

SIDS, SUDC и SUDEP – разные маски одной большой загадки?

Л.А. Кравцова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Are SIDS, SUDC and SUDEP the different masks of the same great mystery?

L.A. Kravtsova

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Особое место в структуре детской смертности занимают случаи внезапной, неожиданной смерти ребенка на фоне относительно клинического благополучия, т.е. в отсутствие видимых причин. Наиболее часто в основе неожиданно наступившей внебольничной смерти ребенка лежит синдром внезапной смерти младенцев (SIDS), который признан одной из ведущих причин постнатальной младенческой смертности в большинстве экономически развитых стран мира. SIDS остается одной из самых загадочных проблем медицины. Отсутствие поддающихся идентификации механизмов, лежащих в основе SIDS, привело к появлению большого числа теорий о механизмах, ответственных за наступление летального исхода при данном синдроме. Кроме того, в настоящее время среди случаев неожиданной смерти выделяют такую категорию, как внезапная необъяснимая смерть в детстве (SUDC), которая представляет собой необъяснимую смерть детей в возрасте старше года. Основные клинические особенности SUDC: чаще встречается у мальчиков; смерть происходит в ночное время, жертвы обнаруживаются ранним утром в положении на животе лицом вниз; в клиническом симптомокомплексе при жизни у детей часто встречаются судороги, в том числе фебрильные. Ряд авторов обратили внимание, что в некоторых случаях смерть от SUDC напоминает синдром внезапной смерти при эпилепсии (SUDEP), который служит основной причиной летальности при эпилепсии. Показано, что SUDEP – одна из форм каналопатий, характерных для детей раннего возраста и ассоциированных с высоким риском внезапной смерти. Механизмы танатогенеза при SUDEP остаются неизвестными.

SIDS, SUDC и SUDEP представляют собой ряд фатальных синдромов, объединенных мультифакторными патофизиологическими механизмами, причины развития которых до конца не исследованы. По сути данные синдромы представляют собой катастрофическую мультисистемную недостаточность, которая обусловлена крайне неблагоприятным сочетанием вегетативных, респираторных и кардиогенных нарушений.

Ключевые слова: дети, внезапная смерть, аритмии сердца, генетические формы эпилепсии.

Для цитирования: Кравцова Л.А. SIDS, SUDC и SUDEP – разные маски одной большой загадки? Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 10–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-10-14

The cases of sudden, unexpected child death against the background of relative clinical well-being, i.e., in the absence of apparent reasons take a special place in the structure of infant mortality. Sudden Infant Death Syndrome (SIDS), which is recognized as one of the leading causes of postnatal infant mortality in most developed countries, is the most common cause of unexpected out-of-hospital death of a child. Today SIDS remains one of the most mysterious problems in medicine. The lack of identifiable mechanisms causing SIDS has led to a large number of theories about the mechanisms responsible for death due to this syndrome.

Also, sudden unexplained death in childhood (SUDC), which is the unexplained death of children over one-year-old, is currently distinguished among cases of unexpected death. The main clinical features of SUDC include: more common in boys; death occurs at night time, children are found in the early morning in a prone position, face down; children often have convulsions, including febrile ones in the clinical symptom complex during life. Several authors have noted that in some cases, the death due to SUDC resembles Sudden Death in Epilepsy (SUDEP), which is the leading cause of death in epilepsy. To date, it has already been shown that SUDEP is one of the forms of canalopathies characteristic of young children and it is associated with a high risk of sudden death. The mechanisms of thanatogenesis in SUDEP remain unknown.

SIDS, SUDC, and SUDEP are a series of fatal syndromes united by multifactorial pathophysiological mechanisms, the causes of which are not fully understood. In fact, these syndromes represent a catastrophic multisystem failure, which is caused by an extremely unfavorable combination of autonomic, respiratory and cardiogenic disorders.

Key words: children, sudden death, cardiac arrhythmias, genetic forms of epilepsy.

For citation: Kravtsova L.A. Are SIDS, SUDC and SUDEP the different masks of the same great mystery? Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 10–14 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-10-14

Смерть ребенка, от каких бы причин она ни произошла – трагедия для всех, кто прямо или кос-

венно оказался к ней причастен. Мгновенная смерть может случиться в исходе многих тяжелых заболеваний, и в этих случаях говорят о скоропостижной смерти. Среди угрожающих жизни состояний, которые могут привести к скоропостижной ненасильственной смерти ребенка первого года жизни, ведущее место занимают инфекции, протекающие с поражением органов дыхания. Из причин неинфекционной природы лидируют пороки развития. Все эти заболе-

© Кравцова Л.А., 2021

Адрес для корреспонденции: Кравцова Любовь Арнольдовна – к.м.н., вед. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6366-5585

e-mail: lkavcova@pedklin.ru

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

вания клинически и патологоанатомически имеют характерные критерии диагностики. Особое место в структуре смертности занимают случаи внезапной, неожиданной смерти ребенка на фоне относительного клинического благополучия, т.е. в отсутствие видимых причин. При этом в большинстве случаев смерть наступает ночью, и родители обнаруживают ребенка мертвым в ранние утренние часы. Как правило, отсутствуют признаки какого-либо заболевания, способного повлечь наступление летального исхода, а последующая аутопсия не позволяет достоверно установить причину смерти.

Ежегодно государственная статистика большинства стран фиксирует случаи внезапной смерти детей раннего возраста, когда отсутствуют данные анамнеза и патоморфологические изменения по результатам аутопсии, позволяющие убедительно объяснить наступление летального исхода. Внезапная необъяснимая смерть в педиатрии (SUDP – сокращение от англ. sudden unexplained death in pediatrics) – объединенный термин для обозначения внезапной смерти детей в возрасте до 4 лет, причины которой остаются невыясненными после тщательной аутопсии, исследования обстоятельств смерти и соответствующей медицинской документации [1].

Наиболее часто причиной неожиданно наступившей внебольничной смерти ребенка служит синдром внезапной смерти младенцев – SIDS. Синдром внезапной смерти младенцев признан одной из ведущих причин постнатальной младенческой смертности в большинстве экономически развитых стран мира, занимая третье место после смерти от врожденных пороков развития и перинатальных причин.

В настоящее время в классификации неожиданной ненасильственной смерти детей раннего возраста помимо SIDS выделяют еще несколько категорий. Термином SUDI (Sudden unexpected death in infancy) обозначают случаи внезапной и неожиданной смерти младенцев, которые не подпадают под категорию SIDS. Смерть классифицируется как SUDI, если она происходит между 7-м и 365-м полными днями жизни и соответствует следующим критериям:

- смерть, которая наступила неожиданно и осталась необъясненной по результатам аутопсии;
- смертельные случаи во время острого заболевания, которое не было признано опасным для жизни;
- смертельные случаи из-за острого заболевания продолжительностью менее 24 ч у ранее здорового младенца (или смерть после этого, если жизнь была продлена только благодаря интенсивной медицинской помощи);
- смерть от ранее существовавших скрытых состояний;
- смертельные случаи от любой формы несчастного случая, травмы или отравления.

Все классифицируемые в категории SUDI случаи могут быть оценены в степени от I до III в зависи-

мости от достоверности, с которой причина смерти может быть установлена [2].

Кроме того, в настоящее время среди случаев неожиданной смерти выделяют такую категорию, как SUDC (сокращение от англ. sudden unexplained death in children), которая представляет собой необъяснимую смерть детей в возрасте старше года [3]. SUDC, в отличие от SIDS и SUDI, – гораздо более редкое явление (от 1,0 до 1,4 случая смерти на 100 тыс. детей) и наиболее часто встречается у детей в возрасте 1–4 лет.

Между SIDS и SUDC существует 2 основных различия. Во-первых, SIDS в детской популяции встречается гораздо чаще, составляя в среднем 38,7 смерти на 100 тыс. живорожденных, в то время как показатель SUDC колеблется от 1,0 до 2,0 смерти на 100 тыс. населения, составляя в среднем всего 1,4–1,8 на 100 тыс. живорожденных. Во-вторых, жертвами SIDS становятся дети в возрасте до 1 года, в то время как SUDC характерен для детей старше 1 года, при этом максимально часто встречается у детей в возрасте 1–4 лет.

Малоизученную, но крайне важную проблему педиатрии представляет собой синдром внезапной смерти при эпилепсии SUDEP (сокращение от англ. sudden unexpected death in epilepsy). SUDEP служит основной причиной летальности при эпилепсии, обуславливая от 10 до 50% всех летальных случаев, и ее частота в 2–3 раза превышает частоту развития синдрома внезапной смерти в общей популяции [4]. В настоящее время механизмы танатогенеза при SUDEP остаются неизвестными.

SIDS – гипотезы и механизмы танатогенеза

Первая известная аутопсия случая смерти от SIDS была выполнена Самуэлем Ферном и опубликована в журнале «Lancet» в 1834 г. В коротких комментариях к статье автор задает вопрос: «Что же стало причиной смерти на самом деле?» Спустя почти 200 лет на этот вопрос по-прежнему нет ответа. Изучение причин и механизмов SIDS составляет цель огромного количества исследований, более 10 тыс. научных статей опубликовано по данной тематике, но SIDS остается одной из самых загадочных проблем медицины. Отсутствие поддающихся идентификации механизмов, лежащих в основе SIDS, привело к появлению большого числа теорий о механизмах, ответственных за наступление летального исхода при данном синдроме.

Гипотезы развития SIDS. К наиболее обоснованным гипотезам развития SIDS относятся врожденные дефекты метаболизма, гипотеза иммунологической некомпетентности, серотонинергическая дисфункция, нейротрансмиттерные нарушения, кардиогенные механизмы. В настоящее время появились данные, свидетельствующие, что в основе патогенеза синдрома внезапной смерти младенцев лежат генетические механизмы.

К врожденным дефектам метаболизма относится в первую очередь дефицит среднечечочечной ацилкоэнзим А дегидрогеназы. При иммунологической некомпетентности генетические механизмы синдрома внезапной смерти младенцев опосредуются через систему цитокинов, играющих важную роль в иммунной системе, регулируя как интенсивность, так и продолжительность иммунного ответа [5]. Серотонинергическая дисфункция определяется генетическими мутациями или полиморфизмами в области промоторной области гена – транспортера серотонина, что приводит к нарушению регуляции серотонина и синдрому внезапной смерти младенцев [6].

Существуют сообщения об измененных уровнях нейротрансмиттеров, в первую очередь факторов роста (цитокинов, нейропептидов) и повреждениях в рецепторных системах (катехоламинергических, холинергических и серотонинергических), расположенных в области ствола головного мозга. Показано, что экспрессия нейротрансмиттеров может зависеть от таких факторов, как курение матери во время беременности [7].

Кардиогенные механизмы SIDS подразумевают наличие первичных электрических заболеваний сердца, сопряженных с высоким риском развития угрожающих жизни аритмий и внезапной смерти. К первичным электрическим заболеваниям сердца, способным вызвать внезапную смерть, относятся синдром удлиненного интервала Q–T, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, синдром короткого Q–T, генетически детерминированные каналопатии, структурные заболевания сердца. При новообразованных (ранее неизвестных) мутациях в определенных генах возможно развитие угрожающих жизни нарушений ритма, способных повлечь смерть.

В 1994 г. J.J. Filiano и H.C. Kinney [8] предложили модель «тройного риска», согласно которой ряд факторов, взаимодействуя друг с другом, обуславливает повышенную уязвимость к SIDS: критический период развития, базовая уязвимость младенца и экзогенные стрессоры. В настоящее время модель «тройного риска» продемонстрировала свою эффективность, выдержав испытание временем, и послужила основой интеграции лабораторных, клинических и эпидемиологических исследований в области SIDS.

SUDC – история, теории и факты

Изучение проблемы SUDC началось в 80-х годах прошлого века. В 1982 г. N. Molander опубликовал свой обзор, в котором проанализировал 389 случаев внезапной неожиданной смерти детей и подростков (возраст до 20 лет), из них 4 случая смерти остались необъясненными, что составило 0,007 на 1000 живорожденных [9]. В 1985 г. D.R. Neuspiel и L.H. Kuller проанализировали протоколы судебно-медицинской

экспертизы 207 случаев неожиданного наступления смерти в возрасте от 1 до 21 года. Из 62 случаев смерти в возрасте 1–4 года 15 случаев остались необъясненными [10]. В 1987 г. D.P. Southall и соавт. [11] опубликовали свое исследование когорты из 9856 младенцев, которую они наблюдали с момента рождения. Из этих детей 15 умерли в возрасте от 1 до 5 лет, из них 5 случаев смерти остались необъясненными после полного патологоанатомического исследования.

В 2005 г. H. Kroos и соавт. [12] впервые представили рабочее определение SUDC, согласно которому под синдромом необъяснимой смерти в детстве понимают внезапную, неожиданную смерть ребенка в возрасте старше года, причина которой остается необъясненной после тщательного исследования, включающего полную аутопсию с лабораторными тестами, изучение истории развития и обстоятельств смерти. В 2007 г. опубликованы наблюдения невролога H.C. Kinney, которая проанализировала протоколы аутопсии 5 детей, умерших внезапно в возрасте 1–5 лет, и обнаружила у них значительную асимметрию и разнообразные микродисгенетические аномалии в гиппокампе [13]. Автор сделала вывод о потенциальной связи микродисгенетического гиппокампа с внезапной смертью во время сна [13].

В 2011 г. исследователи из Новой Зеландии опубликовали результаты проспективного популяционного исследования, выполненного на основании анализа общенационального молекулярно-генетического протокола, проводимого в случаях внезапной необъяснимой смерти людей в возрасте от 1 до 40 лет с неустановленной причиной смерти по результатам стандартной аутопсии. Генетическое исследование продемонстрировало, что 15% смертей были вызваны синдромом удлиненного интервала Q–T; еще у 15% наиболее вероятной причиной смерти были структурные заболевания сердца, в частности аритмогенная дисплазия правого желудочка; у 4 детей в возрасте 1–5 лет причина смерти не была установлена [14].

В июне 2012 г. С.М. McGarvey и соавт. [15] опубликовали обзор по SUDC, в котором были представлены основные клинические особенности синдрома: чаще встречается у мальчиков; смерть происходит в ночное время, жертвы обнаруживаются ранним утром в положении на животе лицом вниз; в клиническом симптомокомплексе при жизни у детей часто встречаются судороги, в том числе фебрильные. При этом курение матери не ассоциировалось с повышенным риском смерти от данного синдрома, в отличие от SIDS.

В связи с появлением данных о сочетании SUDC с судорогами, исследователей заинтересовал вопрос о связи SUDC с другим синдромом – SUDEP, который представляет собой внезапную смерть при эпилепсии. Ряд авторов обратили внимание, что в некоторых случаях смерть от SUDC напоминает SUDEP. Показано, что SUDEP представляет одну из форм каналопатий,

характерных для детей раннего возраста и ассоциированных с высоким риском внезапной смерти.

В 2012–2016 гг. исследователями была предпринята попытка систематизировать имеющиеся данные по SUDC. Были проанализированы все собранные за период исследования данные о патологических, фенотипических и социально-экономических маркерах синдрома. Наиболее важные выводы заключались в статистически достоверной связи SUDC с личным и/или семейным судорожным анамнезом и наступлением смерти во сне. Наиболее частой неврологической находкой было обнаружение аномалии гиппокампа (почти в 50% случаев), что послужило основанием для выделения понятия «мальформация гиппокампа» как важного признака внезапной смерти [16]. В результате анализа некоторые случаи смерти, похожие на SUDC, были верифицированы как смерть от SUDEP.

Накопление данных привело к тому, что в городе Сан-Диего (США) на базе детской больницы Рэди появился исследовательский проект SUDC. Целью будущих исследований является предотвращение трагической детской смерти, в том числе путем раннего выявления генетических дефектов при молекулярно-генетическом скрининге.

SUDEP – факты и предположения

Синдром внезапной смерти при эпилепсии (SUDEP) определяется как «внезапная, неожиданная, при свидетелях или без них, не травматическая и не связанная с утоплением смерть пациента с эпилепсией, последовавшая после доказанного приступа или без него, исключая документированный эпилептический статус, и в случае, если данные посмертного вскрытия не подтверждают токсической этиологии и не находят анатомической причины смерти» [17]. К наиболее часто упоминаемым в исследованиях факторам риска развития SUDEP относятся начало эпилепсии в раннем детском возрасте, высокая частота эпилептических приступов, фармакорезистентность, умственная отсталость. Совокупность всех этих факторов риска SUDEP характерна для особой группы тяжелых эпилепсий детства – эпилептических энцефалопатий. Многие случаи, соответствующие критериям диагноза данных тяжелых состояний, генетически детерминированы. Известно, что при эпилептических энцефалопатиях существует более высокий риск летального исхода, чем в общей популяции пациентов с эпилепсией. Показано, что существуют общие «нейрокардиальные» гены, одновременно и вызывающие эпилепсию, и угрожающие жизни нарушения ритма сердца. Чаще всего «нейрокардиальные» гены ответственны за функции ионных каналов – натриевых, калиевых и др. В качестве кардиальных генов – потенциальных биомаркеров SUDEP приводятся такие, как *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* и *RYR2* [18]. Считается, что 30–40%

пациентов с эпилепсией имеют первичные электрические заболевания сердца, в первую очередь синдром удлиненного интервала Q–T, и, наоборот, около 30% пациентов с синдромом удлиненного интервала Q–T страдают эпилептическими приступами.

Наиболее изучены эпилептические энцефалопатии, вызванные дефектом функционирования натриевых каналов, и наиболее известным представителем этого семейства нарушений является синдром Драве. Синдром Драве (патология натриевых каналов, ранее называвшийся тяжелой миоклонической эпилепсией раннего детского возраста) в 70% всех случаев вызывается мутациями в гене *SCN1A*, реже отмечаются мутации в генах *SCN2A* и *SCN1B*. Показано, что при синдроме Драве риск развития SUDEP в 40 раз превышает таковой в общей популяции детей с эпилепсией [19].

Генетические причинно-следственные связи всегда сложны. Генетические факторы SUDEP, скорее всего, обусловлены сложными взаимодействиями разных генов.

Имеются убедительные данные о хронической дисфункции вегетативной нервной системы у пациентов с фармакорезистентной и длительно текущей эпилепсией [20]. Частым следствием дисфункции вегетативной нервной системы у детей являются аритмии сердца, которые развиваются за счет нарушения координации центров вегетативного контроля сердца головным мозгом. Ряд исследований продемонстрировали тесную связь SUDEP с серьезными нарушениями вегетативного контроля таких жизненно важных функций, как дыхание и сердцебиение.

Биомаркером вегетативного контроля сердечной деятельности служит вариабельность ритма сердца. Показано, что у больных с синдромом Драве и другими формами тяжелой резистентной эпилепсии статистически значимо снижены показатели временного анализа вариабельности ритма сердца (SDNN-24, SDNN-index, SDANN-index, RMSSD and pNN50), что отражает снижение вегетативного контроля деятельности и автономизацию ритма сердца, предрасполагающую к развитию аритмий, в том числе угрожающих жизни [21].

К основным видам приступных и послеприступных аритмий относятся тахикардия, брадикардия, асистолия, атриовентрикулярная блокада, трепетание/фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков. Прогностическая значимость этих нарушений ритма довольно вариабельна. Самые распространенные приступные и послеприступные аритмии, такие как синусовая тахикардия и брадикардия, прогностически благоприятны и не ассоциируются с риском внезапной смерти. В то же время фибрилляция желудочков, возникающая как в приступном, так и в послеприступном периодах, всегда носит угрожающий жизни характер и сопряжена с высоким риском развития SUDEP [22].

Заключение

Таким образом, SIDS, SUDC и SUDEP представляют собой ряд фатальных синдромов, объединенных мультифакторными патофизиологическими механизмами, причины развития которых до конца не исследованы. В последнее время накапливается все больше данных, свидетельствующих, что суще-

ствует специфическая генетическая предрасположенность к потенциальному развитию фатальной кардиореспираторной недостаточности, характерной для этих синдромов. По сути, данные синдромы представляют собой катастрофическую мульти-системную недостаточность, которая обусловлена крайне неблагоприятным сочетанием вегетативных, респираторных и кардиогенных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Goldstein R.D., Kinney H.C., Willinger M. Sudden unexpected death in fetal life through early childhood. *Pediatrics* 2016; 137: 2015–2061. DOI: 10.1542/peds.2015-2298
2. Blair P.S., Byard R.W., Fleming P.J. Sudden unexpected death in infancy (SUDI): Suggested classification and applications to facilitate research activity. *Forensic Sci Med Pathol* 2012; 8: 312–315. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306424
3. CDC. Sudden unexpected infant death and sudden infant death syndrome. <https://www.cdc.gov/sids/data.htm>. Ссылка активна на 13.09.2017
4. Bagnall R.D., Crompton D.E., Semsarian C. Genetic Basis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol* 2017; 20(8): 348. DOI: 10.3389/fneur.2017.00348
5. Courts C., Madea B. Genetics of the sudden infant death syndrome. *Forensic Sci Int* 2010; 203(1–3): 25–33. DOI: 10.1038/pr.2016.45
6. Duncan J.R., Paterson D.S., Hoffman J.M., Mokler D.J., Borenstein N.S., Belliveau R.A. Brainstem serotonergic deficiency in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2010; 303(5):430–437. DOI: 10.1001/jama.2010.45
7. Machaalani R., Waters K.A. Neurochemical abnormalities in the brainstem of the sudden infant death syndrome (SIDS). *Paediatr Respir Rev* 2014; 15(4): 293–300. DOI: 10.1016/j.prrv.2014.09.008
8. Filiano J.J., Kinney H.C. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: The triple-risk model. *Biol Neonate* 1994; 65(3–4): 194–197. DOI: 10.1159/000244052
9. Molander N. Sudden natural death in later childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 1982; 57(8): 572–576. DOI: 10.1136/adc.57.8.572
10. Neuspiel D.R., Kuller L.H. Sudden and unexpected natural death in childhood and adolescence. *JAMA* 1985; 254(10):1321–1325. DOI: 10.1001/jama.1985.03360100071016
11. Southall D.P., Stebbens V., Shinebourne E. Sudden and unexpected death between 1 and 5 years. *Arch Dis Child* 1987; 62(7): 700–705. DOI: 10.1136/adc.62.7.700
12. Krous H., Chadwick A., Crandall L., Nadeau-Manning J. Sudden unexpected death in childhood: A report of 50 cases. *Ped Dev Path* 2005; 8(3): 307–319. DOI: 10.1007/s10024-005-1155-8
13. Kinney H.C., Armstrong D.L., Chadwick A.E., Crandall L.A., Hilbert C., Belliveau R.A. Sudden death in toddlers associated with developmental abnormalities of the hippocampus: A report of five cases. *Pediatr Dev Pathol* 2007; 10: 208–223. DOI: 10.2350/06-08-0144.1
14. Skinner J., Crawford J., Smith W., Aitken A., Heaven D., Evans C. Prospective, population-based long QT molecular autopsy study of postmortem negative sudden death in 1 to 40 years old. *Heart Rhythm* 2011; 8(3): 412–419. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.11.016
15. McGarvey C.M., O'Regan M., Cryan J., Treacy A., Hamilton K., Devaney D. Sudden unexplained death in childhood (1–4 years) in Ireland: An epidemiological profile and comparison with SIDS. *Arch Dis Child* 2012; 97: 692–697. DOI: 10.1136/archdischild-2011-301393
16. Hefti M.M., Cryan J., Haas E., Chadwick A.E., Crandall L.A., Trachtenberg F.L. Hippocampal malformation associated with sudden death in early childhood: A neuropathologic study. *Forensic Sci Med Pathol* 2016; 12(1): 14–25. DOI: 10.1007/s12024-015-9731-3
17. Nashef L., So E.L., Ryvlin P., Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53(2): 227–233. DOI: 10.1111/j.528-67.2011.03358.x 4
18. Glasscock E. Genomic biomarkers of SUDEP in brain and heart. *Epilepsy Behav* 2014; 38: 172–179. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.09.019
19. Cooper M.S., Mcintosh A., Crompton D.E., McMahon J.M., Schneider A., Farrell K. et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2016; 128: 43–47. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.10.006
20. Myers K.A., Bello-Espinosa L.E., Symonds J.D. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. *Epilepsia* 2018; 00: 1–9. DOI: 10.1111/epi.14438
21. Baysal-Kirac L., Serbest N.G., Şahin E., Dede H.Ö., Gürses C., Gökyiğit A. et al. Analysis of heart rate variability and risk factors for SUDEP in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behavior* 2017; 71: 60–64. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.04.018
22. Lende M., Surges R., Sander J.W., Thijs R.D. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 69–74. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310559

Поступила: 15.06.21

Received on: 2021.06.15

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The author of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.