



Роль генетических исследований в профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых

Логина Е. Н.¹, Кирх Е. А.¹, Нечаева Г. И.¹, Мартынов А. И.², Друк И. В.¹, Семенкин А. А.¹, Дакуко А. Н.¹

По данным эпидемиологических исследований, в России отмечается тенденция к росту внезапной сердечной смерти (ВСС), в т.ч. среди лиц молодого, трудоспособного возраста. Ведущим механизмом развития ВСС у молодых пациентов, в т.ч. с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, признаны нарушения ритма и проводимости сердца. При этом наиболее трагичными являются случаи первой и единственной манифестации ВСС у детей и лиц молодого возраста без структурной патологии сердца. В статье представлен краткий анализ генетических причин жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых, обобщение современных возможностей персонализированного диагностического подхода с позиций ранней сердечно-сосудистой профилактики. Своевременная генетическая диагностика риска ВСС позволяет выявлять предрасположенность к развитию фатального события задолго до его возникновения, что способствует своевременному проведению превентивных мероприятий в рамках стратегии высокого сердечно-сосудистого риска и вторичной профилактики, сохранению трудоспособности, творческой и социальной активности пациентов молодого возраста, повышению качества жизни.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, аритмии, генетическая диагностика.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; ²ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Логина Е. Н.* — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-0601-7044, Кирх Е. А. — студентка лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5649-2783, Нечаева Г. И. — д.м.н.,

профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-2255-128X, Мартынов А. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0002-0783-488X, Друк И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0001-8317-7765, Семенкин А. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-3786-9995, Дакуко А. Н. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО, ORCID: 0000-0001-8390-343X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

log-ekaterina@yandex.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, NGS — next generation sequencing, CPVT — катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, LQTS — синдром удлиненного интервала QT, SQTs — синдром короткого интервала QT, WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Рукопись получена 09.04.2022

Рецензия получена 23.05.2022

Принята к публикации 31.05.2022



Для цитирования: Логина Е. Н., Кирх Е. А., Нечаева Г. И., Мартынов А. И., Друк И. В., Семенкин А. А., Дакуко А. Н. Роль генетических исследований в профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):4991. doi:10.15829/1560-4071-2022-4991. EDN DLWFIG

Role of genetic research in the prevention of life-threatening rhythm and cardiac conduction disorders in young people

Logina E. N.¹, Kirkh E. A.¹, Nechaeva G. I.¹, Martynov A. I.², Druk I. V.¹, Semenkin A. A.¹, Dakuko A. N.¹

According to epidemiological studies, in Russia there is a tendency towards an increase in sudden cardiac death (SCD), including among young working-age people. The leading mechanism for SCD in young patients, including those with undifferentiated connective tissue disease, is recognized as rhythm and conduction disorders. At the same time, the most tragic cases are the first and only manifestation of SCD in children and young people without structural heart disease. The article presents a brief analysis of the genetic causes of life-threatening rhythm and conduction disorders in young people, as well as a generalization of the modern possibilities of a personalized diagnostic approach from the standpoint of early cardiovascular prevention. Timely genetic diagnosis of SCD risk makes it possible to identify a predisposition to the development of a fatal event long before its occurrence, which contributes to the timely implementation of preventive measures within a high cardiovascular risk strategy and secondary prevention, maintaining working capacity, creative and social activity of young patients, and improving the quality of life.

Keywords: sudden cardiac death, arrhythmias, genetic diagnostics.

Relationships and Activities: none.

¹Omsk State Medical University, Omsk; ²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Logina E. N.* ORCID: 0000-0002-0601-7044, Kirkh E. A. ORCID: 0000-0002-5649-2783, Nechaeva G. I. ORCID: 0000-0002-2255-128X, Martynov A. I. ORCID: 0000-0002-0783-488X, Druk I. V. ORCID: 0000-0001-8317-7765, Semenkin A. A. ORCID: 0000-0002-3786-9995, Dakuko A. N. ORCID: 0000-0001-8390-343X.

*Corresponding author:

log-ekaterina@yandex.ru

Received: 09.04.2022 **Revision Received:** 23.05.2022 **Accepted:** 31.05.2022

For citation: Logina E. N., Kirkh E. A., Nechaeva G. I., Martynov A. I., Druk I. V., Semenkin A. A., Dakuko A. N. Role of genetic research in the prevention of life-threatening rhythm and cardiac conduction disorders in young people. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):4991. doi:10.15829/1560-4071-2022-4991. EDN DLWFIG

Ключевые моменты

- Ведущим механизмом внезапной сердечной смерти у молодых лиц, в т.ч. с фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани, признаны нарушения ритма и проводимости сердца.
- Ранняя генетическая диагностика риска развития жизнеугрожающих аритмий играет важную роль в своевременной профилактике внезапной сердечной смерти у молодых.

Key messages

- The leading mechanism of sudden cardiac death in young people, including those with phenotypic signs of undifferentiated connective tissue disease, is recognized as rhythm and conduction disorders.
- Early genetic diagnosis of the risk of life-threatening arrhythmias plays an important role in the timely prevention of sudden cardiac death in young people.

Одним из нерешенных вопросов современной отечественной кардиологии по-прежнему является высокая смертность населения вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы (614 на 100 тыс. жителей в год), превышая аналогичные показатели в Европе [1, 2]. Кроме того, согласно эпидемиологическим данным, в России отмечается тенденция к росту числа случаев внезапной сердечной смерти (ВСС), в т.ч. среди лиц молодого, трудоспособного возраста [1-3]. Следует подчеркнуть необходимость дифференцировать ВСС и внезапную смерть, возникшую вследствие массивной тромбоэмболии легочной артерии, разрыва аневризмы сосудов головного мозга и т.д. [2]. Эта необходимость обусловлена в т.ч. существенными различиями в статистических данных, характеризующих распространенность ВСС в разных исследованиях и в разных странах [1-5]. Между тем, согласно данным Федеральной службы государственной статистики, в России в 2018г смертность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составила не менее 290 на 100 тыс. человек населения (составляя половину всех кардиальных летальных исходов) [2, 6]. Ее ведущим механизмом развития у молодых признаны нарушения ритма и проводимости сердца, главным образом — желудочковые тахикардии, вызывающие остро возникающее прекращение эффективной сердечной деятельности [2]. При этом наиболее трагичными являются случаи первой и единственной манифестации ВСС у детей и лиц молодого возраста без структурной патологии сердца, задолго до появления первых симптомов заболевания [2, 4, 5, 7]. Особое внимание исследователей привлекают также нарушения ритма и проводимости сердца, развивающиеся в детском и молодом возрасте на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (распространенность аритмического синдрома при проведении суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) достигает 95%) [2, 8, 9]. Следовательно, по-прежнему актуальным является изучение самых ранних, генетических предвестников фатальных аритмий с целью своевременного профилактического

вмешательства. За последние 5 лет отмечены серьезные достижения в области генетических технологий, исследований, посвященных скринингу мутаций генов, ассоциированных с ССЗ, особенно с риском развития фатальных аритмий [10, 11]. Открытия в сфере молекулярной диагностики позволили достичь существенных успехов в изучении первичных аритмических патологий сердца, врожденных пороков сердца и других органов, определить механизм развития ряда кардиомиопатий [10-14]. При этом тяжесть течения того или иного вида аритмий во многом зависит от степени выраженности нарушения функции кодируемого измененным геном мутантного белка [10, 11, 14]. Благодаря технологии секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) стало возможным исследовать многие сегменты дезоксирибонуклеиновой кислоты, определять мутации генов, ответственные за высокий риск ВСС [13-15]. На сегодняшний день показания к генетическим исследованиям внесены в отечественные и зарубежные клинические рекомендации по желудочковым нарушениям ритма и ВСС, брадикармиям и нарушениям проводимости, что подчеркивает важность реализации профилактической стратегии высокого сердечно-сосудистого риска [2, 16-18]. Генетическое исследование аутопсийного материала показано во всех случаях ВСС при подозрении на наследственные ССЗ [2, 19, 20].

Цель — анализ и обобщение современных источников отечественной и зарубежной литературы, посвященных роли генетических исследований в диагностике жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых, с позиций ранней сердечно-сосудистой профилактики.

Результаты

Согласно литературным данным, у пациентов молодого возраста аритмогенные заболевания чаще всего протекают на фоне нормальной структуры и функции сердца, это так называемые каналопатии, болезни ионных каналов кардиомиоцитов [21]. К ним относятся синдром удлиненного интервала QT

(long QT syndrome — LQTS), синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia — CPVT) и синдром короткого интервала QT (short QT syndrome — SQTS), при этом большинство идентифицированных мутаций происходит в генах, кодирующих белки ионных каналов кардиомиоцитов, участвующих в процессах формирования потенциала действия [2, 3, 10, 22, 23]. На современном этапе развития клинической генетики идентифицированы мутации в генах, которые кодируют калиевые (*KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNA5*, *KCNK1*, *KCNJ2*, *KCNJ3*, *KCNJ5*, *KCNJ11*, *KCNJ12*), натриевые (*SCN5A*, *SLCBA1*) и кальциевые (*CACNL1A1*, *CACNA1H*) каналы [16, 23, 24]. При этом с позиций современной кардиологии влияние генетической диагностики на клиническое ведение пациентов молодого возраста с аритмиями не вызывает сомнений. В частности, генетические тесты играют важную роль в выявлении "предсимптомных" или "малосимптомных" молодых лиц с генетическим фенотипом, ассоциированным с риском развития ВСС, что позволяет своевременно проводить профилактические вмешательства, в т.ч. у близких родственников пациента. Новые возможности для более детальной генетической диагностики у лиц, предрасположенных к развитию фатальных аритмий, несут высокопроизводительные технологии секвенирования [13, 15, 19, 25]. Так, на сегодняшний день NGS технологии, в т.ч. полноэкзомное секвенирование, позволяют исследовать панель нарушений ритма сердца, включающую в себя 40 генов, а также их мутаций, связанных с развитием LQTS, синдрома Бругада, SQTS, CPVT [10, 16, 25, 26].

В то же время в медицинской генетике по-прежнему используется клиничко-генеалогический метод. В случае наличия мутации только в одном аллеле, при аутомно-доминантном типе наследования, клинические симптомы аритмии могут носить выраженный характер, вероятность передачи этого аллеля от родителей к детям составит 50% [10]. Именно таким образом наследуется большая часть аритмогенных заболеваний. Другие варианты наследования можно встретить гораздо реже [10].

Для того, чтобы болезнь себя проявила при аутомно-рецессивном типе, необходимо, чтобы мутация затронула обе аллели (если наследуется по одной мутации от каждого родителя), при этом вероятность передачи будет равна 25% (например, LQTS). Существует еще один вариант наследования, когда мутация локализуется в X-хромосоме, в этом случае лица женского пола будут являться переносчиками мутаций, а у мужчин будет развиваться патологический фенотип. По такому типу может наследоваться некомпактная кардиомиопатия левого желудочка, которая также может стать причиной развития фатальной аритмии [10, 27].

Роль генетических исследований в диагностике и профилактике суправентрикулярных тахикардий

Среди суправентрикулярных тахикардий жизнеугрожающие аритмии — фибрилляция (ФП) или трепетание предсердий — могут развиваться у пациентов с манифестирующим синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW). Частота случаев ВСС среди пациентов с синдромом WPW составляет от 0,15 до 0,39% [2, 28]. При коротком антеградном рефрактерном периоде пучка Кента проведение импульсов на желудочки с высокой частотой во время ФП может привести к фибрилляции желудочков [29-31]. В рутинной клинической практике не используется генетическая диагностика [29]. В то же время с целью оценки риска развития жизнеугрожающих аритмий и своевременного профилактического вмешательства может быть целесообразным проведение генетического исследования. Так, в статье, посвященной предикторам синдрома WPW, Матюшин Г. В. и др. сообщают о том, что мутация в гене *PRAKG2*, кодирующем гамма-2 субъединицу аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы, приводит к развитию аутомно-доминантной формы синдрома WPW, что повышает риск развития ВСС у этих пациентов [28]. Кроме того, снижение вероятности возникновения синдрома WPW у женщин связывают с генотипом 4b/4b гена *NOS3*. У противоположного пола такой взаимосвязи не обнаружено, что, возможно, обусловлено гормональными влияниями [28]. Мутация гена *KCNA5* приводит к увеличению длительности потенциала действия кардиомиоцитов предсердий и значительно увеличивает риск развития ФП [30]. Кроме того, при ФП была выявлена гетерозиготная мутация в гене *NPPA*, кодирующем предсердный натрийуретический пептид [30].

Роль генетических исследований в диагностике и профилактике желудочковых тахикардий и ВСС

Генетическое тестирование является обязательным критерием диагностики желудочковых тахикардий и ВСС [16]. Авторы отечественных и зарубежных клинических рекомендаций подчеркивают, что при выявлении у пациента мутации генов, ассоциированных с развитием фатальных аритмий, рекомендуется проведение обследования с целью выявления данной мутации среди всех близких родственников, несмотря на отсутствие у них жалоб, клинических проявлений и/или патологии на ЭКГ, для оценки индивидуального прогноза и раннего профилактического вмешательства [16-18].

LQTS — это наследственный синдром первичной аритмии, клинически проявляющийся учащенным сердцебиением, обмороком и судорожным синдромом [2, 32]. Средний возраст манифестации клинических проявлений — 14 лет. LQTS возникает в результате сбоя в фазе восстановления потенциала

покоя, что приводит к постдеполяризации по типу ранней триггерной активности — одного из патогенетических механизмов развития полиморфной желудочковой тахикардии по типу "пируэт" [16, 32, 33]. У больных с выявленным LQTS были диагностированы мутации в 13 генах, большая часть которых отвечает за кодирование субъединиц электрически активируемых ионных каналов: калиевых, натриевых или кальциевых. На данный момент скрининг генома позволяет выявить патологические мутации практически в 75% случаев LQTS в трех основных генах (*KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A*), что соответствует 1, 2 и 3 типам данного синдрома и составляет 90% положительно генотипированных случаев [16, 33]. В связи с этим при наличии у пациента клинических проявлений синдрома удлинения интервала QT либо наследственной предрасположенности необходимо провести подробный генетический анализ для обнаружения возможных мутаций в генах *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A* (LQTS 1, 2 и 3 типов) [16]. Это необходимо для выбора оптимальной терапевтической стратегии и предсказания дальнейшего течения процесса. Например, выявление носительства определенного генотипа (первого (LQTS1), второго (LQTS2) или третьего (LQTS3)) может существенно повлиять на лечение β -блокаторами, а также определить осложнения в течении заболевания [16, 32, 33]. Помимо этого, если на ЭКГ было зарегистрировано удлинение интервала QT >480 мс при отсутствии других возможных причин, также рекомендуют проведение генетического анализа [16, 33]. Однако, если исследование генотипа показало отрицательный результат в отношении LQTS, это все же не позволяет наверняка исключить данный диагноз [16].

Синдром Бругада — это патология, вызванная нарушением структуры и функции субъединиц ионных каналов с доминантным типом наследования. Патология чаще встречается среди взрослых групп населения, в 8 раз чаще у мужчин, чем у женщин [34, 35]. При этом фибрилляция желудочков чаще встречается в возрасте 41 ± 15 лет. Катастрофичность ситуации заключается в том, что асинхронная серия непродуктивных сокращений желудочков чаще всего прослеживается во время отдыха или во сне. При этом факторами, предрасполагающими к развитию фибрилляции желудочков при синдроме Бругада, являются лихорадка, чрезмерное употребление алкоголя и обильное питание [16, 34, 35]. Современными генетическими исследованиями достоверно установлено, что к развитию синдрома Бругада может привести мутация в 21 гене, но только 2 из них (*SCN5A* и *CACNA1c*) встречаются с частотой >5% среди всех потенциально позитивных генотипов [16, 34, 35]. По данным разных авторов, мутации в генах основной субъединицы натриевых каналов (*SCN5A*) удается диагностировать в 30% случаев, поэтому отрицатель-

ный результат генетического анализа не позволяет полностью исключить диагноз данного синдрома [16, 34]. Но, как отмечается в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях, если имеются изменения на ЭКГ, говорящие о 2 и 3 типе синдрома Бругада, отягощенный семейный анамнез по поводу ВСС, генетический анализ можно не проводить [10, 16, 34].

CPVT — наследственный вариант адренергически-индуцируемой двунаправленной и полиморфной желудочковой тахикардии. При этом изменения на ЭКГ в покое и нарушения в структуре миокарда могут отсутствовать [16, 36]. Клинические проявления данной аритмии обычно возникают в первом десятилетии жизни и вызваны физической активностью или эмоциональным стрессом [37]. На сегодняшний день идентифицировано 2 генетических типа CPVT: доминантный вариант, который кодируется геном рецептором кардиального рианодина (*RyR2*), и рецессивный вариант, вызванный мутацией в гене кардиального кальсеквестрина (*CASQ2*) [16, 37]. При CPVT всем пациентам рекомендовано провести генетическую диагностику, чтобы выявить мутации в генах *RyR2* и *CASQ2*, особенно в тех случаях, когда у пациента отягощен семейный анамнез [16].

SQTS связан с уменьшением продолжительности реполяризации сердца и выступает в качестве субстрата для развития жизнеугрожающих аритмий. Заболевание характеризуется эпизодами обморочных состояний, пароксизмальной ФП или желудочковой тахикардией и является летальным во всех возрастных группах, включая детей в первые месяцы жизни; вероятность первой остановки сердца к возрасту 40 лет составляет 40% [16, 34]. Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу и характеризуется мутацией в генах α -субъединиц каналов, через которые проходят исходящие реполяризующие калиевые ионные токи [34]. На сегодняшний день идентифицированы 5 генов, связанных с данным синдромом: *KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*, *CACNA1C* и *CACNB2b*. Но положительный результат генетического скрининга остается невысоким (всего 20%) [16, 34]. При этом авторы подчеркивают ненадлежащую диагностику SQTS в общей популяции, в связи с чем считается обоснованным проведение полного генетического скрининга на выявление наиболее частых мутаций в генах *KCNH2*, *KCNQ1* и *KCNJ2* всем пациентам с SQTS [16].

При подозрении на аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка рекомендовано проведение генетического тестирования с целью поиска патогномичной генетической мутации в генах *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *JUP*, *PKP2* и *TMEM43* [16, 38]. При этом наличие лишь одного несущественного диагностического критерия аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка не является показанием к генетическому исследованию [16].

Кроме того, в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях, посвященных желудочковым тахикардиям, во всех случаях необъяснимой сердечной смерти рекомендовано проведение молекулярно-генетической экспертизы крови и других жидкостей умершего организма, в т.ч. методом NGS секвенирования, с целью возможной идентификации мутаций генов, потенциально ассоциированных с риском развития фатальных аритмий [2, 16, 18]. Между тем, авторы обращают внимание и на ряд трудностей в интерпретации результатов NGS секвенирования [39]. Так, была продемонстрирована интересная находка в результате полногеномного секвенирования 17 супердолгожителей (110 лет и старше). При этом при генетическом исследовании одного из долгожителей была обнаружена патогенная мутация в гене *DSC2*, предрасполагающем к аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка [40].

Роль генетических исследований в диагностике и профилактике брадиаритмий и нарушений проводимости

Среди брадиаритмий и нарушений проводимости сердца дисфункция синоатриального узла, нарушения атриовентрикулярной и желудочковой проводимости могут клинически проявляться симптомами жизнеугрожающих аритмий: головокружением, предобморочным или обморочным состоянием [2]. При этом у пациентов с синдромом слабости синусового узла ВСС нередко развивается на фоне существующей систолической дисфункции миокарда левого желудочка [2-4, 17, 41]. Брадиаритмии и нарушения проводимости характерны, в большей степени, для пациентов пожилого и старческого возраста, с сердечно-сосудистой коморбидностью [42]. В обзоре на тему "Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла" выделяется ряд генетических причин, приводящих к возникновению брадикардий [43]. Так, выделены мутации

генов, кодирующих ионные и межклеточные каналы (*HCN4*, *TRPM4*, *SCN5A*, *CACNA1C*, *CACNA1D*, *CACNA1G*, генов коннексинов *GJA5*, *GJA1*, *GJC1*). Значимость мутаций генов *TRPM4*, *SCN5A* была продемонстрирована не только для развития болезнью проводящей системы сердца, но и для синдрома Бругада, LQTS [2, 17, 41, 43]. Мутации в генах-регуляторах могут приводить к нарушениям функции клеток проводящей системы сердца (*NOS3*, *ENOS*, *GNB2*) [43]. Мутации генов, кодирующих структурные внутриклеточные белки (в частности — *MYH6*), могут вести к нарушению распространения потенциала действия и одновременно к структурному повреждению саркомера, что может стать причиной развития ряда наследственных вариантов синдрома слабости синусового узла [17, 41, 43].

Заключение

Таким образом, развитие генетической диагностики позволило установить наследственный характер ряда патологий ритма и проводимости сердца, в т.ч. жизнеугрожающих. Важные шаги сделаны в понимании клеточных и молекулярно-генетических механизмов развития аритмий, что крайне важно для идентификации причин ВСС у детей и лиц молодого, трудоспособного возраста. Одним из инновационных подходов к диагностике жизнеугрожающих аритмий является изучение мутаций генов с помощью применения технологии секвенирования нового поколения. В клинической практике своевременное выявление генетических маркеров фатальных аритмий будет способствовать эффективной и ранней профилактике ВСС у молодых пациентов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Achievements and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. *Kardiologiya*. 2019; 59(3):53-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В. и др. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-9. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242.
- National guidelines for determining the risk and prevention of sudden cardiac death (2nd edition) M.:ID "MeDpraktika-M"; 2018, 247. (In Russ.) Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) — М.: ИД "МеДпрактика-М"; 2018, 247. ISBN: 978-5-98803-397-4.
- Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD, et al. The epidemiological situation as a factor determining the strategy of actions to reduce mortality in the Russian Federation. *Terapevticheskij arhiv*. 2020;92(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):4-9. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510.
- Markwerth P, Bajjanowski T, Tizmas I, et al. Sudden cardiac death-update. *Int J Legal Med*. 2021;135(2):483-95. doi:10.1007/s00414-020-02481-z.
- Kumar A, Avishay DM, Jones CR, et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;30;22(1):147-58. doi:10.31083/j.rcm.2021.01.207.
- Healthcare in Russia. 2019: Stat. sb./Rosstat. M. 2019. p.170. (In Russ.) Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб./Росстат. М. 2019. p. 170. ISBN: 978-5-89476-470-2.
- Priori SG, Marino M. Sudden cardiac death in the young: Are we still missing the opportunity to prevent recurrences in the family? *Heart Rhythm*. 2021;18(10):1645-6. doi:10.1016/j.hrthm.2021.06.1179.
- Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018;1,2(13):137-210. (In Russ.) Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;1,2(13):137-210. doi:10.14300/mnnc.2018.13037.
- Nechaeva GI, Martynov AI. Connective tissue dysplasia: cardiovascular changes, current approaches to diagnosis and treatment. *Moskva: OOO "Medicinskoe informacionnoe agentstvo"*, 2017. p. 400. (In Russ.) Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. *Москва: ООО "Медицинское информационное агентство"*, 2017. p. 400. ISBN: 978-5-8948-1996-9.
- Bokeriya LA, Pronicheva IV. The current status of the genetic validity of arrhythmias. *Annaly aritmologii*. 2018;3(2):3-14. (In Russ.) Бокерия Л.А., Пронищева И.В. Современный статус генетической обоснованности аритмий. *Анналы аритмологии*. 2018;3(2):3-14. doi:10.15275/annaritmol.2018.3.2.
- Clinical genetics. Textbook edited by Academician N.P. Bochkarev of the Russian Academy of Medical Sciences. *GEOTAR-Media*; 2020. p. 224. (In Russ.) Клиническая

- генетика. Учебник под редакцией академика РАМН Н. П. Бочкарева. ГЭОТАР-Медиа; 2020. p. 224. ISBN: 978-5-9704-2986-0.
12. Sonicheva NA, Zatejshchikov DA. Cardiology: the time of genetics (based on the materials of the Congress "Genetics and the Heart", January 24-25, 2020, Moscow). *Consilium Medicum*. 2020;5(22):35-9. (In Russ.) Соничева Н.А., Затеищиков Д.А. Кардиология: время генетики (по материалам конгресса "Генетика и сердце", 24-25 января 2020 года, Москва). *Consilium Medicum*. 2020;5(22):35-9. doi:10.26442/20751753.2020.5.200185.
 13. Fadoni J, Santos A, Cainé L. Post-mortem genetic investigation in sudden cardiac death victims: complete exon sequencing of forty genes using next-generation sequencing. *Int J Legal Med*. 2022;136(2):483-91. doi:10.1007/s00414-021-02765-y.
 14. Larsen MK, Christiansen SL, Hertz CL, et al. Targeted molecular genetic testing in young sudden cardiac death victims from Western Denmark. *Int J Legal Med*. 2020;134(1):11-21. doi:10.1007/s00414-019-02179-x.
 15. Broendberg AK, Christiansen MK, Nielsen JC, et al. Targeted next generation sequencing in a young population with suspected inherited malignant cardiac arrhythmias. *Eur J Hum Genet*. 2018;26(3):303-13. doi:10.1038/s41431-017-0060-8.
 16. Lebedev DS, Mihajlov EN, Neminushchij NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Clinical Guidelines*. 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. (In Russ.) Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Неминущий Н. М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4600. doi:10.15829/1560-4071-2021-4600.
 17. Revishvili ASH, Artjuhina EA, Glezer MG, et al. Bradyarrhythmias and conduction disorders. *Clinical Guidelines*. 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4448. (In Russ.) Ревিশвили А. Ш., Артюхина Е. А., Глезер М. Г. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4448. doi:10.15829/1560-4071-2021-4448.
 18. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):e91-e220. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.054.
 19. Raju H, Ware JS, Skinner JR, et al. Next-generation sequencing using microfluidic PCR enrichment for molecular autopsy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;23(19):174. doi:10.1186/s12872-019-1154-8.
 20. Mak CM, Mok NS, Shum HC, et al. Sudden arrhythmia death syndrome in young victims: a five-year retrospective review and two-year prospective molecular autopsy study by next-generation sequencing and clinical evaluation of their first-degree relatives. *Hong Kong Med J*. 2019;25(1):21-9. doi:10.12809/hkmj187256.
 21. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, et al. Channelopathies That Lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects. *Heart Lung Circ*. 2019;28(1):22-30. doi:10.1016/j.hlc.2018.09.007.
 22. Dennis M, Elder A, Semsarian C, et al. A 10-year review of sudden death during sporting activities. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):1477-83. doi:10.1016/j.hrthm.2018.04.019.
 23. Fadel S, Walker AE. The Postmortem Interpretation of Cardiac Genetic Variants of Unknown Significance in Sudden Death in the Young: A Case Report and Review of the Literature. *Acad Forensic Pathol*. 2020;10(3-4):166-75. doi:10.1177/1925362120984868.
 24. Gando I, Yang HQ, Coetzee WA. Functional significance of channelopathy gene variants in unexplained death. *Forensic Sci Med Pathol*. 2019;15(3):437-44. doi:10.1007/s12024-018-0063-y.
 25. Maksimov VN, Ivanoshchuk DE, Orlov PS, et al. New generation sequencing in sudden cardiac death (pilot study). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3880. (In Russ.) Максимов В. Н., Иваношук Д. Е., Орлов П. С. и др. Секвенирование нового поколения при внезапной сердечной смерти (пилотное исследование). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3880. doi:10.15829/1560-4071-2020-3880.
 26. Molitor N, Duru F. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Differential Diagnosis with Diseases Mimicking Its Phenotypes. *J Clin Med*. 2022;11(5):1230. doi:10.3390/jcm11051230.
 27. Gerecke BJ, Engberding R. Noncompaction Cardiomyopathy-History and Current Knowledge for Clinical Practice. *J Clin Med*. 2021;10(11):2457. doi:10.3390/jcm10112457.
 28. Matyushin GV, Nikulina SYU, Chernova AA, et al. Polymorphism of the endothelial nitrogen synthase gene as a predictor of Wolf-Parkinson-White syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):597-601. (In Russ.) Матюшин Г. В., Никулина С. Ю., Чернова А. А. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота как предиктор синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(5):597-601. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-597-601.
 29. Bokeria AL, Golukhova EZ, Popov SV, et al. Supraventricular tachycardia in adults. *Clinical Guidelines*. 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4484. (In Russ.) Бокерия А. Л., Голухова Е. З., Попов С. В. и др. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4484. doi:10.15829/1560-4071-2021-4484.
 30. Podzolkov VI, Tarzimanova AL. Personalized medicine in the treatment of atrial fibrillation: myth or reality? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):90-4. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзиманова А. И. Персонализированная медицина в лечении фибрилляции предсердий: миф или реальность? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(1):90-4. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-90-94.
 31. Etheridge SP, Escudero CA, Blafox AD, et al. Life-Threatening Event Risk in Children With Wolff-Parkinson-White Syndrome: A Multicenter International Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(4):433-44. doi:10.1016/j.jacep.2017.10.009.
 32. Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Curr Probl Cardiol*. 2019;44(3):92-106. doi:10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002.
 33. Goldenberg I, Bos JM, Yoruk A, et al. Risk Prediction in Women With Congenital Long QT Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(14):e021088. doi:10.1161/JAHA.121.021088.
 34. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):58. doi:10.1038/s41572-020-0188-7.
 35. Ciconte G, Monasky MM, Santinelli V, et al. Brugada syndrome genetics is associated with phenotype severity. *Eur Heart J*. 2021;42(11):1082-90. doi:10.1093/eurheartj/ehaa942.
 36. Kim CW, Aronow WS, Dutta T, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Cardiol Rev*. 2020;28(6):325-31. doi:10.1097/CRD.0000000000000302.
 37. Kallas D, Lamba A, Roston TM, et al. Pediatric Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: A Translational Perspective for the Clinician-Scientist. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9293. doi:10.3390/ijms22179293.
 38. Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2017;136(21):2068-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030792.
 39. Beauséjour Ladouceur V, Abrams DJ. Whole-Exome Molecular Autopsy After Exertional Sudden Cardiac Death: Not a Panacea but a Step in the Right Direction. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(3):210-2. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001484.
 40. Gierman HJ, Fortney K, Roach JC, et al. Whole-genome sequencing of the world's oldest 38. people. *PLoS One*. 2014;9(11):112430. doi:10.1371/journal.pone.0112430.
 41. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140(8):e382-e482. doi:10.1161/CIR.0000000000000628.
 42. Sidhu S, Marine JE. Evaluating and managing bradycardia. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(5):265-72. doi:10.1016/j.tcm.2019.07.001.
 43. Poljakova EB, Shkolnikova MA, Voinova VJu. Genetic mechanisms of sinus bradycardia and sinus node weakness syndrome. *Klinicheskaya genetika v pediatrii*. 2018;97(3):75-83. (In Russ.) Полякова Е. Б., Школьникова М. А., Воинова В. Ю. Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла. *Клиническая генетика в педиатрии*. 2018;97(3):75-83. doi:10.24111/0031-403X-2018-97-3-75-83.