

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2020 Том 12 №4



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol. 12 №4

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Нарушения сердечного ритма и проводимости при юношеской миоклонической эпилепсии: генетические предикторы

Шнайдер Н.А.^{1,2}, Петрова М.М.², Петров К.В.²,
Дмитренко Д.В.², Насырова Р.Ф.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург 192019, Россия)

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярский край, Красноярск 660022, Россия)

Для контактов: Шнайдер Наталья Алексеевна, e-mail: naschnaider@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Врачи общей практики, терапевты, кардиологи не имеют формального образования (подготовки) в отношении цереброкардиального синдрома, в первую очередь нарушений сердечного ритма и проводимости при эпилепсии и риска внезапной смерти при эпилепсии, а также в отношении потенциального аритмогенного эффекта противосудорожных препаратов. В лекции рассмотрены важные элементы знаний о генетических предикторах цереброкардиального синдрома и синдрома внезапной смерти при юношеской миоклонической эпилепсии, являющейся наиболее распространенной формой генетической генерализованной эпилепсии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Цереброкардиальный синдром, сердечный ритм, эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, внезапная сердечная смерть, синдром внезапной смерти при эпилепсии.

Статья поступила: 19.10.2020 г.; в доработанном виде: 13.11.2020 г.; принята к печати: 25.12.2020 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Петров К.В., Дмитренко Д.В., Насырова Р.Ф. Нарушения сердечного ритма и проводимости при юношеской миоклонической эпилепсии: генетические предикторы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 12 (4): 237–247. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.045>

Heart rate and conductivity disorders in juvenile myoclonic epilepsy: genetic predictors

Shnayder N.A.^{1,2}, Petrova M.M.², Petrov K.V.², Dmitrenko D.V.², Nasyrova R.F.¹

¹Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology (3 Bekhterev Str., Saint Petersburg 192019, Russia)

²Krasnoyarsk State Medical University (1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk Region, Krasnoyarsk 660022, Russia)

Corresponding author: Natalia A. Shnayder, e-mail: naschnaider@yandex.ru

SUMMARY

General practitioners, therapists, and cardiologists do not have formal education (training) regarding cerebrocardial syndrome, primarily heart rhythm and conduction disorders in epilepsy and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP), as well as the potential arrhythmogenic effect of antiepileptic drugs. This lecture presents important elements of knowledge about the genetic predictors of cerebrocardial syndrome and SUDEP in juvenile myoclonic epilepsy, which is the most common form of genetic generalized epilepsy.

KEYWORDS

Cerebro-cardial syndrome, heart rhythm, epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, sudden cardiac death, sudden unexpected death in epilepsy.

Received: 19.10.2020; **in the revised form:** 13.11.2020; **accepted:** 25.12.2020

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Contribution of authors

All authors contributed equally to this article.

For citation

Shnayder N.A., Petrova M.M., Petrov K.V., Dmitrenko D.V., Nasyrova R.F. Heart rate and conductivity disorders in juvenile myoclonic epilepsy: genetic predictors. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2020; 12 (4): 237–247 (in Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.045>

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Эпилепсия является распространенным неврологическим заболеванием [1], при котором высок риск нарушения сердечного ритма и проводимости в интериктальном (межприступном), иктальном (во время эпилептического приступа) и раннем постиктальном (в течение первого часа после эпилептического приступа) периодах [2, 3]. Изучение нарушений cerebroкардиальных взаимоотношений приобретает особое значение как в неврологической клинике, так и в клинике внутренних болезней. Это обусловлено тем, что показатели смертности при эпилепсии в 2–3 раза превышают таковые в общей популяции. Сформулировано понятие синдрома внезапной смерти при эпилепсии (СВСЭП). Считается, что одной из ведущих причин такой смерти является провокация нарушений сердечного ритма эпилептическим разрядом [4].

В 1909 г. А.Е. Russell [5] описал развитие кардиальной асистолии во время эпилептического приступа. В последующие годы этот феномен описан другими авторами [4]. Предполагалось, что причиной развития жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и проводимости является возникающий во время эпилептического приступа неконтролируемый выброс большого количества катехоламинов, который приводит к развитию двух основных механизмов, способных вызвать внезапную смерть: нейrogenного апноэ и нарушения сердечного ритма [6]. К середине XX века уже сформировалось представ-

ление об основных факторах риска СВСЭП: дебют эпилептических приступов в детском возрасте, мужской пол, молодой возраст (20–40 лет), генерализованный тип эпилептических приступов, использование нерациональной политерапии противоэпилептическими препаратами (ПЭП), низкая терапевтическая эффективность ПЭП [7, 8].

Описано множество видов нарушений сердечного ритма и проводимости, развивающихся во время эпилептического приступа и в раннем постприступном периоде, что позволило выдвинуть идею об аритмогенной эпилепсии как об одной из причин внезапной смерти. Среди нарушений сердечного ритма выделяли: фибрилляцию предсердий, суправентрикулярную тахикардию, удлинение интервала QT (англ. long QT syndrome, LQTS), желудочковую аритмию по типу «пируэт» и др. [9–11]. Особое внимание уделялось нарушениям реполяризации миокарда, которые во время генерализованных судорожных приступов (ГСП) приводили к возникновению пароксизмальных желудочковых тахикардий и внезапно вызывали нарушения общей гемодинамики [12]. Было установлено, что появление эпилептических приступов сопряжено с нарушением процессов кардиального возбуждения и проведения.

Активно изучается генетическая природа СВСЭП: 18 генов и 4 разные дупликации, возможно, связаны с СВСЭП (KCNH2, SCN5A, KCNQ1, SCN1A, LGI1, PIK3C2A, SMC4, COL6A3, TIE1, DSC2, LDB3, KCNE1, MYBPC3,

MYH6, DSP, DSG2, DMD, изоцентрическая хромосома 15 [idic (15)], дериватная хромосома 15 [der (15)], трицентрическая хромосома 15, трипликация хромосомы 15 [trp (15)] [13]. Подавляющее большинство вариантов было классифицировано как варианты неизвестного значения. Гены, которые наиболее значимы для развития нарушений сердечного ритма и проводимости при эпилепсии и СВСЭП, кодируют белковые субъединицы катионных (натриевых и калиевых) каналов. К этим генам относятся SCN5A, который, как известно, вызывает LQTS (через усиление функции) и синдром Бругада (через потерю функции), а также ген SCN1A, кодирующий альфа-субъединицы натриевых каналов 5-го и 1-го типов, которые экспрессируются как в сердце, так и в головном мозге.

Наибольший интерес с позиции изучения церебροкардиального синдрома и СВСЭП вызывает юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) [14], которая является одной из наиболее распространенных форм генетических генерализованных эпилепсий (ГГЭ) [15, 16]. Характерными паттернами электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при ЮМЭ являются двусторонние синхронные, симметричные и генерализованные полиспайк-медленноволновые разряды. ЮМЭ характеризуется возраст-зависимым дебютом с миоклонией верхних конечностей в подростковом возрасте, а также генерализованными тонико-клоническими приступами в большинстве случаев. Наиболее типичен возраст дебюта ЮМЭ между 12 и 18 годами жизни, но симптомы заболевания могут наблюдаться в более широком возрастном диапазоне – от 6 до 36 лет. Приступы чаще провоцируются нарушением сна (84%), стрессом (70%) или приемом алкоголя (51%) и могут быть резистентными к ПЭП в моно- и политерапии [1]. Интеллект и физическое развитие пациентов с ЮМЭ не страдают, но дети, подростки и молодые взрослые пациенты с ЮМЭ имеют риск СВСЭП, обусловленный несколькими потенциальными механизмами:

- генетическими (носительство мутаций генов, ответственных за развитие ЮМЭ, которые могут быть ответственны и за развитие нарушений сердечного ритма и проводимости, например мутаций генов, кодирующих натриевые каналы, которые экспрессируются как в головном мозге, так и в сердце) [13, 17];
- клиническими (характерные для ЮМЭ проявления, включая ранний дебют, молодой возраст, ГСП, высокую чувствительность ГСП к стрессу, нарушениям сна и приему алкоголя) [14, 18];
- нейроанатомическими (микроструктурные и макроструктурные изменения в медиобазальных отделах височных долей у пациентов с ЮМЭ, которые позволяют верифицировать современные методики прижизненной нейровизуализации, ассоциированы с потенциально аритмогенными нарушениями надсегментарной вегетативной нервной системы) [19, 20];
- фармакологическими (некоторые ПЭП обладают потенциальным аритмогенным эффектом, особенно

при быстром наращивании дозы, длительном приеме, политерапии и резкой отмене приема ПЭП) [3];

– психологическими (характерные для ЮМЭ персонализированные расстройства, включая сниженную стрессоустойчивость и повышенную тревожность, являются потенциально аритмогенными внешнесредовыми факторами) [21];

– коморбидными (наличие сопутствующей патологии сердца, сопровождающейся нарушением сердечного ритма и проводимости и/или прием потенциально аритмогенных лекарственных средств, назначенных пациенту с ЮМЭ по поводу сопутствующей соматической патологии) [13] (рис. 1).

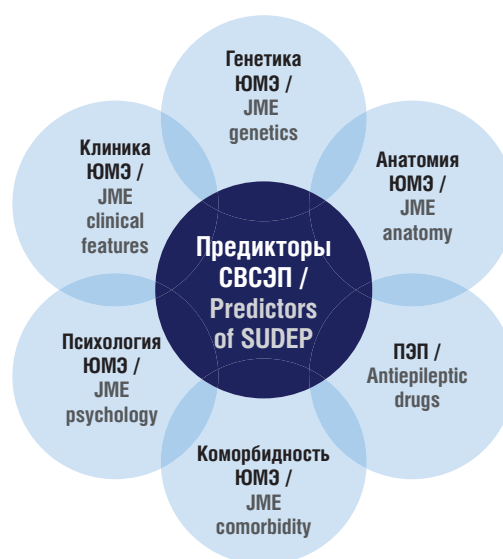


Рисунок 1. Взаимовлияние предикторов синдрома внезапной смерти при эпилепсии (СВСЭП) и потенциально аритмогенных характеристик юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ). ПЭП – противоэпилептические препараты

Figure 1. Mutual influence of predictors of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) and potentially arrhythmogenic characteristics of juvenile myoclonic epilepsy (JME)

Многообразие известных и изучаемых в настоящее время генетических и негенетических предикторов цереброкардиального синдрома при ЮМЭ (наряду с ранее описанными предикторами СВСЭП) и недостаточная осведомленность врачей общей практики, терапевтов, кардиологов о рассматриваемой нами междисциплинарной проблеме побудили нас проанализировать наименее изученные, но, вероятно, наиболее важные генетические предикторы нарушений сердечного ритма и проводимости и СВСЭП у данной категории пациентов.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ / GENETIC PREDICTORS

Недавно была высказана гипотеза о генетической предрасположенности к нарушениям сердечного ритма и проводимости и СВСЭП у пациентов, страдающих эпилепсией, в целом и при ЮМЭ в частности. Наблюдается рост количества публикаций, посвященных этой гипотезе, при этом особое внимание исследователей направлено на изучение роли вариантов генов, кодирующих натриевые и калиевые ионные каналы.

Ионные каналы представляют собой трансмембранные белковые комплексы, предназначенные для переноса ионов с одной стороны мембраны на другую. Этот перенос носит пассивный характер и осуществляется по градиенту концентрации соответствующего иона. Ионные каналы экспрессируются во всех без исключения клетках организма (как в электровозбудимых, так и в электронеовозбудимых тканях) и являются важными компонентами клеточных сигнальных систем, активируемых при действии гуморальных регуляторов, межклеточном контакте, взаимодействии с внеклеточным матриксом, а также при действии внешних факторов биологической, химической и физической природы. Ионные каналы не только располагаются на плазматической мембране клеток, но и экспрессируются на всех остальных внутриклеточных мембранах (митохондрий, лизосом, ядра, эндоплазматического ретикулаума). Часть каналов в мембранах клеток не распределена равномерно, а сконцентрирована в кластерах [22].

Натриевые каналы представляют собой интегральные мембранные белки, которые играют центральную роль в возбудимости мембран нейронов, кардиомиоцитов и генерации потенциала действия. Альфа-субъединица потенциал-зависимых натриевых каналов, кодируемых SCN1A, SCN2A и другими генами, играет ключевую роль в передаче сигналов нейронов [22]. Дефекты в субъединицах натриевых каналов делают их уязвимыми к медленной инактивации, т. е. мембрана остается деполяризованной в течение более длительного времени, что может привести к эпилептогенезу [23, 24]. Измененные уровни транскриптов натриевых каналов были обнаружены в тканях головного мозга пациентов с эпилепсией, что предполагает потенциальную роль натриевых каналов в патофизиологии эпилепсии [25]. В последние несколько десятилетий у больных эпилепсией идентифицированы различные вариации кодирующих и некодирующих последовательностей генов потенциал-управляемых натриевых каналов, включая SCN1A, SCN2A, SCN5A, SCN8A и SCN9A [25–27].

Калиевые каналы – самый распространенный тип ионных каналов, который обнаруживается практически во всех клетках живых организмов [28]. Они формируют калий-селективные ионные поры, обеспечивающие ток ионов калия сквозь мембрану клетки в противоположную вектору градиента сто-

рону. Биологическая роль калиевых каналов состоит в регуляции мембранного потенциала клеток. В нейронах и кардиомиоцитах отложенный противоток ионов калия формирует потенциал действия. Сопроводствуя регуляции длительности потенциала действия в сердечной мышце, нарушение работы калиевых каналов может вызвать опасные для жизни аритмии. Калиевые каналы могут также участвовать в поддержании сосудистого тонуса.

Мутации генов, кодирующих натриевые и калиевые каналы, могут приводить к увеличению функциональной активности этих каналов, что сопровождается: 1) неполной или нестабильной инактивацией канала; 2) повторными эпизодами открытия канала; 3) патологически усиленным ионным током; 4) стойкой мембранной деполяризацией. Последняя вызывает вторичную потерю функциональной активности остальных натриевых или калиевых каналов, экспрессируемых в данной клетке, даже при условии отсутствия дефектов белков этих каналов [22, 29].

Мыши, несущие мутации генов, кодирующих натриевые каналы SCN1A и калиевые каналы Kv1.1, имеют много фенотипов человеческого СВСЭП, например частые ГСП и преждевременную смерть. Недавнее исследование на нокаутных мышах показало, что подавление кортикальной ЭЭГ совпадает с распространением деполяризации в дорсальном мозге – области, контролирующей кардиореспираторный ритм. Деполяризующая блокада этих клеток препятствует нормальной ауторегуляции и вызывает кардиореспираторную блокаду [30].

Каналопатии также вызывают синдром удлиненного интервала QT, связанный с обмороками и внезапной сердечной смертью. Было высказано предположение, что одна и та же каналопатия может быть связана как с эпилепсией, так и с LQTS. D. Aurlien et al. [27] сообщили о мутации R523C гена SCN5A, кодирующего альфа-субъединицу потенциал-зависимых натриевых каналов 5-го типа кардиомиоцитов (Nav1.5 или SCN5A), у пациента с ГГЭ, умершего от СВСЭП. Однако больного лечили ламотриджином, который может влиять на ионные каналы сердца, и, возможно, этот препарат также сыграл роль в индукции терминальной сердечной аритмии.

Исследование, выполненное E. Tu et al. [31] в судебно-медицинском центре Сиднея (Австралия) с 1993 по 2009 г., было направлено на посмертное выявление у пациентов, погибших от СВСЭП, ключевых мутаций генов KCNQ1, KCNH2 (HERG) и SCN5A, ответственных за семейный LQTS, в образцах посмертной крови, полученных в результате аутопсии. Проанализировано 68 случаев СВСЭП (средний возраст пациентов 40±16 лет). Генетический анализ выявил 6 (13%) несинонимичных (изменяющих аминокислоты) вариантов в генах KCNH2 (n=2) и SCN5A (n=4), которые описаны у больных с LQTS [32]. В частности, мутации Arg176Trp гена KCNH2 и Pro1090Leu гена SCN5A, играющие ключевую роль

в патогенезе LQTS, были идентифицированы в случаях СВСЭП и отсутствовали в группе контроля. Авторы считают, что исследование мутаций ключевых генов, кодирующих ионные каналы, должно быть продолжено для уточнения взаимосвязи эпилепсии и внезапной смерти. Интересно, что ранее Н.А. Hartmann et al. [33] обнаружили, что кардиальный (сердечный) натриевый канал SCN5A экспрессируется и в лимбических областях головного мозга. Это открытие впервые продемонстрировало связь между генетической предрасположенностью к сердечным аритмиям и эпилепсией.

Метаанализ, проведенный С.А. Chahal et al. [13], включал 8 исследований. Всего проанализирован 161 случай СВСЭП (средний возраст пациентов 29,0±14,2 года), 58% смертей были ночными. Авторы отметили, что рассмотрение и оценка случаев СВСЭП остаются ограниченными, в основном из-за отсутствия важных данных, таких как электрокардиограмма (ЭКГ) у погибших пациентов с эпилепсией. Так, данные ЭКГ были получены только в 7,5% случаев. Наиболее частые и вероятные патогенные варианты, выявленные при молекулярной аутопсии, находятся в генах, кодирующих ионные каналы. Частота обнаружения ключевых мутаций, ответственных за нарушение сердечного ритма (аритмию), составила около 11%. Это позволило авторам сделать вывод, что комплексное патологоанатомическое исследование всех случаев СВСЭП должно включать осмотр сердца и головного мозга специализированными патологоанатомами с забором образцов ДНК (хранилища посмертной крови).

ЮМЭ – генетически гетерогенная форма ГГЭ. В начале XX века один за другим были идентифицированы мутации генов, ответственных за моногенные формы ЮМЭ с менделевским типом наследования [17], и однонуклеотидные варианты (ОНВ) – аллели, которые увеличивают риски для неменделевского типа наследования ЮМЭ. Считается, что носительства мутации одного из основных менделевских генов достаточно для наследования того или иного фенотипа ЮМЭ [34]. Наиболее часто восприимчивость к ЮМЭ обусловлена мутациями нескольких генов: EFHC1 (локус EJM1), GABRA1 (локус EJM5), CACNB4 (локус EJM6), GABRD (локус EJM7), CLCN2 (локус EJM8), ICK (локус EJM10). Кроме того, описаны локусы ЮМЭ, которые были идентифицированы с помощью линкажного анализа: локус EJM2 на хромосоме 15q14, локус EJM3 на хромосоме 6p21, локус EJM4 на хромосоме 5q12-q14 и локус EJM9 на хромосоме 2q33-q36. В последние годы по мере увеличения интереса к проблеме нарушений сердечного ритма и проводимости и СВСЭП происходит активизация исследований, посвященных роли гена SCN1A, кодирующего альфа-субъединицу натриевых каналов 1-го типа, при ЮМЭ. Так, А. Escayg et al. [35] в результате первого систематического анализа популяционной вариации альфа-субъединицы нейрональных

натриевых каналов выявили 20 вариаций гена SCN1A у 226 пациентов с ГГЭ, включая ЮМЭ.

По данным N. Jingami et al., в исследовании ассоциации гена SCN1A у больных членов семьи с ЮМЭ из Японии была выявлена новая мутация с.3250A>T (S1084C). Авторы полагают, что данная мутация, вероятно, связана с атипичной картиной ЮМЭ, протекающей с фебрильными приступами и фармакорезистентностью, и предрасполагает к высокому риску СВСЭП [36]. М.А. Bhat et al. [37] проанализировали роль ОНВ 3184 A>G (rs2298771) гена SCN1A и 56 G>A (rs17183814) гена SCN2A в патофизиологии и риске ЮМЭ, а также синдрома Леннокса–Гасто (СЛГ) в популяции Индии. Исследователи показали, что изученные ОНВ могут препятствовать открытию натриевых каналов и возбудимости нейронов. В отличие от СЛГ, у пациентов с ЮМЭ не было отмечено значительных различий в генотипических/аллельных частотах изученных ОНВ генов SCN1A и SCN2A и отношения шансов для мутантных генотипов также были незначительными. Полноэкзомное секвенирование при ГГЭ, выполненное С.К. Chan et al. [38], позволило идентифицировать новую мутацию (с.5753C>T, р.S1918F) гена SCN1A у всех пациентов с ЮМЭ из Малайзии. Мутация, вероятно, влияет на взаимодействие между натриевым каналом и кальмодулином и впоследствии прерывает кальмодулин-зависимую модуляцию канала, приводя к нарушению сердечного ритма у пациентов с ЮМЭ.

ПРОБЛЕМЫ И ЗАДАЧИ / PROBLEMS AND OBJECTIVES

Механизмы СВСЭП и их частичное совпадение с внезапной сердечной смертью изучены недостаточно. Для стратификации пациентов группы риска необходимо систематически анализировать литературу о генетическом вкладе в развитие нарушений сердечного ритма и проводимости и риск СВСЭП у пациентов с ЮМЭ. Наиболее частые варианты, выявленные в рассмотренных случаях СВСЭП, связаны с субъединицами ионных каналов и/или генетическими синдромами, которые, как известно, связаны с СВСЭП, включая ЮМЭ (синдром Герпина–Янца). Представленный в лекции анализ исследований последних десятилетий свидетельствует о пробеле в знаниях о генетических предикторах нарушений сердечного ритма и проводимости и СВСЭП при ЮМЭ отчасти из-за ограниченных клинических данных, таких как ЭКГ, и формальной оценки кардиальной и неврологической патологии для дальнейшего выяснения и определения причинных факторов в случаях СВСЭП.

Как и большинство внезапных сердечных смертей в общей популяции, СВСЭП, как полагают, бывает вызван кульминацией сердечных, неврологических и дыхательных факторов, приводящих к «идеальному шторму» и смерти. Однако у лиц в возрасте до 40 лет генетические заболевания сердца (каналопатии,

кардиомиопатии и аортопатии) являются важным и предотвратимым фактором внезапной смерти от сердечно-сосудистых причин [13]. Каналопатии могут сопровождаться как аритмией, так и судорожным фенотипом, и вполне вероятно, что генотип играет значительную роль в определении предрасположенности пациентов с эпилепсией к СВСЭП [39, 40].

Можно выделить две доминирующие парадигмы: 1) аритмогенную эпилепсию, которая может быть моногенной, разделяющей фенотипы эпилептического приступа и аритмии; 2) нарушение нейронного контроля за системой кровообращения, что приводит у пациентов с эпилепсией в межприступном (интериктальном) периоде к остановке дыхания, остановке сердца или к тому и другому [41–44].

Несмотря на клиническую важность и настоятельную необходимость понять загадку СВСЭП при ЮМЭ, существует довольно мало исследований, направленных на выявление генетических связей с СВСЭП. Их авторы сталкиваются с логистическими трудностями, включая неполные (или отсутствующие) вскрытия, отсутствие адекватных посмертных образцов ДНК или соответствующего информированного согласия пациентов либо их законных представителей, а также проблемы, присущие изучению этого редкого фатального события. Большинство генетических исследований СВСЭП при ЮМЭ были единичными случаями или небольшими сериями и часто не включали глубокое фенотипирование или анализ ДНК от членов семьи (часто по этическим и логистическим причинам), что затрудняло обнаружение новых мутаций [13, 41].

В свою очередь, это указывает на важность совместного ведения пациентов, страдающих ЮМЭ, неврологом и терапевтом (кардиологом) и включения в протоколы первичной диагностики и диспансерного наблюдения рассматриваемой группы больных не только видеомониторинга ЭЭГ, но и ЭКГ, а также суточного мониторинга ЭКГ. Такой междисциплинарный подход важен как для ранней диагностики нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов с ЮМЭ, так и для стратификации риска СВСЭП у пациентов (пробандов) и членов их родословной 1-й и 2-й линий родства, включая отбор лиц для проведения прижизненной ДНК-диагностики семейных форм потенциально фатальных нарушений сердечного ритма и проводимости (рис. 2). Перспективным направлением в прижизненной диагностике цереброкардиального синдрома при эпилепсии и СВСЭП является таргетный молекулярный анализ наследственных нарушений сердечного ритма и проводимости с использованием ДНК секвенирования следующего поколения [45] и исследование митохондриального генома [46]. Кроме генетической гетерогенности, сердечные каналопатии также имеют следующие особенности: низкая пенетрантность, слабо выраженная и имеющаяся у малого количества генотипов корреляция генотип/фенотип, полилокусность (один фенотип – несколько

генов), наличие аллельных серий заболеваний (один ген – несколько фенотипов), мутации *de novo*, «генетическая неуловимость» (20–25% для LQTS и 75% для синдрома Бругада), меньший риск внезапной смерти от сердечно-сосудистых причин у бессимптомных носителей патогенных мутаций (который существенно повышается при лекарственном индуцировании) [47].

Таким образом, при первичной диагностике и диспансерном наблюдении пациентов с эпилепсией, особенно с ГГЭ, включая ЮМЭ, неврологам и психиатрам необходимо помнить о возможности следующих основных жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, обусловленных генетически детерминированными каналопатиями, которые могут привести к СВСЭП: синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, синдром ранней реполяризации желудочков. Все пять сердечных каналопатий имеют ряд общих особенностей: специфические для каждой каналопатии изменения на ЭКГ, неспецифическая клиническая картина в виде обмороков и внезапной смерти, возникающих на фоне желудочковых аритмий (причем внезапная смерть может стать одновременно и дебютом, и драматическим финалом заболевания), генетическая обусловленность и преимущественно аутосомно-доминантный тип наследования, анатомически здоровое сердце. Первичная диагностика сердечных каналопатий, а также их дифференциальная диагностика основаны в первую очередь на знании особенностей электрокардиографических фенотипов, характерных для каждого из этих заболеваний, что объясняет важность участия терапевтов (кардиологов) в ведении рассматриваемой категории пациентов и включения в клинические рекомендации и стандарты при эпилепсии не только ЭЭГ и видеомониторинг ЭЭГ, но и ЭКГ и суточное мониторирование ЭКГ. Сердечные каналопатии довольно редко выявляются в обычной клинической практике, но при этом являются одной из основных причин внезапной смерти от сердечно-сосудистых причин у детей и лиц молодого возраста, не имеющих органических и структурных заболеваний сердца. Диагностику сердечных каналопатий существенно затрудняет разнообразие клинических вариантов их течения: от скрытых форм до классических, которые в свою очередь могут проявляться либо только изменениями на ЭКГ (постоянными или преходящими), либо только обмороками, либо и тем и другим. Интересно, что синдром Бругада чаще имеет скрытый вариант течения, в то время как при LQTS чаще встречаются классические явные варианты.

Учитывая сложности клинической и генетической диагностики жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов с эпилепсией, а также оценки риска СВСЭП, необходимо использовать следующий упрощенный алгоритм выявления сердечных каналопатий:

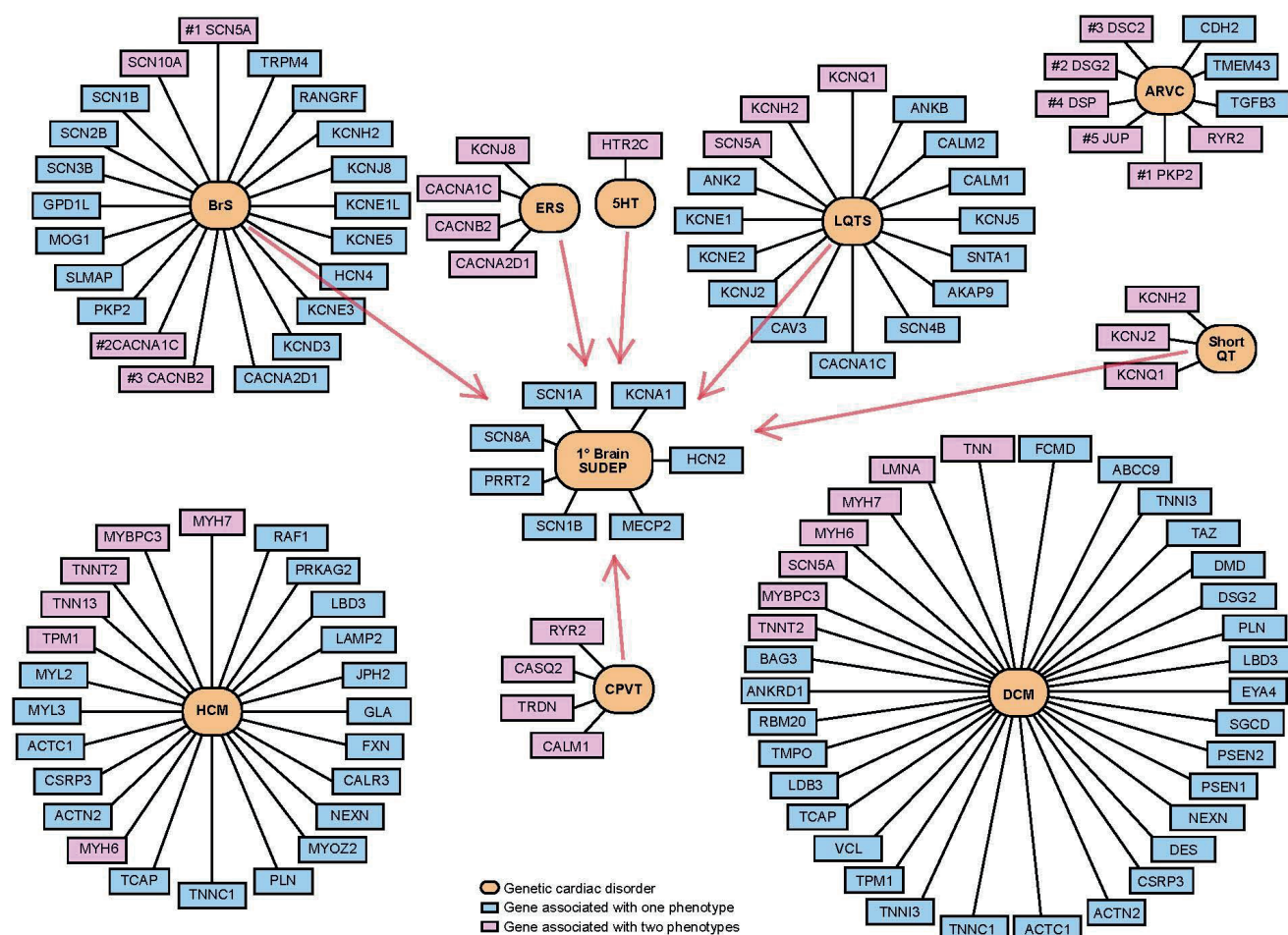


Рисунок 2. Обзор комплекса генов, вовлеченных в развитие синдрома внезапной смерти при эпилепсии (СВСЭП) и других генетических сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с внезапной смертью [13]. Показаны известные гены, ассоциированные с каждым из следующих состояний: синдром Бругада (BrS), мутации серотонинового рецептора (5HT), синдром ранней реполяризации (ERS), синдром удлиненного интервала QT (LQTS), аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (ARVC), короткий QT (Short QT), гипертрофическая кардиомиопатия (HCM), катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (CPVT), дилатационная кардиомиопатия (DCM) и первичный синдром внезапной смерти при эпилепсии (SUDEP). Оранжевые овалы включают моногенные сердечные расстройства, а также первичный СВСЭП. Окружающие прямоугольники, соединенные черными сплошными линиями, содержат гены, вариант которых может привести к клиническому синдрому, с которым они связаны. Голубые прямоугольники представляют варианты генов, которые имеют только один идентифицированный генетический сердечный фенотип. Фиолетовые прямоугольники включают гены с вариантами, которые имеют два идентифицированных фенотипа. Например, вариант в гене *KCNH2* может привести как к синдрому удлиненного интервала QT, так и к синдрому короткого интервала QT. Аналогично варианты в гене *RYR2* связаны с развитием CPVT, DCM и ARVC. Направленные в центр красные стрелки представляют потенциальный вклад отдельных моногенных сердечных нарушений в центральную клиническую сущность первичного СВСЭП

Figure 2. Overview of the gene complex involved in the development of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) and other genetic cardiovascular diseases related to sudden death [13]. The known genes associated with each of the following conditions are shown: Brugada syndrome (BrS); serotonin receptor mutation (5HT); early repolarization syndrome (ERS); long QT syndrome (LQTS); arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC); short QT; hypertrophic cardiomyopathy (HCM); catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT); dilated cardiomyopathy (DCM), and primary sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). Orange ovals include monogenic heart disorders, and primary SUDEP. The surrounding rectangles connected by black solid lines contain genes whose variant can lead to the clinical syndrome with which they are associated. The blue rectangles represent gene variants that have only one identified genetic cardiac phenotype of the included diseases. The purple rectangles include genes with variants that have two identified phenotypes. For example, a variant in the *KCNH2* gene can lead to both long QT syndrome and short QT syndrome. Similarly, variants in the *RYR2* gene are associated with the development of CPVT, DCM, and ARVC. Red arrows pointing to the center represent the potential contribution of individual monogenic cardiac disorders to the central clinical essence of primary SUDEP

- 1) оценка изменений на ЭКГ, включая суточное мониторирование ЭКГ;
- 2) исключение вторичных причин изменений на ЭКГ;
- 3) проведение (по показаниям) провокационных проб (лекарственной – при подозрении на синдром Бругада, пробы с физической нагрузкой – при подозрении на катехоламинергическую полиморфную желудочковую тахикардию;
- 4) углубленный анализ анамнеза заболевания;
- 5) клинико-генеалогический анализ родословной;
- 6) проведение ЭКГ как пациенту (пробанду), так и членам его семьи 1-й и 2-й линий родства;
- 7) генетическое тестирование (выбор методики молекулярно-генетической диагностики – в индивидуальном порядке в зависимости от конкретных целей и результатов вышеуказанных этапов алгоритма).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

В последние годы усиливается понимание СВСЭП как междисциплинарной проблемы, требующей внимания не только врачей, непосредственно участвующих в диспансерном наблюдении и лечении пациентов с ЮМЭ (неврологи, психиатры, врачи общей практики), но и терапевтов, кардиологов, аритмологов. Это обусловлено многообразием и взаимовлиянием генетических и негенетических предикторов нарушения сердечного ритма и проводимости у пациентов с ЮМЭ. Изучение генетических, клинических, анатомических, фармакологических, психологических механизмов цереброкardiaльного синдрома у больных, страдающих эпилепсией, важно не только с клинической, но и с социальной точки зрения, поскольку разработка междисциплинарного персона-

лизированного подхода к ведению рассматриваемой категории пациентов и внедрение его в реальную клиническую практику необходимы для снижения неблагоприятного течения заболевания и риска жизнеугрожающих осложнений.

Однако, несмотря на проведенные электроклинические и нейрорадиологические исследования и прогресс современных методов диагностики в неврологии и кардиологии, вопрос о роли нарушений сердечного ритма и проводимости при ЮМЭ остается проблемой для клиницистов, а предложенные протоколы и достигнутые консенсусы по выбору ПЭП для лечения основного заболевания и лекарственных средств для лечения коморбидных патологических состояний при ЮМЭ нуждаются в модификации. Вариативные представления об эффективности и безопасности лекарственных средств при ЮМЭ, а также потенциально аритмогенных психоэмоциональных и спортивных нагрузок в целом требуют их стандартизации и изменения подходов к электрофизиологической диагностике.

Заинтересованные стороны (врачи, педагоги, тренеры, больные и члены их семей) должны быть осведомлены о риске нарушений сердечного ритма и проводимости при эпилепсии и риске СВСЭП. Преимущества междисциплинарного подхода к этой проблеме следует рассматривать как часть целостного отношения к здоровью пациентов с эпилепсией, а выбор профилактических и терапевтических стратегий, так же как и рекомендации по выбору учебных, профессиональных и спортивных нагрузок, должен осуществляться индивидуально в каждой конкретной клинической ситуации с позиции персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Карлов В.А., Фрейдкова Н.В. Юношеская миоклоническая эпилепсия. В кн.: Карлов В.А. (ред.) Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина; 2010.
2. Овчинникова А.А., Гуляев С.А., Гуляева С.Е. и др. Нарушения сердечного ритма и эпилепсия. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016; 1: 54–8.
3. Садыкова А.В., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Пути прогнозирования и раннего выявления острых кардиоваскулярных осложнений противосудорожной терапии. *Вестник Клинической больницы № 51*. 2012; 5 (3): 66–8.
4. Шнайдер Н.А. Некоторые аспекты синдрома внезапной смерти при эпилепсии. *Современные технологии в медицине*. 2010; 5: 55–9.
5. Russell A.E. Cessation of the pulse during the onset of epileptic fits. *Lancet*. 1906; 168 (4325): 152–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)30477-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)30477-4).
6. Stollberger C., Finsterer J. Cardiorespiratory findings in sudden unexplained death. *Epilepsy Res*. 2004; 59 (1): 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2004.03.008>.
7. Shorvon S., Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet*. 2011; 378 (9808): 2028–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60176-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60176-1).
8. Berg A.T., Nickels K., Wirrell E.C., et al. Mortality risks in new-onset childhood epilepsy. *Pediatrics*. 2013; 132 (1): 124–31. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3998>.
9. You C.F., Chong C.F., Wang T.L. et al. Unrecognized paroxysmal ventricular standstill masquerading as epilepsy: a Stokes-Adams attack. *Epileptic Disord*. 2007; 9 (2): 179–81. <https://doi.org/10.1684/epd.2007.0105>.
10. Hunt J., Tang K. Long QT syndrome presenting as epileptic seizures in an adult. *Emerg Med J*. 2005; 22 (8): 600–1. <https://doi.org/10.1136/emj.2003.007997>.
11. Tan H.L., Hou C.J., Lauer M.R., Sung R.J. Electrophysiologic mechanism of the long QT interval syndromes and torsades de pointes. *Ann Intern Med*. 1995; 122 (9): 701–14. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-9-199505010-00009>.
12. Surges R., Agjei P., Kallis C., et al. Pathological cardiac repolarization in pharmacoresistant epilepsy and its potential role in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia*. 2010; 51 (2): 233–42. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02330.x>.
13. Chahal C.A., Salloum M.N., Alahdab F., et al. Systematic review of the genetics of sudden unexpected death in epilepsy: potential overlap with sudden cardiac death and arrhythmia-related genes. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9 (1): e012264. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012264>.
14. Donner E.J. Sudden unexpected death in epilepsy: who are the children at risk? *Paediatr Child Health*. 2014; 19 (7): 389. <https://doi.org/10.1093/pch/19.7.389>.
15. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification

- and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512–21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
16. Шилкина О.С., Шнайдер Н.А. Эпидемиология юношеской миоклонической эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (1S): 26–31. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-26-31>.
 17. Шнайдер Н.А., Шилкина О.С., Петров К.В. и др. Клинико-генетическая гетерогенность юношеской миоклонической эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 8 (2): 20–36. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.2.020-036>.
 18. Карлов В.А., Золовкина В.С. Проблемы юношеской миоклонической эпилепсии. Взгляд сквозь призму времени. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (9-2): 24–33. doi: 10.17116/jnevro20171179224-33.
 19. Caciagli L., Wandschneider B., Xiao F., et al. Abnormal hippocampal structure and function in juvenile myoclonic epilepsy and unaffected siblings. *Brain*. 2019; 142 (9): 2670–87. <https://doi.org/10.1093/brain/awz215>.
 20. Wandschneider B., Koepp M., Scott C., et al. Structural imaging biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy. *Brain*. 2015; 138 (Pt 10): 2907–19. <https://doi.org/10.1093/brain/awv233>.
 21. Moskaleva P.V., Shilkina O.S., Shnayder N.A. Individual neuropsychological characteristics in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Psychology in Russia: State of the Art*. 2018; 11 (2): 42–54. <https://doi.org/10.11621/pir.2018.0204>.
 22. Салмина А.Б., Шнайдер Н.А., Михуткина С.В. Современные представления об ионных каналах и каналопатиях (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2005; 1 (34): 75–8.
 23. Alekov A., Rahman M.M., Mitrovic N., et al. A sodium channel mutation causing epilepsy in man exhibits subtle defects in fast inactivation and activation in vitro. *J Physiol*. 2000; 529 (Pt 3): 533–9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00533.x>.
 24. Vilin Y.Y., Ruben P.C. Slow inactivation in voltage-gated sodium channels: molecular substrates and contributions to channelopathies. *Cell Biochem Biophys*. 2001; 35 (2): 171–90. <https://doi.org/10.1385/CBB:35:2:171>.
 25. Meisler M.H., Kearney J.A. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest*. 2005; 115 (8): 2010–7. <https://doi.org/10.1172/JCI25466>.
 26. Ito M., Shirasaka Y., Hirose S., et al. Seizure phenotypes of a family with missense mutations in SCN2A. *Pediatr Neurol*. 2004; 31 (2): 150–2. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.02.013>.
 27. Aurlien D., Leren T.P., Taubøll E., Gjerstad L. New SCN5A mutation in a SUDEP victim with idiopathic epilepsy. *Seizure*. 2009; 18 (2): 158–60. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.07.008>.
 28. Littleton J.T., Ganetzky B. Ion channels and synaptic organization: analysis of the Drosophila genome. *Neuron*. 2000; 26 (1): 35–43. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)81135-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81135-6).
 29. Lehmann-Horn P., Jurkat-Rott K. Nanotechnology for neuronal ion channels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74 (11): 1466–75. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.11.1466>.
 30. Aiba I., Noebels J.L. Spreading depolarization in the brainstem mediates sudden cardiorespiratory arrest in mouse SUDEP models. *Sci Transl Med*. 2015; 7 (282): 282ra46. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4050>.
 31. Tu E., Bagnall R.D., Duflo J., Semsarian C. Post-mortem review and genetic analysis of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) cases. *Brain Pathol*. 2011; 21 (2): 201–8. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2010.00438.x>.
 32. Winkel B.G., Larsen M.K., Berge K.E., et al. The prevalence of mutations in KCNQ1, KCNH2, and SCN5A in an unselected national cohort of young sudden unexplained death cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012; 23 (10): 1092–8. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02371.x>.
 33. Hartmann H.A., Colom L.V., Sutherland M.L., Noebels J.L. Selective localization of cardiac SCN5A sodium channels in limbic regions of rat brain. *Nat Neurosci*. 1999; 2 (7): 593–5. <https://doi.org/10.1038/10147>.
 34. Delgado-Escueta A.V. Advances in genetics of juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsy Curr*. 2007; 7 (3): 61–7. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2007.00171.x>.
 35. Escayg A., Heils A., MacDonald B.T., et al. A novel SCN1A mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus – and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2001; 68 (4): 866–73. <https://doi.org/10.1086/319524>.
 36. Jingami N., Matsumoto R., Ito H., et al. A novel SCN1A mutation in a cytoplasmic loop in intractable juvenile myoclonic epilepsy without febrile seizures. *Epileptic Disord*. 2014; 16 (2): 227–31. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0657>.
 37. Bhat M.A., Guru S.A., Mir R., et al. Role of SCN1A and SCN2A gene polymorphisms in epilepsy syndromes-A study from India. *J Neurol Neurosci*. 2018; 9 (1): 238. <https://doi.org/10.21767/2171-6625.1000238>.
 38. Chan C.K., Low J.S., Lim K.S., et al. Whole exome sequencing identifies a novel SCN1A mutation in genetic (idiopathic) generalized epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy subtypes. *Neurol Sci*. 2020; 41 (3): 591–8. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04122-9>.
 39. Anderson J.H., Bos J.M., Cascino G.D., Ackerman M.J. Prevalence and spectrum of electroencephalogram – identified epileptiform activity among patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2014; 11 (1): 53–7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.010>.
 40. Johnson J.N., Hofman N., Haglund C.M., et al. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology*. 2009; 72 (3): 224–31. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335760.02995.ca>.
 41. Goldman A.M., Behr E.R., Semsarian C., et al. Sudden unexpected death in epilepsy genetics: molecular diagnostics and prevention. *Epilepsia*. 2016; 57 (Suppl 1): 17–25. <https://doi.org/10.1111/epi.13232>.
 42. Goldman A.M., Glasscock E., Yoo J., et al. Arrhythmia in heart and brain: KCNQ1 mutations link epilepsy and sudden unexplained death. *Sci Transl Med*. 2009; 1 (2): 2ra6. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000289>.
 43. Massey C.A., Sowers L.P., Dlouhy B.J., Richerson G.B. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10 (5): 271–82. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.64>.
 44. Goldman A.M. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2015; 28 (2): 166–74. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000184>.
 45. Hata Y., Yoshida K., Kinoshita K., Nishida N. Epilepsy-related sudden unexpected death: targeted molecular analysis of inherited heart disease genes using next-generation DNA sequencing. *Brain Pathol*. 2017; 27 (3): 292–304. <https://doi.org/10.1111/bpa.12390>.
 46. Bagnall R.D., Crompton D.E., Petrovski S., et al. Exome-based analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control, and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol*. 2016; 79 (4): 522–34. <https://doi.org/10.1002/ana.24596>.
 47. Кардиологические заболевания генетического происхождения. Каналопатии. URL: <http://cardiogene.cgma.ru/info/diseases> (дата обращения 23.12.2020)

REFERENCES:

1. Karlov V.A., Freydkova N.V. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Karlov V.A. (Ed.) *Epilepsy in children and adult women and men*. Moscow: Meditsina; 2010 (in Russ.).
2. Ovchinnikova A.A., Gulyaev S.A., Gulyaeva S.E. et al. Heart rhythm disorder and epilepsy. *Far East Medical Journal*. 2016; 1: 54–8 (in Russ.).
3. Sadykova A.V., Shnayder N.A., Dmitrenko D.V. Ways of predicting and early detection of acute cardiovascular complications of antiepileptic therapy. *Bulletine of Clinical Hospital No. 51*. 2012; 5 (3): 66–8 (in Russ.).
4. Shnayder N.A. Some aspects of sudden death syndrome in epilepsy. *Modern Technologies in Medicine*. 2010; 5: 55–9 (in Russ.).
5. Russell A.E. Cessation of the pulse during the onset of epileptic fits. *Lancet*. 1906; 168 (4325): 152–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)30477-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)30477-4).
6. Stollberger C., Finsterer J. Cardiorespiratory findings in sudden

- unexplained death. *Epilepsy Res.* 2004; 59 (1): 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2004.03.008>.
7. Shorvon S., Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet.* 2011; 378 (9808): 2028–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60176-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60176-1).
 8. Berg A.T., Nickels K., Wirrell E.C., et al. Mortality risks in new-onset childhood epilepsy. *Pediatrics.* 2013; 132 (1): 124–31. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3998>.
 9. You C.F., Chong C.F., Wang T.L. et al. Unrecognized paroxysmal ventricular standstill masquerading as epilepsy: a Stokes-Adams attack. *Epileptic Disord.* 2007; 9 (2): 179–81. <https://doi.org/10.1684/epd.2007.0105>.
 10. Hunt J., Tang K. Long QT syndrome presenting as epileptic seizures in an adult. *Emerg Med J.* 2005; 22 (8): 600–1. <https://doi.org/10.1136/emj.2003.007997>.
 11. Tan H.L., Hou C.J., Lauer M.R., Sung R.J. Electrophysiologic mechanism of the long QT interval syndromes and torsades de pointes. *Ann Intern Med.* 1995; 122 (9): 701–14. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-9-199505010-00009>.
 12. Surges R., Agjei P., Kallis C., et al. Pathological cardiac repolarization in pharmacoresistant epilepsy and its potential role in sudden sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia.* 2010; 51 (2): 233–42. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02330.x>.
 13. Chahal C.A., Salloum M.N., Alahdab F., et al. Systematic review of the genetics of sudden unexpected death in epilepsy: potential overlap with sudden cardiac death and arrhythmia-related genes. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (1): e012264. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012264>.
 14. Donner E.J. Sudden unexpected death in epilepsy: who are the children at risk? *Paediatr Child Health.* 2014; 19 (7): 389. <https://doi.org/10.1093/pch/19.7.389>.
 15. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; 58 (4): 512–21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
 16. Shilkina O.S., Schnaider N.A. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017; 9 (1S): 26–31. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-26-31> (in Russ.).
 17. Shnayder N.A., Shilkina O.S., Petrov K.V., et al. Clinical and genetic heterogeneity of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2016; 8 (2): 20–36. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.2.020-036> (in Russ.).
 18. Karlov V.A., Zolovkina V.S. Problems of juvenile myoclonic epilepsy. A view through the prism of time. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017; 117 (9): 24–33. doi: 10.17116/jnevro20171179224-33 (in Russ.).
 19. Caciagli L., Wandschneider B., Xiao F., et al. Abnormal hippocampal structure and function in juvenile myoclonic epilepsy and unaffected siblings. *Brain.* 2019; 142 (9): 2670–87. <https://doi.org/10.1093/brain/awz215>.
 20. Wandschneider B., Koepp M., Scott C., et al. Structural imaging biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy. *Brain.* 2015; 138 (Pt 10): 2907–19. <https://doi.org/10.1093/brain/awv233>.
 21. Moskaleva P.V., Shilkina O.S., Shnayder N.A. Individual neuropsychological characteristics in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Psychology in Russia: State of the Art.* 2018; 11 (2): 42–54. <https://doi.org/10.11621/pir.2018.0204>.
 22. Salmina A.B., Shnayder N.A., Mikhutkina S.V. Modern concepts about the ion channels and channelopathies. *Siberian Medical Review.* 2005; 1 (34): 75–8 (in Russ.).
 23. Alekov A., Rahman M.M., Mitrovic N., et al. A sodium channel mutation causing epilepsy in man exhibits subtle defects in fast inactivation and activation in vitro. *J Physiol.* 2000; 529 (Pt 3): 533–9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00533.x>.
 24. Vilin Y.Y., Ruben P.C. Slow inactivation in voltage-gated sodium channels: molecular substrates and contributions to channelopathies. *Cell Biochem Biophys.* 2001; 35 (2): 171–90. <https://doi.org/10.1385/CBB:35:2:171>.
 25. Meisler M.H., Kearney J.A. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest.* 2005; 115 (8): 2010–7. <https://doi.org/10.1172/JCI25466>.
 26. Ito M., Shirasaka Y., Hirose S., et al. Seizure phenotypes of a family with missense mutations in SCN2A. *Pediatr Neurol.* 2004; 31 (2): 150–2. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.02.013>.
 27. Aurlin D., Leren T.P., Taubøll E., Gjerstad L. New SCN5A mutation in a SUDEP victim with idiopathic epilepsy. *Seizure.* 2009; 18 (2): 158–60. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.07.008>.
 28. Littleton J.T., Ganetzky B. Ion channels and synaptic organization: analysis of the Drosophila genome. *Neuron.* 2000; 26 (1): 35–43. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)81135-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81135-6).
 29. Lehmann-Horn P., Jurkat-Rott K. Nanotechnology for neuronal ion channels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74 (11): 1466–75. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.11.1466>.
 30. Aiba I., Noebels J.L. Spreading depolarization in the brainstem mediates sudden cardiorespiratory arrest in mouse SUDEP models. *Sci Transl Med.* 2015; 7 (282): 282ra46. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4050>.
 31. Tu E., Bagnall R.D., Duflo J., Semsarian C. Post-mortem review and genetic analysis of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) cases. *Brain Pathol.* 2011; 21 (2): 201–8. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2010.00438.x>.
 32. Winkel B.G., Larsen M.K., Berge K.E., et al. The prevalence of mutations in KCNQ1, KCNH2, and SCN5A in an unselected national cohort of young sudden unexpected death cases. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012; 23 (10): 1092–8. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02371.x>.
 33. Hartmann H.A., Colom L.V., Sutherland M.L., Noebels J.L. Selective localization of cardiac SCN5A sodium channels in limbic regions of rat brain. *Nat Neurosci.* 1999; 2 (7): 593–5. <https://doi.org/10.1038/10147>.
 34. Delgado-Escueta A.V. Advances in genetics of juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsy Curr.* 2007; 7 (3): 61–7. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2007.00171.x>.
 35. Escayg A., Heils A., MacDonald B.T., et al. A novel SCN1A mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus – and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2001; 68 (4): 866–73. <https://doi.org/10.1086/319524>.
 36. Jingami N., Matsumoto R., Ito H., et al. A novel SCN1A mutation in a cytoplasmic loop in intractable juvenile myoclonic epilepsy without febrile seizures. *Epileptic Disord.* 2014; 16 (2): 227–31. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0657>.
 37. Bhat M.A., Guru S.A., Mir R., et al. Role of SCN1A and SCN2A gene polymorphisms in epilepsy syndromes – A study from India. *J Neurol Neurosci.* 2018; 9 (1): 238. <https://doi.org/10.21767/2171-6625.1000238>.
 38. Chan C.K., Low J.S., Lim K.S., et al. Whole exome sequencing identifies a novel SCN1A mutation in genetic (idiopathic) generalized epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy subtypes. *Neurol Sci.* 2020; 41 (3): 591–8. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04122-9>.
 39. Anderson J.H., Bos J.M., Cascino G.D., Ackerman M.J. Prevalence and spectrum of electroencephalogram – identified epileptiform activity among patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2014; 11 (1): 53–7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.010>.
 40. Johnson J.N., Hofman N., Haglund C.M., et al. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology.* 2009; 72 (3): 224–31. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335760.02995.ca>.
 41. Goldman A.M., Behr E.R., Semsarian C., et al. Sudden unexpected death in epilepsy genetics: molecular diagnostics and prevention. *Epilepsia.* 2016; 57 (Suppl 1): 17–25. <https://doi.org/10.1111/epi.13232>.
 42. Goldman A.M., Glasscock E., Yoo J., et al. Arrhythmia in heart and brain: KCNQ1 mutations link epilepsy and sudden unexpected death. *Sci Transl Med.* 2009; 1 (2): 2ra6. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000289>.
 43. Massey C.A., Sowers L.P., Dlouhy B.J., Richerson G.B. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol.* 2014; 10 (5): 271–82. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.64>.
 44. Goldman A.M. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2015; 28 (2): 166–74. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000184>.
 45. Hata Y., Yoshida K., Kinoshita K., Nishida N. Epilepsy-related sudden unexpected death: targeted molecular analysis of inherited heart disease genes using next-generation DNA sequencing. *Brain Pathol.* 2017; 27 (3): 292–304. <https://doi.org/10.1111/bpa.12390>.
 46. Bagnall R.D., Crompton D.E., Petrovski S., et al. Exome-based analysis

of cardiac arrhythmia, respiratory control, and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol.* 2016; 79 (4): 522–34. <https://doi.org/10.1002/ana.24596>.

47. Genetic cardiological diseases. Channalopathies. Available at: <http://cardiogene.cgma.su/info/diseases> (accessed December 23, 2020) (in Russ.).

Сведения об авторах

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, отделение персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; ResearcherID: M-7084-2014; РИНЦ SPIN-код: 1952-3043. E-mail: naschnaider@yandex.ru.

Петрова Марина Михайловна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; Scopus Author ID: 23987271200; ResearcherID: L-5623-2014; РИНЦ SPIN-код: 5563-1009.

Петров Кирилл Владимирович – врач-ординатор кафедры нервных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6116-1292>; РИНЦ SPIN-код: 5830-0594.

Дмитренко Диана Викторовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>; ResearcherID: H-7787-2016; РИНЦ SPIN-код: 9180-6623.

Насырова Регина Фаритовна – д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>; РИНЦ SPIN-код: 1952-3043.

About the authors:

Natalia A. Shnayder – Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology; Leading Researcher, Center of Collective Usage “Molecular and Cellular Technologies”, Krasnoyarsk State Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; ResearcherID: M-7084-2014; RSCI SPIN-code: 1952-3043. E-mail: naschnaider@yandex.ru.

Marina M. Petrova – Dr. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy and General Practice with the Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; Scopus Author ID: 23987271200; ResearcherID: L-5623-2014; RSCI SPIN-code: 5563-1009.

Kirill V. Petrov – Resident of the Department of Neurological Diseases with the Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6116-1292>; RSCI SPIN-code: 5830-0594.

Diana V. Dmitrenko – Dr. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>; ResearcherID: H-7787-2016; RSCI SPIN-code: 9180-6623.

Regina F. Nasyrova – Dr. Med. Sc., Senior Researcher, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>; RSCI SPIN-code: 1952-3043.