

Ким Е.С.¹, Горбачев В.И.², Унжаков В.В.¹

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

¹ КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»
Министерства здравоохранения Хабаровского края
(680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Одним из наиболее тяжёлых осложнений современной анестезии является злокачественная гипертермия, являющаяся фармакогенетическим заболеванием, фенотипически проявляющимся гиперметаболизмом скелетных мышц и рабдомиолизом во время или после проведения общей анестезии с применением ингаляционных анестетиков и сукцинилхолина. В России проблема злокачественной гипертермии в настоящее время остаётся нерешённой. Главным образом это объясняется тем, что на отечественном фармацевтическом рынке по-прежнему не легализован и, соответственно, официально запрещён к ввозу, распространению и применению единственный специфический препарат, созданный для эффективного лечения злокачественной гипертермии, – дантролен. Следовательно, если в мировой практике клиническое ведение криза злокачественной гипертермии не представляется трудным, то в России специфическая терапия указанного синдрома является фактически невозможной. В данной работе освещена нормативно-правовая база специфического лечения злокачественной гипертермии в России, допускающая возможность как законного ввоза на территорию Российской Федерации дантролена в качестве незарегистрированного лекарственного средства, если речь идёт об оказании медицинской помощи по жизненным показаниям конкретному пациенту, так и его несанкционированного применения по жизненным показаниям в ситуации крайней необходимости. В статье приведены рекомендации отечественных специалистов по лечению злокачественной гипертермии. При этом в качестве возможной альтернативы дантролену рассматриваются препараты магния, роль которых в лечении криза злокачественной гипертермии продолжает уточняться.

Таким образом, учитывая все более широкое применение российскими анестезиологами ингаляционной анестезии, обеспечить безопасность больных в отношении развития злокачественной гипертермии, возможно только в случае официальной регистрации на отечественном рынке дантролена. Также на территории России следует создать сеть соответствующих консультативно-диагностических центров. Перечисленные меры, безусловно, повысят эффективность лечения и предупреждения тяжелейших последствий этого заболевания в нашей стране.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия, профилактика злокачественной гипертермии, лечение злокачественной гипертермии, дантролен

MALIGNANT HYPERTHERMIA: CURRENT APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT

Kim E.S.¹, Gorbachev V.I.², Unzhakov V.V.¹

¹ Postgraduate Institute for Public Health Workers
(ul. Krasnodarskaya 9, Khabarovsk 680009, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education –
Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

One of the most serious complications of modern anesthesia is malignant hyperthermia, which is a pharmacogenetic disease phenotype manifested by skeletal muscle hypermetabolism and rhabdomyolysis during or after general anesthesia with the use of inhaled anesthetics and succinylcholine. In Russia, the problem of malignant hyperthermia remains unresolved. This is mainly due to the fact that the only specific drug dantrolene created for the effective treatment of malignant hyperthermia is still not legalized and thus formally prohibited to import, disseminate and apply on the domestic pharmaceutical market. This article deals with the regulatory framework of specific treatment of malignant hyperthermia in Russia, allowing the possibility to legally import to the territory of the Russian Federation dantrolene as an unregistered drug, if it is a question of rendering medical assistance on vital indications to a particular patient, or its unauthorized use for vital indications in a situation of extreme necessity. The article presents the recommendations of domestic experts on the treatment of malignant hyperthermia. In this case, as a possible alternative to dantrolene, magnesium preparations are considered, whose role in the treatment of the crisis of malignant hyperthermia continues to be specified.

Thus, given the increasing use of inhalation anesthesia by Russian anesthetists, to ensure the safety of patients with regard to the development of malignant hyperthermia, it is possible only in the case of official registration in the domestic dantrolene market. Also, in the territory of Russia, a network of relevant consultative and diagnostic centers should be established. These measures will undoubtedly increase the effectiveness of treatment and prevention of severe consequences of this disease in our country.

Key words: malignant hyperthermia, prevention of malignant hyperthermia, treatment of malignant hyperthermia, dantrolene

Злокачественная гипертермия (ЗГ) является следственным потенциально фатальным аутосомно-доминантным заболеванием скелетной мускулатуры, проявляющимся характерной гиперметаболической реакцией вследствие неконтролируемого увеличения уровня внутриклеточного кальция (Ca^{2+}) в мышце. ЗГ развивается у восприимчивых к ней лиц во время или после проведения общей анестезии с применением ингаляционных анестетиков и сукцинилхолина (триггерные агенты) [3, 13, 15, 19, 20].

По различным данным, распространённость ЗГ составляет 1 случай на 12000–15000 анестезий у детей и 1 случай на 50000–100000 анестезий у взрослых [2, 6, 7, 10, 12]. При этом наиболее тяжёлая с высокой вероятностью неблагоприятного исхода фулминантная форма ЗГ встречается в 1 случае на 25000 анестезий [10, 21]. По-видимому, истинное число лиц, имеющих предрасположенность к ЗГ (ПЗГ), значительно выше, поскольку у пациентов с ПЗГ в анамнезе могут быть операции под общей анестезией без особенностей, и не каждый пациент с ПЗГ подвергается общей анестезии [4].

Основной причиной ПЗГ является мутация гена, кодирующего рианодиновый рецептор первого типа (RyR1), который представлен кальциевым каналом саркоплазматического ретикулаума скелетных мышц [10, 11, 14, 16, 17]. Нарушение структуры рецептора приводит к тому, что все триггерные агенты, прочно связываясь с ним, переводят канал в перманентно открытое состояние [10, 22, 23]. При этом концентрация Ca^{2+} в саркоплазме начинает стремительно нарастать, несмотря на сохранность механизма его обратного захвата, что сопровождается развитием генерализованного неразрешающегося сокращения скелетной мускулатуры по типу контрактуры. Мышечное сокращение является весьма энергоёмким процессом, но при развитии контрактуры ввиду того, что перемещение равно нулю, энергия переходит не в форму механической работы, а в форму тепла. Это и является причиной подъёма температуры, наблюдающегося при кризе ЗГ примерно у трети пациентов. Рост потребления кислорода (O_2) и массивное образование углекислого газа (CO_2) в результате мышечного сокращения формируют системный гиперметаболизм и гипоксию. Непрерывное мышечное сокращение становится причиной «механической» ишемии ткани скелетной мускулатуры. В итоге происходит разрушение поперечно-полосатых мышц (рабдомиолиз). В дальнейшем грубые системные метаболические расстройства быстро приводят к полиорганной недостаточности [7, 10, 18]. Следует отметить, что, несмотря на достижение большого прогресса в изучении ЗГ, патофизиологические механизмы этого состояния у людей до сих пор не до конца ясны [12].

По мнению ряда специалистов, в клинической картине ЗГ целесообразно выделить ранние симптомы, появляющиеся уже во время анестезии (тахикардия, тахипноэ, аритмия, мышечная ригидность, гиперкапния), и поздние симптомы, появляющиеся в тот же день и подтверждающие развитие заболевания (повышение температуры, изменение цвета кожи, миоглобинурия, гиперкалиемия, повы-

шение креатинфосфокиназы, смешанный ацидоз) [2, 3, 7, 10].

Современная диагностика ПЗГ включает в себя два способа: галотан-кофеиновый контрактурный тест (ГККТ) *in vitro* и метод генетического исследования [4, 6, 12]. Достоинствами последнего являются, прежде всего, высокая специфичность и малая инвазивность. Главный недостаток генетического исследования – это невысокая чувствительность, ввиду чего данный метод исследования не может считаться скрининговым для выявления лиц с ПЗГ. Несмотря на то, что возможности генетического анализа расширяются, «золотым стандартом» диагностики ПЗГ является галотан-кофеиновый контрактурный тест. Хотя ГККТ является высокоинвазивным методом, требующим проведения мышечной биопсии, он выгодно отличается высокой специфичностью и чувствительностью [4, 6]. Нужно отметить, что генетическое обследование не заменяет ГККТ, а дополняет его при обследовании членов семей больных с ЗГ. Вместе с тем, генетическое тестирование имеет большое значение для прогнозирования состояния здоровья пациента и его ближайших родственников в будущем [4, 6].

Следует подчеркнуть, что внедрение новых средств для общей анестезии не решило проблему профилактики ЗГ, поскольку список триггерных агентов расширяется по мере накопления сведений о новых случаях ЗГ у человека [2, 10, 12]. Тем не менее, по мнению ряда авторов, анестезия у пациентов с ПЗГ должна планироваться как процедура с обязательной госпитализацией и проведением расширенного периоперационного мониторинга [2, 3, 10]. Важно помнить, что риск возникновения злокачественной гипертермии повышается при наличии у пациента или у членов его семьи подозрительных и схожих случаев в анамнезе, внезапной смерти или остановки сердца во время операции у родственников. Поэтому перед любой анестезией необходим тщательный сбор и анализ анамнеза [3].

Профилактика ЗГ подразумевает, с одной стороны, исключение из схемы проведения анестезии препаратов-триггеров, а с другой – использование таких безопасных препаратов, как внутривенные анестетики и гипнотики, опиоидные анальгетики, газообразные ингаляционные анестетики, местные анестетики, недеполяризующие миорелаксанты [2, 3]. Вместе с тем в некоторых работах отдельные представители неингаляционных анестетиков (кетамин) и аминостероидные мышечные релаксанты рассматриваются в качестве веществ, подозреваемых в наличии триггерных свойств [10]. При проведении профилактических мероприятий в отношении ЗГ наркозно-дыхательный аппарат должен быть оснащён одноразовым дыхательным контуром и новым абсорбентом углекислого газа. При этом испарители должны быть отключены, а аппарат продут воздушно-кислородной смесью со скоростью газотока 10 л/мин в течение 20 мин [3].

К настоящему времени единственным специфическим препаратом для эффективного лечения ЗГ остаётся дантролен [1, 3, 5, 8, 9]. Дантролен является

мышечным релаксантом, механизм действия которого состоит в замедлении высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума и снижении таким образом концентрации кальция в цитоплазме миоцитов, в результате чего угнетается сократимость мышечных волокон и купируется гиперметаболизм мышечной клетки [2, 3]. Существует и другое мнение о механизме действия дантролена, согласно которому препарат непосредственно связывается с рианодиновыми рецепторами, блокируя тем самым выход Ca^{2+} в клетку [7]. Если без использования дантролена летальность при развитии ЗГ достигала 90 %, включение его в терапию и профилактику позволило снизить летальность при развитии указанного синдрома, по одним данным, до 12–20 %, а по другим – до 4–7 % [3, 8, 9, 10].

Согласно протоколу Североамериканской ассоциации по злокачественной гипертермии (MHAUS), рекомендованному в 1993 г., никакой общей анестетик не может быть использован, если в лечебном учреждении не имеется необходимого запаса дантролена (минимум 36 флаконов по 20 мг). В случае развития ЗГ дантролен необходимо назначать в дозе, купирующей все клинические проявления этого синдрома. Несоблюдение данного правила может привести к рецидиву ЗГ. Если применение препарата в максимально допустимой разовой дозе не сопровождается улучшением состояния больного, необходимо поставить вопрос об уточнении диагноза [2, 3].

Следует отметить, что в отношении лечения ЗГ мировые стандарты, являющиеся общепринятыми, существенно отличаются от российских [2, 10]. При этом парадокс заключается в том, что дантролен до сих пор не легализован на российском фармацевтическом рынке и, соответственно, официально запрещён к распространению и применению на территории Российской Федерации (РФ) [10]. Вместе с тем возможность законного ввоза на территорию РФ дантролена в качестве незарегистрированного лекарственного средства все-таки существует, если речь идёт об оказании медицинской помощи по жизненным показаниям конкретному пациенту на основании однократного разрешения, выданного Министерством здравоохранения РФ (Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (глава 9, пункт 3) и Постановление Правительства РФ от 29.09.2010 г. № 771 «О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации (пункт 10)). Однако если при атипичном варианте развития ЗГ, уступающем по степени тяжести и выраженности фулминантной форме ЗГ, своевременная клиническая диагностика позволяет эффективно и быстро разрешить возникший инцидент без применения дантролена, то при наихудшем варианте развития ситуации вышеперечисленные нормативно-правовые акты далеко не всегда позволяют своевременно получить данный препарат [5, 10].

Вместе с тем, несмотря на то, что в настоящее время в России дантролен не зарегистрирован, его несанкционированное применение допускается по жизненным показаниям в ситуации крайней необхо-

димости (ст. 39 Общей части Уголовного кодекса РФ; ст. 2.7 Кодекса РФ об административных правонарушениях; ст. 1067 Гражданского кодекса РФ), которая исключает ответственность за нарушение правовой нормы или причинение ущерба, если предпринимаемые меры являлись единственно возможными в данных обстоятельствах способами предотвращения наступления более тяжких последствий [9]. Именно на таких правовых основаниях дантролен был впервые успешно использован для купирования криза ЗГ у четырёхлетнего ребёнка в марте 2013 г. в г. Санкт-Петербурге [9].

В контексте вышесказанного о возможностях лечения ЗГ в России представляются важными рекомендации отечественных специалистов по лечению указанного синдрома, предложенные в 2014 г. [3]. По мнению авторов, при развитии ЗГ лечение должно включать в себя следующие мероприятия:

- прекращение введения триггерных препаратов (ингаляционные анестетики, сукцинилхолин);
- гипервентиляция кислородом в концентрации 100 %;
- введение дантролена;
- контроль газов и электролитов артериальной крови, уровня креатинфосфокиназы;
- устранение ацидоза гидрокарбонатом натрия;
- устранение гиперкалиемии глюкозой и инсулином;
- форсированный диурез фуросемидом или маннитом;
- устранение гипертермии физическими методами (обкладывание льдом туловища, промывание раневой области и полостей охлаждённым физиологическим раствором);
- поддержание деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Все пациенты после эпизода ЗГ должны находиться в отделении реанимации и интенсивной терапии не менее суток. В случае отсутствия положительной динамики в состоянии пациента при продолжительном введении дантролена необходимо дифференцировать диагноз ЗГ с другими схожими по клинической картине состояниями [3].

Вопрос о целесообразности использования дантролена для предупреждения ЗГ является не до конца изученным. В то же время, по мнению многих авторов, профилактическое применение дантролена в интраоперационном периоде не рекомендуется [2, 3].

Поскольку в России в настоящее время специфическая терапия ЗГ юридически фактически невозможна, то в качестве возможной альтернативы ему российскими специалистами стали рассматриваться препараты магния (Mg^{2+}), являющиеся прямыми антагонистами Ca^{2+} [3, 5]. Так, А.А. Казанцева и К.М. Лебединский (2014) на основании результатов проведённого исследования на фрагментах скелетных мышц крыс предположили, что магний может способствовать разрешению медикаментозно-спровоцированной контрактуры. Однако он не способен поддерживать жизнеспособность мышцы при продолжительном воздействии триггерного агента. По мнению авторов, место ионов магния в лечении

криза ЗГ ещё предстоит уточнить, но полноценной альтернативой дантролену препараты магния служить не могут [5]. Важно отметить, что Федерацией анестезиологов и реаниматологов России в 2014 г. в проекте рекомендаций по периоперационному ведению пациентов с нервно-мышечными заболеваниями препараты магния указаны в качестве возможной альтернативы дантролену, которые следует назначать как можно раньше при развитии ЗГ [3].

Таким образом, если в мировой практике в настоящее время клиническое ведение криза ЗГ не представляется трудным, то в России проблема злокачественной гипертермии до сих пор продолжает оставаться нерешённой, поскольку специфическая терапия данного синдрома представляется фактически невозможной. Основным на сегодняшний день остаётся вопрос официальной регистрации дантролена на отечественном фармацевтическом рынке. Целесообразным является создание в России хотя бы нескольких консультативно-диагностических центров (например, по одному в каждом федеральном округе), обладающих всем необходимым спектром современных возможностей для диагностики ПЗГ (на сегодня единственный подобный центр начал создаваться несколько лет назад в г. Санкт-Петербурге) [9]. Важным представляется иметь на базе какого-нибудь крупного медицинского учреждения в каждом федеральном округе официально приобретённый комплект дантролена, достаточный для эффективного лечения одного взрослого пациента. В случае возникновения криза ЗГ через единую «горячую линию», функционирующую в круглосуточном режиме (таковая в России существует) [9], можно было бы скоординировать скорейшую доставку из указанных выше медицинских центров дантролена, применение которого существующая нормативно-правовая база позволяет, несмотря на отсутствие его официальной регистрации, по жизненным показаниям в ситуации крайней необходимости. Перечисленные меры, безусловно, помогли бы повысить эффективность предупреждения и лечения ЗГ в России.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Анестезиология: национальное руководство. Краткое издание / Под ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 656 с.
Bunyatyana AA, Mizikov VM. (ed.). (2017). Anesthesiology: national guidelines. Brief edition [*Anesteziologiya: natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie*]. Moskva, 656 p.
2. Волков В.П. Злокачественная гипертермия // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 47–54.
Volkov VP. (2012). Malignant hyperthermia [*Zlokachestvennaya gipertermiya*]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*, 9 (4), 47–54.
3. Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Белкин А.А., Бутров А.В., Кондратьев А.Н., Лубнин А.Ю., Магомедов М.А., Николаенко Э.М., Овечкин А.М., Шифман Е.М., Щеголев А.В. Периоперационное ведение пациентов с нервно-мышечными заболеваниями

(проект клинических рекомендаций ФАР России) // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 58–75.

Zabolotskikh IB, Lebedinskiy KM, Belkin AA, Butrov AV, Kondratyev AN, Lubnin AYu, Magomedov MA, Nikolaenko EM, Ovechkin AM, Shifman EM, Shchegolev AV. (2014). Perioperative management of patients with neuromuscular disease (project of FAR clinical guidelines) [*Perioperatsionnoe vedenie patsientov s nervno-myshechnymi zabolovaniyami (proekt klinicheskikh rekomendatsiy FAR Rossii)*]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*, 8 (2), 58–75.

4. Казанцева А.А., Котелевская Е.А., Лебединский К.М. Генетика предрасположенности к злокачественной гипертермии у пациентов российской популяции: пилотное исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 3–7.

Kazantseva AA, Kotelevskaya EA, Lebedinskiy KM. (2014). Genetics of susceptibility to malignant hyperthermia in patients of Russian population: a pilot study [*Genetika predraspolozhennosti k zlokachestvennoy gipertermii u patsientov rossiyskoy populyatsii: pilotnoe issledovanie*]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*, 11 (4), 3–7.

5. Казанцева А.А., Лебединский К.М. Влияние ионов магния на контрактуру скелетной мышцы: поиск альтернативы дантролену? // XIV съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов: тез. докл. (Казань, 20–22 сентября 2014 г.). – Казань, 2014. – С. 142.

Kazantseva AA, Lebedinskiy KM. (2014). Influence of magnesium ions on the contraction of skeletal muscle: the search for alternatives to dantrolene? [*Vliyanie ionov magniya na kontrakturu skeletnoy myshtsy: poisk al'ternativy dantrolenu?*]. *XIV sjezd Federatsii anesteziologov i reanimatologov: tezis dokladov*. Kazan, 142.

6. Казанцева А.А., Лебединский К.М. Современные методы диагностики предрасположенности к злокачественной гипертермии // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 4. – С. 64–68.

Kazantseva AA, Lebedinskiy KM. (2014). Modern methods to diagnose susceptibility to malignant hyperthermia [*Sovremennye metody diagnostiki predraspolozhennosti k zlokachestvennoy gipertermii*]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*, (4), 64–68.

7. Карамян Р.А. Злокачественная гипертермия // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 157–161.

Karamyan RA. (2016). Malignant hyperthermia [*Zlokachestvennaya gipertermiya*]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 18 (1), 157–161.

8. Колесникова Е.Ю., Журавлева Е.О., Асецкая И.Л., Затолчина К.Э. Выявление и оценка случаев злокачественной гипертермии в условиях анестезиологического пособия: анализ базы данных спонтанных сообщений // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2015. – № 3. – С. 5–12.

Kolesnikova EYu, Zhuravleva EO, Asetsckaya IL, Zatochina KE. (2015). Identification and assessment of cases of malignant hyperthermia under conditions of anesthesia: an analysis of databases of spontaneous messages [*Vyyavlenie i otsenka sluchaev zlokachestvennoy gipertermii v*

usloviyakh anesteziologicheskogo posobiya: analiz bazy dannykh spontannykh soobshcheniy]. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*, (3), 5-12.

9. Лебединский К.М., Казанцева А.А. Комитет по проблеме злокачественной гипертермии Федерации анестезиологов и реаниматологов: что сделано за два года? // XIV съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов: тез. докл. (Казань, 20–22 сентября 2014 г.). – Казань, 2014. – С. 193.

Lebedinskiy KM, Kazantseva AA. (2014). The Committee on the problem of malignant hyperthermia of the Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists: what has been done in two years? [Komitet po probleme zlokachestvennoy gipertermii Federatsii anesteziologov i reanimatologov: chto sdelano za dva goda?]. *XIV sjezd Federatsii anesteziologov i reanimatologov: tezisy dokladov*. Kazan, 193.

10. Леменева Н.В. Злокачественная гипертермия у ребенка (клиническое наблюдение) // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 3. – С. 75-78.

Lemeneva NV. (2012). Malignant hyperthermia in a child (clinical case) [Zlokachestvennaya gipertermiya u rebenka (klinicheskoe nablyudenie)]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*, (3), 75-78.

11. Шнайдер Н.А. Злокачественная гипертермия – генетика, диагностика, профилактика // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2007. – № 4. – С. 32–36.

Shnyder NA. (2007). Malignant hyperthermia – genetics, diagnosis, prevention [Zlokachestvennaya gipertermiya – genetika, diagnostika, profilaktika]. *Ostrye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha*, (4), 32-36.

12. Шнайдер Н.А., Шнайдер В.А. Злокачественная гипертермия (синдром Икара): новый взгляд на старую проблему // Нервно-мышечные болезни. – 2014. – № 1. – С. 21–29.

Shnyder NA, Shnyder VA. (2014). Malignant hyperthermia (Icarus syndrome): a new look at an old problem [Zlokachestvennaya gipertermiya (sindrom Ikara): novyy vzglyad na staruyu problemu]. *Nervno-myshechnye bolezni*, (1), 21-29.

13. Capacchione JF, Muldoon ShM. (2009). The relationship between exertional heat illness, exertional rhabdomyolysis, and malignant hyperthermia. *Anesth Analg*, (10), 30.

14. Carpenter D, Robinson RL, Quinnell RJ, Ringrose C, Hogg M, Casson F, Booms P, Iles DE, Halsall PJ, Steele DS, Shaw MA, Hopkins PM. (2009). Genetic variation in RYR1 and malignant hyperthermia phenotypes. *Br J Anaesth*, (103), 538-548.

15. Dong-Chan K. (2012). Malignant hyperthermia. *Korean J Anesthesiol*, 63 (5), 391-401.

16. Dowling JJ, Lillis S, Amburgey K, Zhou H, Al-Sarraj S, Buk SJ, Wraige E, Chow G, Abbs S, Leber S, Lachlan K, Baralle D, Taylor A, Sewry C, Muntoni F, Jungbluth H. (2011). King-Denborough syndrome with and without mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. *Neuromuscul Disord*, (21), 420-427.

17. Girard T, Suhner M, Levano S, Singer M, Zollinger A, Hofer CK. (2008). A fulminant malignant hyperthermia episode in a patient with ryanodine receptor gene mutation p.Tyr522Ser. *Anesth Analg*, (107), 1953-1955.

18. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MMJ, Urwyler A, Wappler F. (2010). Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth*, 105 (4), 417-420.

19. Gurnaney H, Brown A, Litman RS. (2009). Malignant hyperthermia and muscular dystrophies. *Anesth Analg*, (109), 1043-1048.

20. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. (2007). Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis*, 2 (21), 1750-1772.

21. Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. (2009). Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology*, (110), 89-94.

22. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S. (2001). Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth*, 86 (2), 283-287.

23. Wappler F. (2001). Malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol*, (18), 632-652.

Сведения об авторах Information about the authors

Ким Евгений Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края (680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; тел. (4212) 39-04-52; e-mail: evgen.kim2010@yandex.ru)

Kim Evgeniy Sergeevich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Postgraduate Institute for Public Health Workers (680009, Khabarovsk, ul. Krasnodarsnaya, 9; tel. (4212) 39-04-52; e-mail: evgen.kim2010@yandex.ru)

Горбачев Владимир Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; e-mail: gorbachevi@yandex.ru)

Gorbachev Vladimir Ilych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; e-mail: gorbachevi@yandex.ru)

Унжаков Виталий Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края (e-mail: mikluho@mail.ru)

Unzhakov Vitaliy Vladimirovich – Doctor of Medical Sciences, Docent, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Postgraduate Institute for Public Health Workers (e-mail: mikluho@mail.ru)