

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ, ВЫЗВАННАЯ АНЕСТЕЗИЕЙ

Шибитова Д.В., Айдарханов Е.К., Тохтаниязов С.К., Казначеева Т.С.

Карагандинский медицинский университет, Караганда, e-mail: info@qmu.kz

Злокачественная гипертермия – редкое, но чрезвычайно опасное осложнение, которое может возникнуть на фоне применения определенных анестезирующих средств и миорелаксантов. Она характеризуется нарушением терморегуляции, гиперметаболизмом, повышением температуры тела, распадом мышечных волокон, ацидозом и многими другими тяжелыми нарушениями. Основной причиной является генетическая предрасположенность, обусловленная мутациями в генах, в частности RYR1 и CACNA1S, кодирующих кальциевые каналы в скелетной мускулатуре, что нарушает нормальную кальциевую циркуляцию в мышечных клетках. В качестве триггеров могут выступать летучие анестетики, такие как галотан и изофлуран, а также деполаризирующие миорелаксанты, например сукцинилхолин и многие другие. Цель исследования – систематизация современных данных о злокачественной гипертермии с акцентом на ее патогенез, генетические механизмы, триггеры, диагностику и лечение. Материалы и методы исследования: обзор литературы в период с 1960 по 2025 г. Злокачественная гипертермия – редкое наследственное заболевание, вызываемое нарушением работы кальциевых каналов в мышцах и провоцируемое анестетиками. Отсутствие дантролена в Казахстане существенно ограничивает терапевтические возможности, что требует немедленного решения вопроса его регистрации, а также внедрения генетической диагностики и повышения осведомленности медицинского сообщества. Злокачественная гипертермия – редкое наследственное состояние, угрожающее жизни при анестезии. В статье подчеркивается важность ранней диагностики, доступа к лечению и внедрения современных методов выявления риска.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия, ингаляционные анестетики, рабдомиолиз, тахикардия, гиперкальциемия, галотан, севофлуран, сукцинилхолин

MALIGNANT HYPERTHERMIA INDUCED BY ANESTHESIA

Shibitova D.V., Aydarkhanov E.K., Tokhtaniyazov S.K., Kaznacheeva T.S.

Medical University of Karaganda, Karaganda, e-mail: info@qmu.kz

Malignant hyperthermia is a rare but extremely dangerous complication that can occur against the background of the use of certain anesthetic agents and myorelaxants. It is characterized by impaired thermoregulation, hypermetabolism, increased body temperature, breakdown of muscle fibers, acidosis and many other severe disorders. The main cause is genetic predisposition due to mutations in genes, in particular RYR1 and CACNA1S, encoding calcium channels in skeletal muscle, which disrupts normal calcium circulation in muscle cells. Volatile anesthetics, such as halothane and isoflurane, as well as depolarizing myorelaxants, such as succinylcholine and many others, can act as triggers. The issue of studying is to systematize current data on malignant hyperthermia, focusing on its pathogenesis, genetic mechanisms, triggers, diagnosis, and treatment. Materials and methods of the study: a review of the literature from 1960 to 2025. Malignant hyperthermia is a rare hereditary disorder caused by dysfunction of calcium channels in muscle tissue and triggered by anesthetic agents. The absence of dantrolene in Kazakhstan severely limits treatment options, highlighting the urgent need for its registration, the implementation of genetic testing, and increased awareness among medical professionals. Malignant hyperthermia is a rare hereditary condition that poses a life-threatening risk during anesthesia. This article highlights the importance of early diagnosis, access to treatment, and the implementation of modern risk detection methods.

Keywords: malignant hyperthermia, inhalation anesthetics, rhabdomyolysis, tachycardia, hypercalcemia, halothane, sevoflurane, succinylcholine

Введение

Злокачественная гипертермия (ЗГ) представляет собой острый жизнеугрожающий фармакогенетический наследственный синдром, когда в ответ на применение определенных ингаляционных анестетиков и деполаризирующих миорелаксантов возникает кальций-зависимая контрактура и гиперметаболизм скелетных мышц, что в дальнейшем может привести к рабдомиолизу и полиорганной недостаточности [1].

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза и диагностики ЗГ,

проблема остается актуальной, особенно в странах, где ограничен доступ к специфической терапии. В Казахстане, например, зарегистрированы случаи поздней диагностики ЗГ, что связано с отсутствием должного уровня осведомленности среди медицинских работников и ограничениями на ввоз и использование дантролена – единственного эффективного препарата для лечения данного состояния [2].

Проблема также осложняется отсутствием национальных программ скрининга и профилактики ЗГ. В мировой практике внедрение молекулярно-генетического

тестирования, такого как анализ мутаций RYR1 и CACNA1S, а также функциональных тестов, доказало свою эффективность в раннем выявлении риска ЗГ [3]. Эти подходы, однако, практически недоступны в Казахстане, что усугубляет ситуацию.

Важность повышения уровня знаний медицинских работников о ЗГ в Казахстане неоспорима. Введение обучающих программ, направленных на распознавание ранних признаков ЗГ, а также разработка протоколов экстренной помощи, включая алгоритмы использования альтернативных препаратов, способны значительно улучшить прогноз заболевания. Также требуется пересмотр национальных фармацевтических регуляций для обеспечения доступа к дантролену и другим жизненно важным лекарственным средствам.

Впервые данное состояние было описано в 1960 г. терапевтами M.A. Denborough и R.R. Lovell в журнале Lancet [4], где приводился пример интраоперационной гипертермии у молодого мужчины. Он утверждал, что 10 его родственников (из 24) умерли во время или после проведения анестезии. В ходе оперативного вмешательства у данного пациента уже через 10 мин после начала анестезии галотаном температура тела стремительно увеличилась до 41°C, с развитием желудочковой тахикардии и артериальной гипотонии. Подобный случай позволил австралийским ученым доказать аутосомно-доминантный тип наследования ЗГ при помощи генеалогического анализа родословной мужчины.

После публикации этого случая в 1960 г. стали чаще регистрироваться эпизоды, подтверждающие наличие ЗГ, а также случаи предрасположенности к нему, что было отмечено в странах Европы, Северной Америки и Австралии. Исследования продемонстрировали, что частота ЗГ варьирует от 1:10000 до 1:250000 наркозов в зависимости от популяции, этнических особенностей и генетической предрасположенности [1].

Основной прорыв в изучении патофизиологии ЗГ был сделан благодаря исследованиям, связанным с молекулярно-генетическими механизмами. В 1990-х гг. мутации в гене RYR1, кодирующем рианодинорный рецептор 1-го типа, были впервые связаны с ЗГ. Этот рецептор участвует в регуляции высвобождения ионов кальция из саркоплазматического ретикулума в мышечных клетках. Мутации в данном гене приводят к нарушению функции кальциевого канала, что вызывает характерный гиперметаболизм мышечной ткани [5].

Современные исследования продолжают уточнять механизмы ЗГ и иденти-

фицировать новые мутации в генах RYR1 и CACNA1S. Также разрабатываются методы молекулярной диагностики, такие как секвенирование нового поколения, которые обеспечивают точное определение генетической предрасположенности к этому состоянию.

ЗГ остается редким, но потенциально смертельным состоянием, если своевременно не будет назначена терапия. По данным H. Rosenberg, N. Pollock, A. Schiemann, T. Bulger, K. Stowel [1], распространенность летальных исходов значительно снизилась с введением в клиническую практику дантролена, препарата, направленного на восстановление баланса кальция в миоцитах. Однако в ряде стран, включая Казахстан, доступность этого препарата ограничена, что подчеркивает актуальность изучения ЗГ и создания национальных протоколов для его диагностики и лечения.

Цель исследования заключается в систематизации современных данных о злокачественной гипертермии с акцентом на ее патогенез, генетические механизмы, триггеры, диагностику и лечение.

Материалы и методы исследования

Тип исследования – обзор литературы. Дата проведения исследования: апрель 2024 г. Поиск исследований проводился в трех электронных базах данных (PubMed, Web of Science, Google Scholar), включенных в период с 2007 по 2024 г. Материалами исследования служили статьи, найденные по ключевым словам malignant hyperthermia, malignant hyperthermia and anesthesia.

Результаты исследования и их обсуждение

Этиология и патогенез

Предрасположенность к ЗГ передается по аутосомно-доминантному типу наследования с низкой степенью пенетрантности и вариабельной экспрессивностью [6]. Считается, что чаще всего патология поражает 19-ю пару хромосом, домен q13.1, отвечающий за рианидиновый рецептор 1-го типа RyR1. Данный рецептор является составным компонентом кальциевых каналов в саркоплазматическом ретикулуме скелетно-мышечных миоцитов. На сегодняшний день известно о более 200 мутациях, способных вызывать злокачественную гипертермию [7].

Первоначальные изменения, возникающие при влиянии триггерного агента на мутированную хромосому, заключаются в запуске избыточного высвобождения ионов кальция из саркоплазматического

ретикулума. В дальнейшем происходит поражение кальциевого канала саркоплазматического ретикулума, который теперь находится в перманентном открытом состоянии. Поскольку закрытия кальциевого канала не происходит, хранение ионов кальция становится невозможным, отчего эти ионы в достаточном большом количестве выходят в саркоплазму мышечных волокон. Результатом повышения ионов кальция в саркоплазме становится активация актин-миозинового комплекса, что влечет за собой появление непрерывного мышечного сокращения [8]. Мышечная контрактура энергетически очень затратна, поэтому идет повышенное потребление АТФ, дефицит которого приводит к активации гликогенолиза и фосфорилаткиназной системы. Возникшие метаболические потребности приводят к тому, что увеличивается потребление кислорода и образование углекислого газа и тепла. Клинически это проявляется резким подъемом температуры тела. В конце концов возможности аэробного пути получения энергии заканчиваются и подключается анаэробный гликолиз, который в свою очередь повлечет за собой накопление лактата и метаболический ацидоз [9].

Постоянное сокращение мышц, отек мышечной ткани, нарушение мышечного кровотока приводит к ишемии мышечных волокон, что в дальнейшем повлечет за собой рабдомиолиз как результат интенсивной деструкции поперечнополосатой мышечной ткани с высвобождением в кровеносное русло продуктов ее распада. Последний вызывает такие процессы, как гиперкалиемия, гиперкальциемия, миоглобинемия, повышение КФК. Эти изменения метаболизма опасны такими осложнениями, как ДВС, острая почечная недостаточность, нарушение сердечно-сосудистой системы, отек головного мозга и многое другое [10].

Триггерные агенты

Принято считать, что препаратами, способными провоцировать злокачественную гипертермию, являются сукцинилхолин и галогенсодержащие ингаляционные анестетики – севофлуран, изофлуран, фторотан, дезфлуран, энфлуран [11]. Кроме того, в последние годы к триггерным агентам причисляют кофеин и диэтиловый эфир [12]. Галотан способствует развитию злокачественной гипертермии гораздо быстрее, нежели севофлуран (в среднем на 40 мин) [13]. Таким образом, все местные анестетики, недеполяризующие миорелаксанты, в целом все анестетики для внутривенного введения не способны провоцировать раз-

витие злокачественной гипертермии [14]. Полный список безопасных и небезопасных препаратов опубликован на сайте Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS) [15].

Продолжает обсуждаться теория влияния физических нагрузок и тепловых ударов на возникновение предрасположенности к ЗГ [13].

Диагностика злокачественной гипертермии

В настоящее время принято подразделять ЗГ на две группы по течению: fulminantную и abortивную. В первом случае симптомы нарастают очень быстро и уже в течение нескольких минут могут привести к жизнеугрожающему состоянию. Abortивное же течение подразумевает неярко выраженную симптоматику, без видимых клинических признаков, в том числе может и самостоятельно прекратиться без целенаправленного лечения.

В первые минуты действия триггерных агентов может возникнуть тахикардия, мышечная ригидность, тахипноэ, повышенная температура тела [16]. Особое внимание стоит уделить повышению концентрации углекислого газа в выдыхаемом воздухе – ETCO_2 : считается, что рост данного показателя на ранних этапах даже на 5 мм рт. ст. выше нормы служит сигналом для более внимательного наблюдения за пациентом [17].

Наиболее важными диагностическими критериями, позволяющими заподозрить злокачественную гипертермию, являются рост концентрации ETCO_2 , повышение температуры тела, повышение ЧСС [18]. Для ЗГ характерно молниеносное повышение температуры тела от нормальных величин до 41–42°C и выше [19]. Температура нарастает со скоростью, которая может быть большей, чем 0,5°C за каждые 15 мин. При молниеносной форме скорость повышения температуры тела может достигать 1°C за 5 мин и выше. Стоит отметить, что у пациентов, находящихся на самостоятельном дыхании во время оперативного вмешательства, нет возможности исследовать ETCO_2 , а потому в таких случаях обращаем внимание на наличие и сочетание остальных вышеперечисленных симптомов, а также на уменьшение концентрации PaO_2 при увеличении концентрации PaCO_2 [20].

Стоит также отметить, что у особо восприимчивых пациентов возможны и другие проявления злокачественной гипертермии в интраоперационный период. В норме реакция на суксаметоний до наступления па-

ралича включает мышечные фасцикуляции, но также данное вещество может вызывать первоначальное повышение мышечного тонуса в мышцах челюсти. Клинически это будет наблюдаться как сопротивление открытию рта на протяжении первых 60–90 с после введения суксаметония [21].

Относительно поздними симптомами принято считать изменение лабораторных данных – миоглобинурию, гиперкалиемию, гиперкальциемию, гипермагниемию, значительное повышение КФК. Редко можно обнаружить изменения на электрокардиограмме – заостренный зубец Т и расширение комплекса QRS, возникающие в результате гиперкалиемии [22].

Диагностика предрасположенности к злокачественной гипертермии

Анамнестические данные об имеющихся ранее случаях возникновения злокачественной гипертермии являются главным показанием для проведения генетической диагностики. В настоящее время используются такие тесты, как MLPA и IVCT.

MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification – это метод, основанный на использовании мультиплексной амплификации и лигирования ДНК-проб с последующим анализом. Метод позволяет одновременно исследовать множество участков генома, используя всего одну пару праймеров. Он применяется для выявления мутаций и копийных изменений генов, связанных с наследственными патологиями, включая злокачественную гипертермию. Исследование проводится на основе небольшого количества ДНК, выделенной из лейкоцитов пациента. MLPA обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что делает его важным инструментом в диагностике ЗГ и других генетических заболеваний. Этот метод нашел широкое применение в молекулярной медицине благодаря возможности быстрого анализа больших объемов данных. В частности, он позволяет определить делеции и дубликации генов, которые не всегда могут быть обнаружены традиционными методами секвенирования. Данные, полученные с помощью MLPA, активно используются для предоперационной оценки пациентов с подозрением на ЗГ, что способствует более точной и своевременной диагностике [23].

IVCT (галотан-кофеиновый тест, ГКТ) – *in vitro* тест контрактуры с использованием биоптата, взятого из четырехглавой мышцы бедра. По протоколу Европейской группы по злокачественной гипертермии (EMHG), биоптат разделяют на волокна, которые затем протягивают между электродами в гипе-

роксигенированном растворе Рингера и воздействуют током, после чего анализируют сокращения миоцитов. Затем на одну часть волокон действуют галотаном, на другую – кофеином. Результатом данного теста будет являться пороговая величина триггерных агентов, где в случае возникновения мышечной контрактуры на минимальный порог предрасположенность к злокачественной гипертермии будет высокой. IVCT остается ключевым инструментом диагностики, обеспечивая точные результаты при проведении в специализированных лабораториях. Этот тест особенно полезен для подтверждения генетической предрасположенности к ЗГ, выявленной другими методами, такими как секвенирование или MLPA [24]. Предпочтение отдается MLPA, поскольку данный метод намного экономичнее и быстрее. В Республике Казахстан на сегодняшний день имеется возможность проведения диагностики наследственной патологии методом MLPA.

Генетическая природа данного заболевания говорит о том, что ближайшие родственники таких пациентов должны быть направлены на консультацию к врачу-генетику с дальнейшим проведением лабораторных тестов [25].

Лечение злокачественной гипертермии

В 1994 г. MHAUS (Malignant Hyperthermia Association of the United States) опубликовала ряд рекомендаций касательно терапии злокачественной гипертермии, на которых основаны большинство современных протоколов ведения таких пациентов [15]:

1. Немедленное прекращение введения препаратов-триггеров и остановка оперативного вмешательства. При этом, если операцию необходимо продолжить, анестезия поддерживается внутривенными анестетиками. Наркозный аппарат, через который был подан ингаляционный анестетик, спровоцировавший манифестацию злокачественной гипертермии, необходимо в дальнейшем провентилировать потоком свежей воздушно-кислородной смеси со скоростью 10 л/мин. Полная замена наркозного оборудования не рекомендуется, так как это подразумевает под собой потерю времени.

2. Гипервентиляция легких 100% кислородом со скоростью 10 л/мин. Это позволит достаточно быстро вывести летучие анестетики, а также увеличить минутный объем вентиляции, что приведет к снижению ETCO_2 .

3. Введение дантролена в дозе 2,5 мг/кг внутривенно болюсно. По необходимости можно повторять введение препарата каж-

дые 5 мин, общая доза не должна превышать 10 мг/кг. Дантролен представляет собой селективный блокатор рианодиновых рецепторов 1-го типа RyR1. Данный препарат способствует закрытию кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума, что будет снижать концентрацию ионов кальция в саркоплазме. Результатом действия дантролена будет прекращение мышечной контрактуры и гиперметаболизма миоцитов [26]. Концентрация препарата сохраняется в плазме в течение 5–6 ч, поэтому по истечении этого времени рекомендуется повторное введение дантролена для профилактики повторного возникновения злокачественной гипертермии. Современные рекомендации гласят о том, что в операционной необходимо иметь 36 флаконов дантролена для лечения фульминантной формы ЗГ у среднего пациента с весом 70 кг [27].

Проблема данных рекомендаций заключается в том, что в Казахстане данный препарат не сертифицирован, а потому его применение не считается возможным.

4. Введение гидрокарбоната натрия после мониторинга показателей газового состава крови для определения степени метаболического ацидоза. Стоит отметить, что гидрокарбонат натрия может привести к повышению PaCO_2 , а также к избытку натрия в организме, поэтому необходимо продолжать контролировать кислотно-щелочное состояние организма, а также водно-электролитный баланс [28].

5. Физические методы охлаждения пациента. При наличии гипертермии свыше 39°C необходимо применять внутривенное введение охлажденных растворов, наложение льда на голову, шею и паховую область, орошение полостей тела холодными растворами. Охлаждение необходимо прекратить при снижении температуры тела до $<38^\circ\text{C}$.

6. При наличии гиперкалиемии параметром $>5,9$ ммоль/л использовать хлорид кальция 10 мг/кг (максимальная доза 2000 мг) или глюконат кальция 10–50 мг/кг (максимальная доза 3000 мг). При уровне 6 ммоль/л и выше показано внутривенное введение растворов глюкозы с инсулином из расчета 0,5 г на 1 кг массы тела глюкозы и 0,1 Ед на 1 кг массы тела обычного инсулина с постоянным контролем уровня гликемии. При рефрактерной гиперкалиемии рекомендуется принимать альбутерол (или другой бета-агонист), проводить диализ или ЭКМО.

7. Обширный мониторинг следующих показателей – пульсоксиметрия, капнография, ЭКГ, температура тела, АД, газы и кислотно-основное состояние артериальной крови, уровни гематокрита и тромбоци-

тов, коагулограмму, диурез, уровень КФК и миоглобинурии.

Смертельный исход без своевременной и качественно проводимой терапии составляет 70% [29], поэтому необходимо вовремя диагностировать данную патологию.

Критерии стабилизации состояния пациента после проведенной терапии:

1. Снижение или полная нормализация показателя ETCO_2 .
2. Стабилизация ЧСС.
3. Устранение гипертермии.
4. Прекращение мышечной контрактуры.

Заключение

Злокачественная гипертермия – это серьезное генетическое заболевание, поражающее мышечный компонент организма человека, главным образом через влияние на кальциевые каналы. В особой группе риска пациенты, подверженные введению ингаляционных анестетиков и других триггерных агентов, особенно если в анамнезе (в том числе семейном) уже имелись подтвержденные случаи ЗГ. Без своевременного и надлежащего лечения летальный исход наступает в 70% случаев, что подчеркивает важность ранней диагностики этой патологии.

Вопрос изучения возникновения злокачественной гипертермии и ее диагностики на сегодняшний день остается актуальным и требует значительного внимания для разработки более эффективных подходов к профилактике и лечению данного состояния. Несмотря на достигнутый прогресс в области генетических исследований, которые помогают определить предрасположенность к ЗГ, многие аспекты остаются недостаточно изученными. Одной из ключевых проблем остается отсутствие сертифицированного препарата дантролена в Республике Казахстан, что существенно ограничивает возможность лечения. Также следует решать вопрос о лицензировании дантролена и дальнейшей его закупке. Возможно, имеет смысл создать запас определенного количества данного препарата в крупных медицинских организациях с возможностью транспортировки в подразделения.

Введение инновационных методов диагностики, таких как генетическое тестирование и использование современных биомаркеров, открывает перспективы для раннего выявления пациентов с высоким риском развития ЗГ. Более того, внедрение образовательных программ для медицинских работников, направленных на повышение осведомленности о данной патологии, может способствовать снижению числа летальных исходов.

Необходимость международного сотрудничества, обмена опытом и адаптации успешных мировых практик остается важным направлением для дальнейшего развития в области диагностики и лечения ЗГ. В условиях ограниченного доступа к специализированным препаратам и оборудованию особое значение приобретает использование неинвазивных методов мониторинга, а также совершенствование национальных протоколов анестезии и интенсивной терапии.

Таким образом, комплексный подход, включающий генетические исследования, внедрение современных технологий и образовательные инициативы, способен значительно улучшить прогнозы для пациентов и минимизировать риск тяжелых осложнений при злокачественной гипертермии.

Список литературы

1. Rosenberg H., Pollock N., Schiemann A., Bulger T., Stowell K. Malignant hyperthermia: a review // *Orphanet journal of rare diseases*. 2015. Vol. 10. P. 1–19. DOI: 10.1186/s13023-015-0310-1.
2. Государственный реестр лекарственных средств Республики Казахстан. [Электронный ресурс]. URL: <https://register.ndda.kz/register.php/mainpage/reestr/lang/ru> (дата обращения: 21.04.2024).
3. White R., Schiemann A., Burling S., Bjorksten A., Bulger T., Gillies R., Hopkins P., Kamsteeg E., Machon R., Massey S., Miller D., Perry M., Snoeck M., Stephens J., Street N., Berselaar L., Stowell K. Functional analysis of RYR1 variants in patients with confirmed susceptibility to malignant hyperthermia // *British Journal of Anaesthesia*. 2022. Vol. 80, Is. 6. P. 879–888. DOI: 10.1016/j.bja.2022.08.029.
4. Denborough M.A., Lovell R.R.H. Anaesthetic deaths in a family // *The Lancet*. 1960. Vol. 276, Is. 7140. P. 45. DOI: 10.1016/S0140-6736(60)92690-8.
5. Bojko B., Vasiljevic T., Boyaci E., Roszkowska A., Kraeva N., Ibarra Moreno C.A., Koivu A., Wasowicz M., Hanna A., Hamilton S., Riazi S., Pawliszyn J. Untargeted metabolomics profiling of skeletal muscle samples from malignant hyperthermia susceptible patients // *Can J Anaesth*. 2021. Vol. 68, Is. 6. P. 761–772. DOI: 10.1007/S12630-020-01895-Y.
6. Tanwar P., Naagar M., Malik G., Alam M.S., Singh T., Singh O., Maity M.K. A Review on Malignant Hyperthermia: Epidemiology, Etiology, Risk Factors, Diagnosis, Clinical Management and Treatment Modalities // *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*. 2023. Vol. 13. P. 138–161. DOI: 10.30574/wjbpshs.2023.13.1.0021.
7. Wang Q.L., Fang Y.J., Shuo Guo L., Jing T., Jing R., Yi F. Atypical symptoms of malignant hyperthermia: A rare causative mutation in the RYR1 gene // *Open Medicine*. 2022. Vol. 17, Is. 1. P. 239–244. DOI: 10.1515/MED-2021-0396.
8. Launikonis B.S., Murphy R.M. From muscle-based nonshivering thermogenesis to malignant hyperthermia in mammals // *Annual Review of Physiology*. 2025. Vol. 87. P. 131–150. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022724-105205.
9. Acosta I., Guillermo V., Fernández M. Malignant Hyperthermia Syndrome: A Clinical Case Report. *EJIFCC*. 2021. Vol. 32, Is. 2. P. 286–291. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34421497/> (дата обращения: 22.04.2024).
10. Henry M., Smith H., Hickingbotham M., Stein S., Liman-to K., Callier S., Wright D., Yeh J., Larach M., Rosenberg H., Kim H., Christensen K. P619: Risk factors for malignant hyperthermia crises and subsequent complications to inform model development for newborn population screening // *Genetics in Medicine Open*. 2025. Vol. 3, Is. 2. DOI: 10.1016/j.gimo.2025.102467.
11. Rüffert H., Bastian B., Bendixen D., Girard T., Heiderich S., Hellblom A., Hopkins P., Johannsen S., Snoeck M., Urwyler A., Glahn K., Bilmen J., Brand J., Bulger T., Diaz-Cambronero D., Dalmas A., Gillies R., Glauber V., Gupta P., Heytens L., Michalek-Sauberer L., Schuster F., Štěpánková D. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group // *British Journal of Anaesthesia*. 2021. Vol. 126, Is. 1. P. 120–130. DOI: 10.1016/j.bja.2020.09.029.
12. Trychta K.A., Harvey B.K. Caffeine and MDMA (Ecstasy) Exacerbate ER Stress Triggered by Hyperthermia // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23. P. 1974. DOI: 10.3390/ijms23041974.
13. Klincová M., Štěpánková D., Schröderová I., Klabusařová I., Štourač P. Malignant Hyperthermia in PICU—From Diagnosis to Treatment in the Light of Up-to-Date Knowledge // *Children*. 2022. Vol. 9, Is. 11. P. 1692. DOI: 10.3390/CHILDREN9111692.
14. 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, Is. 6. P. 1359–1366. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000421.
15. MHAUS. Malignant Hyperthermia Association of the United States. MHAUS website. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.mhaus.org/healthcare-professionals/be-prepared/safe-and-unsafe-anesthetics/> (дата обращения: 24.04.2024).
16. Rüffert H., Bastian B., Bendixen D., Girard T., Heiderich S., Hellblom A., Hopkins P., Johannsen S., Snoeck M., Urwyler A., Glahn K. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group // *British journal of anaesthesia*. 2021. Vol. 126, Is. 1. P. 120–130. DOI: 10.1016/j.bja.2020.09.029.
17. Gupta P.K., Hopkins P.M. Diagnosis and management of malignant hyperthermia // *Bja Education*. 2017. Vol. 17, Is. 7. P. 249–254. DOI: 10.1093/bjaed/mkw079.
18. Barbosa T., Machado A., Correia I., Sá A. Malignant hyperthermia: a case report with good outcome // *Porto Biomedical Journal*. 2021. Vol. 6, Is. 1. P. 80. DOI: 10.1097/pbj.0000000000000080.
19. Bin X., Wang B., Tang Z. Malignant hyperthermia: a killer if ignored // *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. 2022. Vol. 37, Is. 4. P. 435–444. DOI: 10.1016/j.jopan.2021.08.018.
20. Hopkins P.M., Rüffert H., Snoeck M.M., Girard T., Glahn F.R., Müller C.R., Urwyler A. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility // *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2015. Vol. 115, Is. 4. P. 531–539. DOI: 10.1093/bja/aev225.
21. Hopkins P.M., Girard T., Dalay S., Jenkins B., Thacker A., Patteril M., McGrady E. Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists // *Anaesthesia*. 2021. Vol. 76, Is. 5. P. 655–664. DOI: 10.1111/anae.15317.
22. Riazi S., Kraeva N., Hopkins P.M. Malignant hyperthermia in the post-genomics era: new perspectives on an old concept // *Anesthesiology*. 2018. Vol. 128, Is. 1. P. 168. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001878.
23. Stowell K. Henry Rosenberg, Mark Davis, Danielle James, Neil Pollock // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007. Vol. 2, Is. 21. DOI: 10.1186/1750-1172-2-21.
24. Gemelli C., Traverso M., Trevisan L., Fabbri S., Scarsi E., Carlini B., Prada V., Mongini T., Ruggiero L., Patrone S., Gallone S., Iodice R., Pisciotto L., Zara F., Origone P., Rota E., Minetti C., Bruno C., Schenone A., Mandich P., Fiorillo C., Grandis M. An integrated approach to the evaluation of patients with asymptomatic or minimally symptomatic hyperCKemia //

Muscle & Nerve. 2022. Vol. 65, Is. 1. P. 96–104. DOI: 10.1002/mus.27448.

25. Carpenter D., Ringrose C., Leo V., Morris A., Robinson R.L., Halsall P.J., Hopkins P.M., Shaw M. The role of CACNA1S in predisposition to malignant hyperthermia // BMC Med Genetics. 2009. Vol. 10. P. 104. DOI: 10.1186/1471-2350-10-104.

26. Gaburjakova J., Gaburjakova M. Molecular Aspects Implicated in Dantrolene Selectivity with Respect to Ryanodine Receptor Isoforms // International Journal of Molecular Sciences. 2023. Vol. 24. P. 5409. DOI: 10.3390/ijms24065409.

27. Лебединский К.М., Прокопьев Г.Г., Степаненко С.М., Дунц П.В., Молчанов И.В., Овечкин А.М., Александрович Ю.С., Ломиворотов В.В., Шень Н.П., Трембач А.В., Золотухин К.Н., Пичугин В.В., Боронина И.В., Диордиев А.В., Ростовцев С.И. Злокачественная гипертермия, вызванная анестезией // Анестезиология и реаниматология. 2023. № 6. DOI: 10.17116/anaesthesiology20230616.

28. Liu H., Cao Y., Xue X., Bai Z., Wu S. Clinical efficacy of sodium bicarbonate in treating pediatric metabolic acidosis with varying level of acid–base balance parameters: a real-world study // BMC medicine. 2023. Vol. 21, Is. 1. P. 473. DOI: 10.1186/s12916-023-03189-8.

29. Gong X. Malignant hyperthermia when dantrolene is not readily available // BMC anesthesiology. 2021. Vol. 21. P. 1–11. DOI: 10.1186/s12871-021-01328-3.