония, резкая отмена баклофена [34].

Все пациенты с ЗГ должны получать дантролен и находиться под пристальным наблюдением как минимум в течение 48–72 ч после его введения, поскольку (даже несмотря

на лечение дантроленом) у 25% пациентов могут происходить рецидивы ЗГ [35]. Дополнительно к лечению дантроленом рекомендуется проводить анализы на наличие ДВС-синдрома, а также анализ мочи на миоглобинурию для контроля функции почек. ДВС-синдром чаще всего возникает, когда температура тела при развитии ЗГ превышает 41°C.

Поскольку ригидность жевательных мышц (РЖМ) может являться одним из признаков развития ЗГ, при обнаружении этого симптома целесообразно немедленно прекратить использование триггерного анестетика. В экстренных случаях анестезию можно продолжить с заменой триггерных препаратов на анестетики, не вызывающие развития синдрома ЗГ. В качестве замещающих препаратов могут быть предложены антидеполяризующие миорелаксанты, в частности пипекурония или рокурония бромид. Эти препараты имеют ряд недостатков по сравнению с сукцинилхолином, в частности длительность их действия значительно дольше (>1 часа), в то время как сукцинилхолин – 10–15 минут. Однако несомненным преимуществом рокурония и пипекурония по сравнению с сукцинилхолином является то, что они не индуцируют развитие ЗГ. Также в настоящее время разработан препарат Sugammadex, который не является триггерным в отношении ЗГ, а кроме того, характеризуется менее продолжительным действием по сравнению с рокуронием [36].

Всех пациентов, у которых наблюдался РЖМ, даже при отсутствии других симптомов, следует госпитализировать в отделение интенсивной терапии и проводить постоянное наблюдение за признаками ЗГ в течение как минимум 48 часов. Также рекомендуется регулярно проверять уровень креатинкиназы для обнаружения рабдомиолиза, который, как правило, развивается у всех пациентов с РЖМ. Дантролен следует вводить в случае, когда наблюдаются другие симптомы ЗГ вместе с РЖМ. Для окончательного диагноза обычно проводится биопсия мышц.

Следует отметить, что эффективность дантролена была показана также при лечении гипертермии, вызванной причинами, не связанными с анестезией триггерными препаратами. На основании анализа общих признаков различных лекарственно-индуцированных гипертермических осложнений и ЗГ было показано, что дантролен может быть использован для лечения ряда других тяжелых заболеваний: злокачественного нейрорептического синдрома, передозировки метилendioксиметамфетамина и гипертермий, связанных с первым эпизодом инсулинозависимого диабета у подростков [36, 37]. Во многих странах была создана горячая линия для оказания неотложной помощи в контроле над случаями ЗГ [37]. Учитывая, что токсичность дантролена минимальна при кратковременном использовании, сообщество клиницистов и врачей однозначно охарактеризовали этот препарат как чрезвычайно полезный при лечении ЗГ. Среди незначительных побочных эффектов дантролена наблюдались следующие: флебит в 9% случаев, преходящая мышечная слабость в 21% случаев, желудочно-

кишечные расстройства в 4% случаев и нарушение дыхания у пациентов с ранее существовавшими мышечными заболеваниями [38].

Заключение

ЗГ является наиболее тяжелым осложнением общей анестезии. Для ЗГ характерна широкая вариабельность клинической картины: от легких симптомов до фульминантного криза ЗГ. Фульминантные случаи ЗГ определяются сочетанием быстро развивающихся признаков гиперметаболизма (таких как гипертермия, тахикардия, гипертензия и гиперкапния); симптомов патологии скелетных мышц (ригидность и спазм жевательных мышц); и рабдомиолиза. Быстрое распознавание и лечение ЗГ имеют основополагающее значение для предотвращения смертельных случаев.

Список литературы

1. Киреев С.С., Бериашвили О.С. Злокачественная гипертермия // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2018. № 2. С. 33–41.
2. Шнайдер Н.А. Злокачественная гипертермия: генетика, диагностика, профилактика // Острые и неотложные состояния в практике врача. 2007. № 4 (6). С. 25–30.
3. Schneiderbanger D., Johannsen S., Roewer N., & Schuster F. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. Therapeutics and clinical risk management. 2014. Vol. 10. P. 355–362.
4. Mullins M.F. Malignant Hyperthermia: A Review. Journal of PeriAnesthesia Nursing. 2018. Vol. 33. No. 5. P. 582–589.
5. Kim E.S., Gorbachev V.I., Unzhakov V.V. Malignant hyperthermia: modern approaches to prevention and treatment. Acta biomedica scientifica. 2017. Vol. 2. No. 5. P. 154–158.
6. Safe and Unsafe Anesthetics. Malignant Hyperthermia Association of the United States. 2016.
7. Schiemann A.H., Stowell K.M. Comparison of pathogenicity prediction tools on missense variants in RYR1 and CACNA1S associated with malignant hyperthermia. British Journal of Anaesthesia. 2016. Vol. 117. No. 1. P. 124–128.
8. Miller D.M., Daly C., Aboelsaod E.M., Gardner L., Hobson S.J., Riasat K., Shepherd S., Robinson R.L., Bilmen J.G., Gupta P.K. and Shaw M.A. Genetic epidemiology of malignant hyperthermia in the UK. British journal of anaesthesia. 2018. Vol. 121.No. 4. P. 944–952.
9. Stowell K.M. DNA testing for malignant hyperthermia: the reality and the dream. Anesthesia & Analgesia. 2014. Vol. 118. Vol. 2. P. 397–406.
10. Карамян Р.А. Злокачественная гипертермия // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 1. С. 157–161.

11. Леменева Н.В. Злокачественная гипертермия у ребенка (клиническое наблюдение) // Анестезиология и реаниматология. 2012. № 3. С. 75–78.
12. Ким Е.С., Горбачев В., Унжаков В.В. Злокачественная гипертермия: современные подходы к профилактике и лечению // Acta biomedica scientifica. 2017. Т. 2. № 5 (2). С. 154–158.
13. Казанцева А.А., Лебединский К.М. Современные методы диагностики предрасположенности к злокачественной гипертермии // Анестезиология и реаниматология, 2014. № 4. С. 64–68.
14. Джалилов Д.А., Кодиров М.А. Значение генетических детерминант злокачественной гипертермии в фармакоанестезиологии // Universum: химия и биология. 2021. № 5 (83). С. 10–13.
15. Witt L., Dennhardt N., Eich C., Mader T., Fischer T., Bräuer A., Sümpelmann R. Prevention of intraoperative hypothermia in neonates and infants: results of a prospective multicenter observational study with a new forced-air warming system with increased warm air flow. *Pediatric Anesthesia*. 2013. Vol. 23. No. 6. P. 469–474.
16. Киреев С.С., Ларченко В.И. Церебральная гемодинамика и возможности ее оптимизации при критических состояниях у новорожденных в условиях отделений реанимации // Неонатология, хирургия и перинатальная медицина. 2011. Т. 1. № 2. С. 51–4.
17. Litman R.S., Smith V.I., Larach M.G., Mayes L., Shukry M., Theroux M.C., Watt S., Wong C.A. Consensus statement of the malignant hyperthermia association of the United States on unresolved clinical questions concerning the management of patients with malignant hyperthermia. *Anesthesia & Analgesia*. 2019. Vol. 128. No. 4. P. 652–659.
18. Strowd S.M., Majewski M.B., Asteris J. Malignant hyperthermia versus thyroid storm in a patient with symptomatic Graves' Disease: a case report. *Anesthesia & Analgesia. Practice*. 2018. Vol. 10. No. 5. P. 97–99.
19. Шнайдер Н.А., Шнайдер В.А. Злокачественная гипертермия (синдром Икара): новый взгляд на старую проблему // Нервно-мышечные болезни. 2014. № 1. С. 21–29.
20. Sinha A.K., Kumari P., Vaghela M.M., Sinha C., Kumar B. Postoperative malignant hyperthermia-a medical emergency: a case report and review of literature. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017. Vol. 11. No. 4. P. PD01–PD02.
21. Visoiu M., Young M.C., Wieland K., Brandom B.W. Anesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia. *Anesthesia & Analgesia*. 2014. Vol. 118. No. 2. P. 388–396.
22. Sessler D.I., Perioperative thermoregulation and heat balance. *The Lancet*. 2016. Vol. 387. No. 10038. P. 2655–2664.
23. Kim K.S.M., Kriss R.S., Tautz T.J. Malignant hyperthermia: a clinical review. *Advances in anesthesia*. 2019. Vol. 37. P. 35–51.

24. 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. *Anesthesia & Analgesia*. 2014. Vol. 119. No. 6. P. 1359–1366.
25. Hopkins P.M., Rüffert H., Snoeck M.M., Girard T., Glahn K.P.E., Ellis F.R., Müller C.R., Urwyler A. European Malignant Hyperthermia Group, Bandschapp O. and Gillies R. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *British Journal of Anaesthesia*. 2015. Vol. 115. No. 4. P. 531–539.
26. Bandschapp O., Iaizzo P.A., Girard T. Malignant hyperthermia—Update of diagnostics. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2012. Vol. 2. No. 5. P. 218–223.
27. Payen J.F., Bosson J.L., Bourdon L., Jacquot C., Le Bas J.F., Stieglitz P., Benabid A.L. Improved noninvasive diagnostic testing for malignant hyperthermia susceptibility from a combination of metabolites determined in vivo with P-magnetic resonance spectroscopy. *Anesthesiology*. 1993. Vol. 78. No. 5. P. 848–855.
28. Wappler F. Malignant hyperthermia: current strategies for effective diagnosis and management. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2014. Vol. 2. No. 3. P. 259–269.
29. National Center for Biotechnology Information. ClinVar. 2015. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> (дата обращения: 11.03.2022).
30. Kim D.C. Malignant hyperthermia. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2012. Vol. 63. No. 5. P. 391–401.
31. Oo Y.W., Gomez-Hurtado N., Walweel K., van Helden D.F., Imtiaz M.S., Knollmann B.C., Laver D.R. Essential role of calmodulin in RyR inhibition by dantrolene. *Molecular pharmacology*. 2015. Vol. 88. No. 1. P. 57–63.
32. Heytens L., Forget P., Scholtes J.L., Veyckemans F. The changing face of malignant hyperthermia: less fulminant, more insidious. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2015. Vol. 43. No. 4. P. 506–511.
33. Malignant Hyperthermia Australia and New Zealand. 2015. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.anaesthesia.mh.org.au/mh-resource-kit/w1/i1002692/> (дата обращения: 11.03.2022).
34. Malignant Hyperthermia Association of the USA. 2015. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mhaus.org> (дата обращения: 11.03.2022).
35. Larach M.G., Klumpner T.T., Brandom B.W., Vaughn M.T., Belani K.G., Herlich A., Kim T.W., Limoncelli J., Riazi S., Sivak E.L., Capacchione J. Succinylcholine use and dantrolene availability for malignant hyperthermia treatment: database analyses and systematic review. *Anesthesiology*. 2019. Vol. 130. No. 1. P. 41–54.

36. Grunau B.E., Wiens M.O., Brubacher J.R. Dantrolene in the treatment of MDMA-related hyperpyrexia: a systematic review. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2010. Vol. 12. No. 5. P. 435–442.
37. Nambam B., Menefee E., Gungor N., Mcvie R. Severe complications after initial management of hyperglycemic hyperosmolar syndrome and diabetic ketoacidosis with a standard diabetic ketoacidosis protocol. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2017. Vol. 30. No. 11. P. 1141–1145.
38. Brandom B.W., Larach M.G., Chen M.S., Young M.C. Complications associated with the administration of dantrolene 1987 to 2006: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesthesia & Analgesia*. 2011. Vol. 112. No. 5. P. 1115–1123.