

Перспективы гистоморфологической и генетической диагностики аутопсия-негативной внезапной сердечной смерти

Б.Н. Кульбицкий¹, О.А. Владыкина², Д.В. Богомолов¹, А.И. Кадыкова³, Р.В. Деев^{1,3}

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия;

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В статье представлены перспективы гистологической и генетической диагностики случаев внезапной сердечной смерти, при которых первичные результаты аутопсии не выявляют очевидных патологических изменений.

В последние годы наблюдается увеличение числа случаев аутопсия-негативной, в том числе сердечной смерти, что создаёт предпосылки для разработки методов более точной диагностики причин летального исхода и возможной профилактики подобных случаев в будущем. В статье рассматриваются современные методы гистологического исследования тканей сердца, а также подходы к молекулярно-генетическому тестированию, которые могут быть полезны в идентификации субклинических состояний, приводящих к внезапной сердечной смерти.

Молекулярно-генетические методы исследования внезапной сердечной смерти остаются малоизученными, и на сегодняшний день в России недостаточно крупных исследований молекулярно-генетических причин подобных летальных исходов, что обуславливает перспективность развития направления на стыке медицинской генетики, патологической анатомии и судебно-медицинской экспертизы.

Статья представляет собой краткий обзор результатов гистологической и генетической диагностики случаев внезапной сердечной смерти, в котором авторы предлагают подходы к интеграции данных методов в диагностический процесс, что обеспечит их эффективное использование в патологоанатомической и судебно-медицинской практике. Авторы статьи указывают на необходимость дальнейших исследований, включая использование новейших технологий в гистологическом и генетическом анализе, а также анализ больших данных для выявления новых патологических механизмов внезапной сердечной смерти.

Медико-генетическое консультирование по вопросам генетической предрасположенности к внезапной сердечной смерти поможет выявить группу риска и снизить смертность. В будущем возможно выявление связи генетических предикторов внезапной сердечной смерти с дефектами экспрессии сократительных белков миокарда с последующим подтверждением этих дефектов методом иммуногистохимического анализа.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть; аутопсия-негативная сердечная смерть; патологическая анатомия; гистология; генетическое типирование; сердечная патология; макроскопическая оценка; скрытые патологические процессы; генетические мутации.

Как цитировать:

Кульбицкий Б.Н., Владыкина О.А., Богомолов Д.В., Кадыкова А.И., Деев Р.В. Перспективы гистоморфологической и генетической диагностики аутопсия-

негативной внезапной сердечной смерти // Судебная медицина. 2024. Т. 10, № 4. С. 000–000. DOI: <https://doi.org/10.17816/fm16192>

Рукопись получена: 07.10.2024 Рукопись одобрена: 11.12.2024 Опубликовано online: 30.12.2024

Prospects of histomorphological and genetic diagnosis of autopsy-negative sudden cardiac death

Boris N. Kulbitskiy¹, Olga A. Vladykina², Dmitry V. Bogomolov¹, Anastasya I. Kadykova³, Roman V. Deev^{1,3}

¹ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents the prospects of histological and genetic diagnosis in cases of sudden cardiac death, where initial autopsy results do not reveal any obvious pathological changes.

In recent years, there has been an increase in cases of autopsy-negative sudden cardiac death, creating a foundation for the development of methods for more accurate diagnosis of the causes of fatal outcomes and potential prevention of similar cases in the future. The article discusses modern methods of histological examination of heart tissues, as well as approaches to molecular genetic testing that may be useful in identifying subclinical conditions leading to sudden cardiac death.

Molecular genetic methods for studying sudden cardiac death are still underexplored; therefore, the intersection of medical genetics, pathological anatomy, and forensic expertise is a very important and promising area in domestic medicine. Currently, there are few large-scale studies on the molecular genetic causes of sudden cardiac death in Russia, making the direction of diagnosing such fatal outcomes at the intersection of medical genetics, pathological anatomy, and forensic expertise particularly significant and promising in domestic medicine.

This brief overview summarizes the results of histological and genetic diagnostics in cases of sudden cardiac death. The authors suggest approaches to the integration of these methods into the diagnostic process, which will ensure their effective use in pathological and forensic practice. The authors of the article point out the need for further research, including the use of the latest technologies in histological and genetic analysis, as well as big data analysis to identify new pathological mechanisms of sudden cardiac death.

Medical and genetic counselling for genetic predisposition to sudden cardiac death will help to identify the risk group and reduce mortality. In the future, it may be possible to identify the association of genetic predictors of sudden cardiac death with defects in the expression of myocardial contractile proteins with subsequent confirmation of these defects by immunohistochemical analysis.

Keywords: sudden cardiac death; autopsy-negative cardiac death; pathological anatomy; histology; genetic typing; cardiac pathology; macroscopic assessment; hidden pathological processes; genetic mutations.

To cite this article:

Kulbitskiy BN, Vladykina OA, Bogomolov DV, Kadykova AI, Deev RV. Prospects of histomorphological and genetic diagnosis of autopsy-negative sudden cardiac death.

ВВЕДЕНИЕ

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают первое место в структуре смертности взрослого населения во многих странах мира, в том числе и в России [1]. По данным демографического ежегодника Российской Федерации за 2020 год, доля смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы (коды по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, Десятого пересмотра I00–I99) составила 43,9%, а количество умерших — 938 536 человек (446 928 мужчин и 491 608 женщин). Предположительно, 1/4 этих смертей развивается по механизму внезапной сердечной смерти.

Внезапная сердечная смерть — это ненасильственный, неожиданно наступивший летальный исход, произошедший мгновенно или в течение одного часа с момента возникновения острых клинических изменений [1]. В литературе есть терминологическая путаница, и под термином «внезапная сердечная смерть» может пониматься обратимый процесс, приравненный к клинической смерти [2]. Если событие было обратимо, то правомерно использовать термин «внезапная остановка кровообращения». Совместно с термином «внезапная сердечная смерть» используется также определение «внезапная смерть». Внезапная смерть — это непредвиденный летальный исход, возникший в течение одного часа с момента появления первых клинических признаков у здоровых людей и не связанный с травмой. О внезапной смерти при летальном исходе без свидетелей говорят в том случае, если погибший находился в удовлетворительном состоянии за 24 часа до смерти, и его в этот временной интервал видели живым [2, 3]. Основное отличие от внезапной сердечной смерти заключается в том, что внезапная смерть происходит в результате некардиальных причин, а, например, из-за разрыва аневризмы сосудов головного мозга, тромбоэмболии лёгочной артерии. Судебно-медицинская экспертиза внезапной сердечной смерти осложнена тем, что в некоторых случаях у погибшего не обнаруживаются структурные и/или гистологические изменения в миокарде. В этом случае причина смерти устанавливается как аутопсийно-негативная (аутопсийно-отрицательная) и трактуется как синдром внезапной аритмической смерти (sudden arrhythmic death syndrome, SADS) или, если летальный исход наступил во сне, как синдром внезапной необъяснимой смерти (sudden unexplained nocturnal death syndrome, SUNDS) [4–6]. Применяемая терминология обобщена в табл. 1 [2–12].

Причины, по которым развивается внезапная сердечная смерть, отличаются в разных возрастных группах (табл. 2) [13].

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ

Средняя популяционная частота внезапной сердечной смерти в развитых странах варьирует от 1,4 на 100 000 человеко-лет среди женщин до 6,68 среди мужчин [9]. Среди молодых людей в возрасте до 35 лет частота внезапной сердечной смерти составляет от 0,46–3,7 на 100 000 человеко-лет [4]. Частота синдрома внезапной аритмической смерти (SADS) представлена в табл. 3 [14–19].

¹ Федеральная служба государственной статистики [Интернет]. Демографический ежегодник России. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207>.

СТАНДАРТНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

К стандартным методам диагностики внезапной сердечной смерти относятся:

- секционное исследование (вскрытие) трупа: макроскопическое исследование трупа, позволяющее выявить морфологические изменения в органах и тканях, обусловившие летальный исход;
- гистологическое исследование: изучение микроскопических препаратов тканей, позволяющее провести детальный анализ изменений на тканевом и клеточном уровнях;
- токсикологическое исследование: определение концентрации лекарственных веществ, алкоголя, наркотиков и других токсических веществ в крови и тканях;
- иммуногистохимическое исследование: изучение экспрессии маркеров, подтверждающих патологические изменения кардиомиоцитов и стромы сократительного миокарда и проводящей системы сердца;
- молекулярно-генетическое исследование: выявление генетических мутаций, связанных с внезапной сердечной смертью [20].

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца представляет собой группу клинических синдромов, вызванных недостаточным кровоснабжением миокарда, обусловленным атеросклеротическим изменением в стенках коронарных артерий, что приводит к гипоксии и повреждению миокарда.

Ишемическая болезнь сердца является основной причиной внезапной сердечной смерти и имеет важное значение в патологической анатомии. Для диагностики и понимания механизмов внезапной сердечной смерти важны знания классификации ишемической болезни сердца, а также макроскопические и микроскопические признаки заболевания.

Макроскопические изменения при ишемической болезни сердца зависят от стадии и формы заболевания:

- стабильная стенокардия: наблюдаются минимальные макроскопические изменения, такие как неоднородная окраска миокарда стенок обоих желудочков;
- инфаркт миокарда: на ранних стадиях (6–12 ч) может отсутствовать видимая макроскопическая патология; на более поздних стадиях (18–24 ч) появляется бледность или цианоз поражённой области миокарда; через 2–3 дня поражённая область, окружённая зоной гиперемии и геморрагии, становится желтовато-белой; на 7–10-й день некротическая ткань становится мягкой и желеобразной, через несколько недель инфарктная зона замещается рубцовой тканью [21];
- ишемическая кардиомиопатия: отмечаются утолщение стенок сердца, увеличение размеров сердца, иногда наличие рубцов от перенесённых инфарктов [22].

Микроскопические изменения тоже варьируют в зависимости от формы и стадии ишемической болезни сердца.

- Стабильная стенокардия: наблюдаются минимальные изменения, такие как умеренная гипертрофия кардиомиоцитов и субэндокардиальная вакуолизация.
- Инфаркт миокарда: на ранних стадиях (6–12 ч) гистологические изменения минимальны и могут быть трудно различимы (включают начало коагуляционного некроза миоцитов и отёк межклеточного пространства;

иногда наблюдается рассеянное присутствие нейтрофилов в окружности повреждённых клеток). На более поздних стадиях (18–24 ч) отмечается дальнейшее развитие коагуляционного некроза: кардиомиоциты начинают демонстрировать потерю поперечнополосатого рисунка, их ядра распадаются (кариопикноз, кариорексис), и появляется выраженная нейтрофильная инфильтрация. Через 2–3 дня наблюдается выраженная нейтрофильная инфильтрация вокруг некротических зон; некротические миоциты становятся более фрагментированными, начинается активная фагоцитарная деятельность по удалению омертвевших клеток; границы между живыми и мёртвыми тканями становятся более чёткими. На 7–10-й день некротическая ткань продолжает разжижаться и становится более гомогенной и мягкой; в зоне инфаркта активность фибробластов приводит к образованию грануляционной ткани, состоящей из новообразованных капилляров и молодого коллагена. Наблюдаются уменьшение нейтрофильной инфильтрации и увеличение количества лимфоцитов и макрофагов. Спустя несколько недель зона инфаркта замещается плотной фиброзной тканью, продолжается образование рубца с выраженным коллагенозом, упорядоченной структурой коллагеновых волокон и исчезновением воспалительных клеток. Миокард становится изменённым в плане архитектоники, что характеризуется заменой миоцитов на соединительнотканые структуры [21, 22].

- Ишемическая кардиомиопатия: микроскопическая картина проявляется гипертрофией кардиомиоцитов, иногда сопровождающейся их жировой дегенерацией. Отмечается наличие фиброзных рубцов, особенно в местах предшествующих инфарктов, что указывает на структурную ремоделировку миокарда, характеризуемую очаговым фиброзом. Отмечаются также стромальные изменения, которые выражаются уплотнением интерстициального пространства и увеличением содержания коллагеновых волокон, что ведёт к снижению эластичности тканей и их функциональным нарушениям [23].

Таким образом, понимание макроскопических и микроскопических признаков ишемической болезни сердца важно для диагностики и исследования механизмов внезапной сердечной смерти. Современные методы гистоморфологической и генетической диагностики предоставляют новые возможности для раннего выявления и оценки риска ишемической болезни сердца, что может существенно улучшить прогноз и лечение пациентов.

Кардиомиопатии

Дилатационная кардиомиопатия. *Макроскопические проявления:* сердце увеличено в размерах — более 13×11×8 см (нормальные размеры сердца), особенно за счёт значительного расширения (дилатации) всех четырёх камер; миокард тонкий и дряблый на ощупь; стенки желудочков могут быть истончены, а их полости — расширены; наличие тромботических масс в расширенных полостях сердца [24].

Микроскопические проявления: диффузный мелкоочаговый фиброз миокарда; дистрофические изменения кардиомиоцитов, такие как атрофия и вакуолизация; возможны мелкие диффузные очаги некроза кардиомиоцитов; единичные, мелкие диффузные интерстициальные и периваскулярные воспалительные инфильтраты; нарушения ультраструктуры миофибрилл [25, 26].

Гипертрофическая кардиомиопатия. *Макроскопические проявления:* значительное утолщение (гипертрофия) стенок левого желудочка (более 2,0 см у основания) без дилатации его полости; асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки (2,5 см и более); сужение полости левого желудочка; возможно обструктивное утолщение выходного тракта левого

желудочка [27, 28]. *Микроскопические проявления:* гипертрофия кардиомиоцитов с нарушением их нормальной архитектоники (хаотическое расположение мышечных волокон); дифференцировка миофибрилл; интерстициальный фиброз; возможно наличие участков микроскопического некроза кардиомиоцитов; в некоторых случаях артериолы имеют утолщённые стенки с суженными просветами [29–31].

Рестриктивная кардиомиопатия. *Макроскопические проявления:* сердце может иметь нормальные размеры (примерно 13×11×8 см) или быть слегка увеличенным; толщина стенок желудочков обычно не изменена (в норме толщина стенки левого желудочка 1,3 см, правого — 0,2–0,3 см), но возможна лёгкая гипертрофия; отсутствие значительной дилатации желудочков [32, 33]. *Микроскопические проявления:* плотный фиброз миокарда с диффузным распределением; эндомиокардиальный фиброз с возможными тромбами на поверхности эндокарда; в некоторых случаях — отложения амилоида между кардиомиоцитами (при амилоидозе); могут наблюдаться воспалительные изменения, как при миокардитах, особенно если кардиомиопатия вторична [34].

Алкогольная кардиомиопатия. *Макроскопические проявления:* сердце бывает увеличено в размерах — более 13×11×8 см (нормальные размеры сердца), массой более 400 г (средняя масса 428,7±30 г); часто наблюдается дилатация левого желудочка; толщина стенок желудочков обычно не изменена, но возможна лёгкая гипертрофия; патологические изменения коронарных артерий незначительны либо отсутствуют [35]. *Микроскопические проявления:* неравномерная гипертрофия с явлениями атрофии кардиомиоцитов; наличие вакуолей в цитоплазме кардиомиоцитов вследствие накопления липидов и других веществ; интерстициальный фиброз (разрастание соединительной ткани между кардиомиоцитами); иногда некроз и апоптоз единичных кардиомиоцитов; может отмечаться наличие воспалительных клеток в миокарде, таких как лимфоциты и макрофаги [36, 37].

АРИТМОГЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Аритмогенная дисплазия правого желудочка — генетически обусловленное заболевание, характеризующееся фиброзно-жировым замещением миокарда правого желудочка, что приводит в последующем к различным нарушениям ритма (аритмиям) сердца [38].

ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА

Воспалительное поражение сердца (эндокардит, миокардит, перикардит, панкардит) обусловлено инфекционными, аутоиммунными либо токсическими агентами [39].

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЭНДОКАРДИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ

Редкое заболевание, которое характеризуется наличием диффузного или очагового фиброза эндокарда левого предсердия и/или левого желудочка сердца; может быть связано с врождённым фиброэластозом сердца, эндокардитом плода, гиперплазией эластической ткани, эндокардиальным склерозом и другими патологическими изменениями в сердце; может приводить к сердечным осложнениям, таким как внезапная сердечная смерть, особенно у детей [40].

ПОРОКИ СЕРДЦА

Пороки сердца — врождённые или приобретённые аномалии строения сердца, которые по обширности нарушения структуры сердца делятся на простые, сложные и комбинированные, а по уровню гипоксии — на белые (когда снабжение клеток кислородом поддерживается на достаточном уровне) и синие (с цианозом) [41].

АРИТМОГЕННЫЕ СИНДРОМЫ

Синдром Бругада. Генетически обусловленное заболевание, характеризующееся эпизодами полиморфной желудочковой тахикардии, при этом макро- и микроскопические изменения сократительного миокарда левого желудочка незначительные.

Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. Синдром преждевременного возбуждения проводящей системы сердца, обусловленный проведением импульсов по добавочным аномальным проводящим пучкам, соединяющим предсердия и желудочки. Распространённость синдрома составляет 0,15–2%, чаще встречается среди мужчин; в большинстве случаев манифестирует в молодом возрасте (10–20 лет), реже у лиц старшего возраста, при этом макро- и микроскопические изменения сократительного миокарда левого желудочка незначительные, в виде очагов неравномерной гипертрофии и атрофии кардиомиоцитов [42].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

В современной медицине существуют следующие подходы к поиску молекулярно-генетических аспектов внезапной сердечной смерти:

- случай-контроль (ассоциация с внезапной сердечной смертью проверяется для однонуклеотидных полиморфизмов и мутаций генов, выявленных в предыдущих случаях);
- маркеры, найденные зарубежными исследователями.

Для каждой половой, возрастной, этнической группы существуют свои генетические особенности. Для исследования используются методы секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing, NGS) и полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association study, GWAS), которые позволяют обнаружить ассоциированные с заболеванием однонуклеотидные полиморфизмы и мутации генов. Секвенирование нового поколения включает в себя секвенирование всего генома (whole genome sequencing, WGS), секвенирование всего экзома (whole exome sequencing, WES) и секвенирование генов, собранных в мультигенные панели.

МЕТОД ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Полногеномное секвенирование (WGS) позволяет выявить все изменения нуклеотидной последовательности кодирующих и некодирующих регионов ДНК. Полноэкзомное секвенирование (WES) позволяет идентифицировать изменения во всех кодирующих регионах ДНК. Если же необходимо проверить определённый геномный регион или ген, то целевое секвенирование следующего поколения является наиболее оптимальным. Всё ещё остаются актуальными ассоциативные геномные исследования (GWAS), которые позволяют оценить вклад огромного количества однонуклеотидных полиморфизмов в развитие патологии [14].

Зарубежные проекты, такие как The Oregon Sudden Unexpected Death Study (Oregon SUDS, США), The Framingham Heart Study (США), FinGesture (Финляндия), изучают не только ядерную, но и митохондриальную ДНК. В ходе этих исследований выяснилось, что митохондриальная ДНК связана с риском кардиомиопатии, сердечно-сосудистой недостаточности, аритмии, а также внезапной сердечной смерти [2, 14].

МЕТОД СЛУЧАЙ–КОНТРОЛЬ: ОПЫТ ЗАРУБЕЖНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При исследованиях случай–контроль используется метод полимеразной цепной реакции. Так, в исследованиях, проводившихся в Новой Зеландии, было установлено, что гомозиготные носители редкого аллеля rs12143842 гена *NOS1AP* имеют повышенный риск развития внезапной сердечной смерти. Ещё два

полиморфизма гена *NOS1AP* rs3751284 и rs348624 выявлены как ассоциированные с внезапной сердечной смертью [43].

Подобные исследования проводились и в Китае, где была выявлена ассоциация ещё одного полиморфизма того же гена *NOS1AP* с внезапной сердечной смертью — rs12567209, также была выявлена ассоциация rs13184658, rs338625, rs10076582 гена *KCNN2* с внезапной сердечной смертью [44]. В Китае в исследовании, целью которого было изучение ассоциации полиморфизмов генов, имеющих отношение к кальциевым каналам, с внезапной и не внезапной сердечной смертью, показано, что носители генотипа CC rs3814843 гена *CALM1* и носители аллеля G rs361508 гена *TRDN* имеют более высокий риск внезапной сердечной смерти [45]. В небольшом китайском исследовании случай–контроль найдена ассоциация полиморфизма rs10692285 гена *RYR2* с риском внезапной смерти, произошедшей по неизвестной причине [46].

Полиморфизм rs11720524 гена *SCN5A* показал ассоциацию с внезапной сердечной смертью в исследовании случай–контроль в Венгрии. Носители генотипа CC данного полиморфизма достоверно чаще встречаются в группе внезапной сердечной смерти по сравнению с группой контроля. При анализе подгрупп в данном исследовании выявлено, что ассоциация полиморфизма с внезапной сердечной смертью более выражена в группе больных ишемической болезнью сердца. Однонуклеотидный полиморфизм rs7521023 гена *CASQ2* ассоциирован с внезапной остановкой сердца на фоне ишемической болезни сердца вследствие желудочковых аритмий [47, 48].

В исследованиях Oregon SUDS выявлено, что минорный аллель rs10503929 гена *NRG1* также ассоциирован с внезапной сердечной смертью. В другом исследовании были изучены полиморфизмы трёх генов (*GNB3*, *GNAQ*, *GNAS*) в отношении ассоциации с желудочковой тахикардией. Полиморфизм rs7121 гена *GNAS* показал свою ассоциацию с внезапной сердечной смертью [49, 50].

При помощи методов секвенирования следующего поколения выявлены изменения в структуре ДНК, которые связаны с развитием наследственных каналопатий как причины внезапной смерти: полиморфизм 640A>G гена *RYR2*, а также полиморфизмы 770C>G гена *SNTA1* и 12430C>A гена *RYR2* [51].

В ходе исследования причины внезапной смерти на первом году жизни методом секвенирования следующего поколения (NGS) выявлено семь молекулярно-генетических маркеров, связанных с развитием нозологии: 6 из 7 полиморфизмов были описаны ранее и один выявлен вновь (p.S341R гена *EN1*). Два полиморфизма относятся к патогенным с ранее описанной значимой ассоциацией с сердечно-сосудистыми заболеваниями (p.R83H гена *KCNE3*, p.S140F гена *PKP2*), три — к условно патогенным (p.H636R гена *VCL*, p.S11996T гена *TTN*, p.T21743A гена *TTN*) и один — к нейтральным (p.I1643L гена *AKAP9*) [52].

Ещё одна попытка выявить причинные мутации внезапной сердечной смерти методом NGS была проведена в клинике Майо (США). В исследование было включено 14 случаев внезапной смерти по неизвестной причине и 117 генов, ассоциированных с внезапной сердечной смертью. Для каждого случая было выявлено (12 758±2016) несинонимичных замен. Восемь ультраредких вариантов (D4301N гена *TTN*, I22160T гена *TTN*, 9928_9929insE гена *TTN*, T171M гена *CACNA1C*, A1744S гена *MYH7*, A189T гена *JPH2*, S434Y гена *VCL*, H4552R гена *RYR2*) отсутствуют в доступных экзомных базах данных. Две мутации выявлены как условно патогенные (T171M-CACNA1C, I22160T-TTN). С помощью технологий NGS на секвенаторе Ion Torrent Personal Genome Machine (Ion PGM, США) было исследовано 23 гена, связанных с наследственными каналопатиями, в результате чего идентифицировано четыре вероятно патогенных варианта в генах

KCNH2, *ANK2*, *SCN5A* и *RYR2*. В одном случае выявлено два вероятно патогенных варианта в генах, связанных с синдромом удлинённого интервала QT (*ANK2* и *SCN5A*) [53].

ОПЫТ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ В РОССИИ

В России исследования молекулярно-генетических предпосылок внезапной сердечной смерти проводились в Новосибирске. Группа внезапной сердечной смерти была сформирована в период с 1999 по 2014 год. Аутопсийный материал был набран у внезапно умерших вне лечебно-профилактических учреждений жителей Октябрьского района Новосибирска, подвергшихся судебно-медицинскому исследованию, которое было проведено по стандартному протоколу на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы». Средний возраст лиц, включённых в группу внезапной сердечной смерти, составил $53,2 \pm 8,7$ года [54].

Геномную ДНК выделяли из ткани миокарда и венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизмы rs10503929, rs7121, rs6730157, rs11720524, rs7737692 и rs7521023 тестировали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Инсерционно-делеционные полиморфизмы rs10692285 и rs3917 генотипировали с помощью полимеразной цепной реакции с фланкирующими праймерами с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле. При сравнении частот генотипов rs7121 в исследуемых группах Новосибирска обнаружено увеличение доли носителей генотипа CC в группе с внезапной сердечной смертью (отношение шансов, ОШ, 1,6; 95% доверительный интервал, ДИ, 1,1–2,2; $p=0,025$). Носительство генотипа ID rs10692285 снижает, а генотипа ID rs3917 — повышает вероятность развития внезапной сердечной смерти (ОШ 0,6, 95% ДИ 0,4–0,9; $p=0,014$ и ОШ 1,5; 95% ДИ 1,1–2,2; $p=0,020$ соответственно). В ходе исследования выявлено, что с внезапной сердечной смертью ассоциированы полиморфизмы rs7121 гена *GNAS*, rs10692285 гена *RYR2* и rs3917 гена *COL1A2*, а полиморфизмы rs10503929, rs6730157, rs11720524, rs7737692 и rs7521023 не вносят существенного вклада в развитие внезапной сердечной смерти у мужчин Новосибирска [54].

В Новосибирске на материале когорт НАРИЕЕ и MONICA в рамках исследования случай–контроль было подтверждено, что однонуклеотидные полиморфизмы rs6582147, rs10010305, rs2136810 и rs17797829, выявленные как наиболее вероятные кандидатные полиморфизмы в собственном полногеномном ассоциативном исследовании, имеют ассоциацию с внезапной сердечной смертью. Найдена ассоциация однонуклеотидного полиморфизма rs6582147 с толщиной межжелудочковой перегородки в группе внезапной сердечной смерти, rs2136810 — с индексом массы тела в контрольной группе, rs17797829 — с массой сердца в группе внезапной сердечной смерти [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные методы гистологического и генетического анализа выявляют скрытые патологические процессы и генетические мутации, лежащие в основе сердечных нарушений, не обнаруживаемых при макроскопической оценке. Маркеры внезапной сердечной смерти помогут в разработке алгоритмов оценки предрасположенности к внезапной сердечной смерти и медицинской профилактике. Интеграция перечисленных в статье методов исследования может усовершенствовать диагностику и классификацию случаев аутопсия-негативной сердечной смерти, что важно для их понимания и предотвращения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Научная работа проведена в рамках государственного задания «Изучение генетических маркеров, лимитирующих и определяющих успешность соревновательной деятельности, профилактика нежелательных последствий такой деятельности для жизни и здоровья спортсменов» (шифр: «МГИ-22»). Регистрационный номер НИОКТР: 122032300491-3.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Б.Н. Кульбицкий — концепция работы, написание и редактирование текста рукописи, общая организация и координация работы; О.А. Владыкина — сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Д.В. Богомолов — концепция рукописи, редактирование текста рукописи; А.И. Кадыкова — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Р.В. Деев — редактирование текста рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The work was carried out on the basis of the State task: “Study of genetic markers limiting and determining the success of competitive activity, prevention of undesirable consequences of such activity for life and health of athletes” (code: “MGI-22”). Registration number of the R&D project: 122032300491-3.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. B.N. Kulbitsky — concept of the work, writing and editing the manuscript text, general organization and coordination of the work; O.A. Vladykina — data collection, analysis and interpretation of data, writing the manuscript text; D.V. Bogomolov — concept of the manuscript, editing the manuscript text; A.I. Kadykova — collection, analysis and interpretation of data, writing the manuscript text; R.V. Deev — editing the manuscript text

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. 2-е изд. Москва: Медпрактика-М, 2018. 247 с. EDN: OGIVYR
2. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M., et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death — executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // Eur Heart J. 2006. Vol. 27, N 17. P. 2099–2140. doi: 10.1093/eurheartj/ehl199
3. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C. 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention

- of sudden cardiac death summarized by co-chairs // *Eur Heart J*. 2015. Vol. 36, N 41. P. 2757–2759. doi: 10.1093/eurheartj/ehv445
4. Bayes de Luna A., Elosua R. Sudden death (In English, Spanish) // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012. Vol. 65, N 11. P. 1039–1052. doi: 10.1016/j.recesp.2012.03.032
 5. Zimmerman D.S., Tan H.L. Epidemiology and risk factors of sudden cardiac arrest // *Curr Opin Crit Care*. 2021. Vol. 27, N 6. P. 613–616. doi: 10.1097/MCC.0000000000000896
 6. Stiles M.K., Wilde A.A., Abrams D.J., et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families // *Heart Rhythm*. 2021. Vol. 18, N 1. P. e1–e50. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.10.010
 7. Lou J., Chen H., Huang S., et al. Update on risk factors and biomarkers of sudden unexplained cardiac death // *J Forensic Leg Med*. 2022. Vol. 87. P. 102332. doi: 10.1016/j.jflm.2022.102332
 8. Fitzgerald D.A., Jeffery H., Arbuckle S., et al. Sudden Unexpected Death in Infancy [SUDI]: What the clinician, pathologist, coroner and researchers want to know // *Paediatr Respir Rev*. 2022. Vol. 41. P. 14–20. doi: 10.1016/j.prrv.2021.08.002
 9. Grassi S., Vidal M.C., Campuzano O., et al. Sudden death without a clear cause after comprehensive investigation: An example of forensic approach to atypical/uncertain findings // *Diagnostics (Basel)*. 2021. Vol. 11, N 5. P. 886. doi: 10.3390/diagnostics11050886
 10. Ревишвили А.Ш., Неминуций Н.М., Баталов Р.Е., и др. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи // *Вестник аритмологии*. 2017. № 89. С. 2–104. EDN: YPIPVV
 11. Shankar R., Donner E.J., McLean B., et al. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): What every neurologist should know // *Epileptic Disord*. 2017. Vol. 19, N 1. P. 1–9. doi: 10.1684/epd.2017.0891
 12. Sahly A.N., Shevell M., Sadleir L.G., Myers K.A. SUDEP risk and autonomic dysfunction in genetic epilepsies // *Auton Neurosci*. 2022. Vol. 237. P. 102907. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102907
 13. Van der Werf C., Hendrix A., Birnie E., et al. Improving usual care after sudden death in the young with focus on inherited cardiac diseases (the CAREFUL study): A community-based intervention study // *Europace*. 2016. Vol. 18, N 4. P. 592–601. doi: 10.1093/europace/euv059
 14. Гаврилова Е.А., Чурганов О.А., Белодедова М.Д. Аутопсия-негативная сердечная смерть в спорте и ее причины // *Физиология человека*. 2021. Т. 47, № 2. С. 116–121. EDN: НМНОСІ doi: 10.31857/S0131164621010045
 15. Sheppard M.N. Aetiology of sudden cardiac death in sport: A histopathologist's perspective // *Br J Sports Med*. 2012. Vol. 46, Suppl. 1. P. i15–i21. doi: 10.1136/bjsports-2012-091415
 16. Marijon B., Uy-Evanado A., Reinier K., et al. Sudden cardiac arrest during sports activity in middle age // *Circulation*. 2015. Vol. 131, N 16. P. 1384–1391. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011988
 17. Harmon K.G., Asif I.M., Maleszewski J.J., et al. Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes: A decade in review // *Circulation*. 2015. Vol. 132, N 1. P. 10–19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015431
 18. Finocchiaro G., Papadakis M., Robertus J.L., et al. Etiology of sudden death in sports: Insights from a United Kingdom regional registry // *J Am Coll Cardiol*. 2016. Vol. 67, N 18. P. 2108–2115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.062

19. Emery M.S., Kovacs R.J. Sudden cardiac death in athletes // *JACC Heart Fail.* 2018. Vol. 6, N 1. P. 30–40. doi: 10.1016/j.jchf.2017.07.014
20. Пиголкин Ю.И., Шилова М.А., Березовский Д.П., и др. Молекулярно-генетические основы внезапной сердечной смерти лиц молодого возраста с кардиомиопатией различного генеза // *Судебно-медицинская экспертиза.* 2019. Т. 62, № 3. С. 48–53. EDN: HSDZOZ doi: 10.17116/sudmed20196203148
21. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes // *N Engl J Med.* 1992. Vol. 326, N 4. P. 242–250. doi: 10.1056/NEJM199201233260406
22. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // *Circulation.* 2018. Vol. 138, N 20. P. e618–e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617
23. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. Robbins and Cotran pathologic basis of disease [June 2, 2014]. 9th ed. Elsevier Health Sciences, 2014. 1472 p.
24. Braunwald E. Cardiomyopathies: An overview // *Circ Res.* 2017. Vol. 121, N 7. P. 711–721. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311812
25. Dec G.W., Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy // *N Engl J Med.* 1994. Vol. 331, N 23. P. 1564–1575. doi: 10.1056/NEJM199412083312307
26. Bozkurt B., Colvin M., Cook J., et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* // 2016. Vol. 134, N 23. P. e579–e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000455
27. Maron B.J., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy // *Lancet.* 2013. Vol. 381, N 9862. P. 242–255. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60397-3
28. Seidman J.G., Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: From mutation identification to mechanistic paradigms // *Cell.* 2001. Vol. 104, N 4. P. 557–567. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00242-2
29. Olivetto I., Girolami F., Ackerman M.J., et al. Myofibrillar protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Mayo Clin Proc.* 2008. Vol. 83, N 6. P. 630–638. doi: 10.4065/83.6.630
30. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., et al. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur Heart J.* 2008. Vol. 29, N 2. P. 270–276. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342
31. Maron B.J., Ommen S.R., Semsarian C., et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine // *J Am Coll Cardiol.* 2014. Vol. 64, N 1. P. 83–99. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.003
32. Chandra A., Skali H., Claggett B., et al. Race- and gender-based differences in cardiac structure and function and risk of heart failure // *J Am Coll Cardiol.* 2022. Vol. 79, N 4. P. 355–368. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.024
33. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol.* 2011. Vol. 58, N 25. P. 2703–2738. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.825
34. Nihoyannopoulos P., Dawson D. Restrictive cardiomyopathies // *Eur J Echocardiogr.* 2009. Vol. 10, N 8. P. iii23–33. doi: 10.1093/ejehocardi/jep156
35. Domínguez F., Adler E., García-Pavía P. Alcoholic cardiomyopathy: An update // *Eur Heart J.* 2024. Vol. 45, N 26. P. 2294–2305. doi: 10.1093/eurheartj/ehae362
36. Fernández-Solà J. The effects of ethanol on the heart: Alcoholic cardiomyopathy // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 2. P. 572. doi: 10.3390/nu12020572

37. Urbano-Marquez A., Estruch R., Navarro-Lopez F., et al. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle // *N Engl J Med*. 1989. Vol. 320, N 7. P. 409–415. doi: 10.1056/NEJM198902163200701
38. Corrado D., Link M.S., Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376, N 1. P. 61–72. doi: 10.1056/NEJMra1509267
39. Fairweather D., Rose N.R. Inflammatory heart disease: A role for cytokines // *Lupus*. 2005. Vol. 14, N 9. P. 646–651. doi: 10.1191/0961203305lu2192oa
40. Duraes A.R., de Souza Lima Bitar Y., Roeber L., Neto M.G. Endomyocardial fibrosis: Past, present, and future // *Heart Fail Rev*. 2020. Vol. 25, N 5. P. 725–730. doi: 10.1007/s10741-019-09848-4
41. Sun R., Liu M., Lu L., et al. Congenital heart disease: Causes, diagnosis, symptoms, and treatments // *Cell Biochem Biophys*. 2015. Vol. 72, N 3. P. 857–860. doi: 10.1007/s12013-015-0551-6
42. Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Fernandez-Falgueras A., et al. Reanalysis and reclassification of rare genetic variants associated with inherited arrhythmogenic syndromes // *EBioMedicine*. 2020. Vol. 54. P. 102732. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102732
43. Mitchell R.N., Ashar F.N., Jarvelin M.R., et al. Effect of sex and underlying disease on the genetic association of QT interval and sudden cardiac death // *J Am Heart Assoc*. 2019. Vol. 8, N 23. P. e013751. doi: 10.1161/JAHA.119.013751
44. Huang J., Wang X., Hao B., et al. Genetic variants in KCNE1, KCNQ1, and NOS1AP in sudden unexplained death during daily activities in Chinese Han population // *J Forensic Sci*. 2015. Vol. 60, N 2. P. 351–356 [published correction appears in *J Forensic Sci*. 2018;63(1):349. doi: 10.1111/1556-4029.13725]. doi: 10.1111/1556-4029.12687
45. Liu Z., Liu X., Yu H., et al. Common variants in TRDN and CALM1 are associated with risk of sudden cardiac death in chronic heart failure patients in Chinese Han population // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 7. P. e0132459. doi: 10.1371/journal.pone.0132459
46. Wang S., Zhang Z., Yang Y., et al. An insertion/deletion polymorphism within 3'UTR of RYR2 modulates sudden unexplained death risk in Chinese populations // *Forensic Sci Int*. 2017. Vol. 270. P. 165–172. doi: 10.1016/j.forsciint.2016.12.005
47. Albert C.M., MacRae C.A., Chasman D.I., et al. Common variants in cardiac Ion channel genes are associated with sudden cardiac death // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010. Vol. 3, N 3. P. 222–229. doi: 10.1161/CIRCEP.110.944934
48. Son M.K., Ki C.S., Park S.J., et al. Genetic mutation in Korean patients of sudden cardiac arrest as a surrogating marker of idiopathic ventricular arrhythmia // *J Korean Med Sci*. 2013. Vol. 28, N 7. P. 1021–1026. doi: 10.3346/jkms.2013.28.7.1021
49. Wieneke H., Svendsen J.H., Lande J, et al. Polymorphisms in the GNAS gene as predictors of ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death: Results from the DISCOVERY trial and oregon sudden unexpected death study // *J Am Heart Assoc*. 2016. Vol. 5, N 12. P. e003905. doi: 10.1161/JAHA.116.003905
50. Reinier K., Stecker E.C., Uy-Evanado A., et al. Sudden cardiac death as first manifestation of heart disease in women: The oregon sudden unexpected death study, 2004–2016 // *Circulation*. 2020. Vol. 141, N 7. P. 606–608. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044169
51. Adler A., Novelli V., Amin A.S., et al. An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome // *Circulation*. 2020. Vol. 141, N 6. P. 418–428. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132
52. Иванова А.А., Максимов В.Н. Молекулярно-генетические аспекты внезапной сердечной смерти: обзор литературы // *Бюллетень сибирской медицины*. 2018. Т. 17, № 4. С. 209–220. EDN: VQWTRY doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-209-220

53. Narula N., Tester D.J., Paulmichl A., et al. Post-mortem Whole exome sequencing with gene-specific analysis for autopsy-negative sudden unexplained death in the young: A case series // *Pediatr Cardiol.* 2015. Vol. 36, N 4. P. 768–778. doi: 10.1007/s00246-014-1082-4
54. Максимов В.Н., Иванова А.А., Орлов П.С., и др. Проверка ассоциации новых полиморфизмов с внезапной сердечной смертью у мужчин // *Российский кардиологический журнал.* 2018. Т. 23, № 10. С. 70–75 EDN: VPZPCI doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-70-75
55. Иванова А.А., Максимов В.Н., Моисеева Д.И., и др. Однонуклеотидные варианты rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829 как новые молекулярно-генетические маркеры внезапной сердечной смерти // *Российский кардиологический журнал.* 2018. Т. 23, № 10. С. 64–69. EDN: VPZPCB doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-64-69.

REFERENCES

1. Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YN, et al. *National recommendations on the determination of risk and prevention of sudden cardiac death.* 2nd ed. Moscow: Medpraktika-M; 2018. 247 p. (In Russ.) EDN: OGIVYR
2. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death — executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J.* 2006;27(17):2099–2140. doi: 10.1093/eurheartj/ehl199
3. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C. 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J.* 2015;36(41):2757–2759. doi: 10.1093/eurheartj/ehv445
4. Bayes de Luna A, Elosua R. Sudden death (In English, Spanish). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65(11):1039–1052. doi: 10.1016/j.recesp.2012.03.032
5. Zimmerman DS, Tan HL. Epidemiology and risk factors of sudden cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care.* 2021;27(6):613–616. doi: 10.1097/MCC.0000000000000896
6. Stiles MK, Wilde AA, Abrams DJ, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm.* 2021;18(1):e1–e50. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.10.010
7. Lou J, Chen H, Huang S, et al. Update on risk factors and biomarkers of sudden unexplained cardiac death. *J Forensic Leg Med.* 2022;87:102332. doi: 10.1016/j.jflm.2022.102332
8. Fitzgerald DA, Jeffery H, Arbuckle S, et al. Sudden Unexpected Death in Infancy [SUDI]: What the clinician, pathologist, coroner and researchers want to know. *Paediatr Respir Rev.* 2022;41:14–20. doi: 10.1016/j.prrv.2021.08.002
9. Grassi S, Vidal MC, Campuzano O, et al. Sudden death without a clear cause after comprehensive investigation: An example of forensic approach to atypical/uncertain findings. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(5):886. doi: 10.3390/diagnostics11050886
10. Revishvili ASh, Neminushchiy NM, Batalov RE, et al. All-Russian clinical recommendations on the control of the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid. *J Arrhythmology.* 2017;(89):2–104. (In Russ.) EDN: YPIPVV

11. Shankar R, Donner EJ, McLean B, et al. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): What every neurologist should know. *Epileptic Disord.* 2017;19(1):1–9. doi: 10.1684/epd.2017.0891
12. Sahly AN, Shevell M, Sadleir LG, Myers KA. SUDEP risk and autonomic dysfunction in genetic epilepsies. *Auton Neurosci.* 2022;237:102907. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102907
13. Van der Werf C, Hendrix A, Birnie E, et al. Improving usual care after sudden death in the young with focus on inherited cardiac diseases (the CAREFUL study): A community-based intervention study. *Europace.* 2016;18(4):592–601. doi: 10.1093/europace/euv059
14. Gavrilova EA, Churganov OA, Belodedova MD. Autopsy-negative cardiac death in sports and its causes. *Human Physiology.* 2021;47(2):232–236. EDN: HMHOCI doi: 10.31857/S0131164621010045
15. Sheppard MN. Aetiology of sudden cardiac death in sport: A histopathologist's perspective. *Br J Sports Med.* 2012;46(Suppl 1):i15–i21. doi: 10.1136/bjsports-2012-091415
16. Marijon E, Uy-Evanado A, Reinier K, et al. Sudden cardiac arrest during sports activity in middle age. *Circulation.* 2015;131(16):1384–1391. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011988
17. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, et al. Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes: A decade in review. *Circulation.* 2015;132(1):10–19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015431
18. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, et al. Etiology of sudden death in sports: Insights from a United Kingdom regional registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(18):2108–2115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.062
19. Emery MS, Kovacs RJ. Sudden cardiac death in athletes. *JACC Heart Fail.* 2018;6(1):30–40. doi: 10.1016/j.jchf.2017.07.014
20. Pigolkin YuI, Shilova MA, Berezovsky DP, et al. Molecular and genetic basis of sudden cardiac death of young-aged individuals with cardiomyopathy of different genesis. *Forensic Medical Examination.* 2019;62(3):48–53. EDN: HSDZOZ doi: 10.17116/sudmed20196203148
21. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992;326(4):242–250. doi: 10.1056/NEJM199201233260406
22. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation.* 2018;138(20):e618–e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617
23. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease [June 2, 2014]. 9th ed. Elsevier Health Sciences; 2014. 1472 p.
24. Braunwald E. Cardiomyopathies: An overview. *Circ Res.* 2017;121(7):711–721. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311812
25. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1994;331(23):1564–1575. doi: 10.1056/NEJM199412083312307
26. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: A scientific statement from the American heart association. *Circulation.* 2016;134(23):e579–e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000455
27. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2013;381(9862):242–255. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60397-3
28. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: From mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell.* 2001;104(4):557–567. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00242-2

29. Olivotto I, Girolami F, Ackerman MJ, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(6):630–638. doi: 10.4065/83.6.630
30. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(2):270–276. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342
31. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(1):83–99. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.003
32. Chandra A, Skali H, Claggett B, et al. Race- and gender-based differences in cardiac structure and function and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(4):355–368. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.024
33. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(25):2703–2738. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.825
34. Nihoyannopoulos P, Dawson D. Restrictive cardiomyopathies. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(8):iii23–33. doi: 10.1093/ejehocardiogr/jep156
35. Domínguez F, Adler E, García-Pavía P. Alcoholic cardiomyopathy: An update. *Eur Heart J.* 2024;45(26):2294–2305. doi: 10.1093/eurheartj/ehae362
36. Fernández-Solà J. The effects of ethanol on the heart: Alcoholic cardiomyopathy. *Nutrients.* 2020;12(2):572. doi: 10.3390/nu12020572
37. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, et al. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med.* 1989;320(7):409–415. doi: 10.1056/NEJM198902163200701
38. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2017;376(1):61–72. doi: 10.1056/NEJMra1509267
39. Fairweather D, Rose NR. Inflammatory heart disease: A role for cytokines. *Lupus.* 2005;14(9):646–651. doi: 10.1191/0961203305lu2192oa
40. Duraes AR, de Souza Lima Bitar Y, Roeber L, Neto MG. Endomyocardial fibrosis: Past, present, and future. *Heart Fail Rev.* 2020;25(5):725–730. doi: 10.1007/s10741-019-09848-4
41. Sun R, Liu M, Lu L, et al. Congenital heart disease: Causes, diagnosis, symptoms, and treatments. *Cell Biochem Biophys.* 2015;72(3):857–860. doi: 10.1007/s12013-015-0551-6
42. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Fernandez-Falgueras A, et al. Reanalysis and reclassification of rare genetic variants associated with inherited arrhythmogenic syndromes. *EBioMedicine.* 2020;54:102732. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102732
43. Mitchell RN, Ashar FN, Jarvelin MR, et al. Effect of sex and underlying disease on the genetic association of QT interval and sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(23):e013751. doi: 10.1161/JAHA.119.013751
44. Huang J, Wang X, Hao B, et al. Genetic variants in KCNE1, KCNQ1, and NOS1AP in sudden unexplained death during daily activities in Chinese Han population. *J Forensic Sci.* 2015;60(2):351–356 [published correction appears in *J Forensic Sci.* 2018 Jan;63(1):349. doi: 10.1111/1556-4029.13725]. doi: 10.1111/1556-4029.12687
45. Liu Z, Liu X, Yu H, et al. Common variants in TRDN and CALM1 are associated with risk of sudden cardiac death in chronic heart failure patients in Chinese Han population. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132459. doi: 10.1371/journal.pone.0132459

46. Wang S, Zhang Z, Yang Y, et al. An insertion/deletion polymorphism within 3'UTR of RYR2 modulates sudden unexplained death risk in Chinese populations. *Forensic Sci Int.* 2017;270:165–172. doi: 10.1016/j.forsciint.2016.12.005
47. Albert CM, MacRae CA, Chasman DI, et al. Common variants in cardiac Ion channel genes are associated with sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(3):222–229. doi: 10.1161/CIRCEP.110.944934
48. Son MK, Ki CS, Park SJ, et al. Genetic mutation in Korean patients of sudden cardiac arrest as a surrogating marker of idiopathic ventricular arrhythmia. *J Korean Med Sci.* 2013;28(7):1021–1026. doi: 10.3346/jkms.2013.28.7.1021
49. Wieneke H, Svendsen JH, Lande J, et al. Polymorphisms in the GNAS gene as predictors of ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death: Results from the DISCOVERY trial and oregon sudden unexpected death study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(12):e003905. doi: 10.1161/JAHA.116.003905
50. Reinier K, Stecker EC, Uy-Evanado A, et al. Sudden cardiac death as first manifestation of heart disease in women: The oregon sudden unexpected death study, 2004–2016. *Circulation.* 2020;141(7):606–608. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044169
51. Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome. *Circulation.* 2020;141(6):418–428. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132
52. Ivanova AA, Maksimov VN. Molecular genetic aspects of sudden cardiac death: A review of the literature. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018;17(4):209–220. EDN: VQWTRY doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-209-220
53. Narula N, Tester DJ, Paulmichl A, et al. Post-mortem Whole exome sequencing with gene-specific analysis for autopsy-negative sudden unexplained death in the young: A case series. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(4):768–778. doi: 10.1007/s00246-014-1082-4
54. Maksimov VN, Ivanova AA, Orlov PS, et al. Association study of new polymorphisms with sudden cardiac death in men. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(10):70–75. EDN: VPZPCI doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-70-75
55. Ivanova AA, Maksimov VN, Moiseeva DI, et al. Single nucleotide variants RS6582147, RS10010305, RS2136810, RS17797829 as new molecular genetic markers of sudden cardiac death. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(10):64–69. EDN: VPZPCB doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-64-69

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS' INFO
<p>* Кульбицкий Борис Николаевич, канд. мед. наук; адрес: Россия, 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; ORCID: 0000-0001-7791-3041; eLibrary SPIN: 7785-0838; e-mail: kulbitskiybn@rambler.ru</p>	<p>* Boris N. Kulbitskiy, MD, Cand. Sci. (Medicine); address: 3 Tsyurupy street, 117418, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-7791-3041; eLibrary SPIN: 7785-0838; e-mail: kulbitskiybn@rambler.ru</p>
<p>Владыкина Ольга Александровна; ORCID: 0009-0001-4136-8691; e-mail: olavtryggvason@yandex.ru</p>	<p>Olga A. Vladykina; ORCID: 0009-0001-4136-8691; e-mail: olavtryggvason@yandex.ru</p>
<p>Богомолов Дмитрий Валериевич, д-р мед. наук; ORCID: 0000-0002-9111-8623; eLibrary SPIN: 2777-2674; e-mail: usicc@yandex.ru</p>	<p>Dmitry V. Bogomolov, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-9111-8623; eLibrary SPIN: 2777-2674; e-mail: usicc@yandex.ru</p>
<p>Кадыкова Анастасия Игоревна; ORCID: 0000-0003-2996-6194;</p>	<p>Anastasya I. Kadykova; ORCID: 0000-0003-2996-6194;</p>

eLibrary SPIN: 8764-6577; e-mail: KadykovaAI@sportfmba.ru	eLibrary SPIN: 8764-6577; e-mail: KadykovaAI@sportfmba.ru
Деев Роман Вадимович , канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-8389-3841; eLibrary SPIN: 2957-1687; e-mail: romdey@gmail.com	Roman V. Deev , MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0001-8389-3841; eLibrary SPIN: 2957-1687; e-mail: romdey@gmail.com
* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author	

Accepted for publication

Таблица 1. Терминология, применяемая в публикациях в контексте внезапной смерти и внезапной сердечной смерти**Table 1.** Terminology used in publications in the context of sudden death and sudden cardiac death

Термин	Определение
Внезапная смерть	Летальный исход, возникший в течение 1 часа при свидетелях с момента появления первых клинических признаков у здоровых людей и не связанный с травмой [2, 3]; если свидетелей не было, то в течение 24 часов после того, как человека в последний раз видели живым. Причины внезапной смерти некардиальные [7]
Внезапная остановка сердца или кровообращения	Внезапное прекращение сердечной деятельности с гемодинамическим коллапсом, происходящее обычно вследствие устойчивой желудочковой аритмии. Может носить обратимый характер при своевременном оказании реанимационных мероприятий [8, 9]
Внезапная сердечная смерть	Смерть, наступившая в течение 1 часа после появления острых симптомов при свидетелях или в течение 24 часов после того, как человека в последний раз видели живым. Термин используется, если известно, что погибший при жизни имел врождённое (приобретённое), потенциально опасное для жизни заболевание миокарда, или при вскрытии обнаружено заболевание сердца или сосудов, которое могло быть причиной внезапной смерти, или при вскрытии не выявлено других внесердечных причин смерти и предполагается, что смерть могла быть вызвана аритмией [6, 9]
Внезапная необъяснимая смерть	Необъяснимая внезапная смерть, наступившая, как правило, во сне, у людей старше 1 года жизни. Патологоанатомические и токсикологические находки отсутствуют и не объясняют причину смерти [4, 6, 9]
Внезапная необъяснимая смерть в младенчестве (sudden unexplained death in infancy, SUDI)	Необъяснимая внезапная смерть, наступившая у людей младше 1 года жизни. Патологоанатомические и токсикологические находки отсутствуют и не объясняют причину смерти [5, 9]
Синдром внезапной аритмической смерти (синоним: аутопсийно-отрицательная смерть)	Необъяснимая внезапная смерть, наступившая, как правило, во сне, у людей старше 1 года жизни. Патологоанатомические и токсикологические находки: сердце не имеет структурной патологии при макроскопическом и гистологическом исследовании, внесердечные причины исключены. Как правило, причина летального исхода — наследственные каналопатии [9, 10]

Внезапная необъяснимая смерть при эпилепсии (sudden unexplained death in epilepsy, SUDEP)	Неожиданная, нетравматическая смерть человека с эпилепсией. Патологоанатомические и токсикологические находки отсутствуют и не объясняют причину смерти [11, 12]
---	--

Таблица 2. Основные патологические состояния, связанные с внезапной сердечной смертью, в зависимости от возраста пациента

Table 2. Main pathologic conditions associated with sudden cardiac death, depending on the age of the patient

Возрастная группа	Патологические состояния
От рождения до 13 лет	Врождённые структурные аномалии сердца, например, тетрада Фалло
От 14 до 34 лет	Гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, миокардиты, каналопатии, синдром Марфана
Старше 35 лет	Коронарные болезни сердца

Таблица 3. Частота SADS в структуре внезапной сердечной смерти по данным разных авторов [14]

Table 3. Frequency of SADS in the structure of sudden cardiac death according to different authors [14]

Автор	Аутопсийно-негативная смерть, %
Sheppard [15]	23
Marijon и соавт. [16]	36
Harmon и соавт. [17]	25
Finocchiaro и соавт. [18]	42 (28–56)
Emery и соавт. [19]	31
В среднем	31,4