https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-130-135

Дульченко В.С., Василенко А.А., Магомедова А.Х., Хидирова Л.Д.

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА БРУГАДА

«Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Dulchenko V. S., Vasilenko A. A., Magomedova A. H., Khidirova L. D.

MAIN ASPECTS OF BRUGADA SYNDROME

Novosibirsk state medical University, Russia

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день накоплено достаточное количество данных о природе заболеваний, сопряженных с риском внезапной смерти. Показано, что многие из них генетически детерминированы, а это представляет особую опасность, так как под угрозой находится не только больной, у которого выявили заболевание, но и его дети и близкие родственники. Такие заболевания редко выявляются в обычной клинической практике, и больные умирают, как правило, не в специализированных стационарах, а дома или на улице, и врачу поликлиники или бригаде скорой помощи остается констатировать смерть.

Кардиологи, нередко, обращают внимание только на первые симптомы заболевания, прежде всего синкопе и приступы сердцебиения, но также нередко первым и последним проявлением заболевания становится внезапная смерть.

Современная клинической медицина выделяет ряд заболеваний и синдромов, тесно ассоциированных с высоким риском внезапной смерти в молодом возрасте. К ним относится и одно из наиболее «загадочных» заболеваний — синдром Бругада (СБ).

Ключевые слова: *синдром Бругада, внезапная смерть, патогенетические аспекты*

ABSTRACT

To date, there is a sufficient amount of data on the nature of diseases associated with the risk of sudden death. It is shown that many of them are genetically determined, and this is particularly dangerous, since not only the patient who has been diagnosed with the disease, but also his children and close relatives are at risk. Such diseases are rarely detected in normal clinical practice, and patients die, as a rule, not in specialized hospitals, but at home or on the street, and the doctor of the polyclinic or the ambulance crew remains to state the death. Cardiologists often pay attention only to the first symptoms of the disease, primarily syncope and palpitations, but also often the first and last manifestation of the disease is sudden death. Modern clinical medicine identifies a number of diseases and syndromes that are closely associated with a high risk of sudden death at a young age. These include one of the most «mysterious» diseases — Brugada syndrome (SB).

Keywords: *Brugada syndrome, sudden death, pathogenetic aspects*

Сведения об авторах:

Дульченко Валентина Сергеевна Dulchenko Valentina Segeevna	студентка Новосибирского государственного медицинского университета. ORCID: orcid.org/0000-0003-4400-2561 student of Novosibirsk State Medical University
Магомедова Алина Хасановна Magomedova Alina Khasanovna	студентка Новосибирского государственного медицинского университета ORCID: orcid.org/0000-0002-4097-6409 student of Novosibirsk State Medical University
Василенко Анна Анатольевна Vasilenko Anna Anatolyevna	студентка Новосибирского государственного медицинского университета ORCID: orcid.org/0000-0002-6260-7102 student of Novosibirsk State Medical University
Автор, ответственный за связь с редакцией: Хидирова Людмила Давыдовна Khidirova Lyudmila Davydovna	кандидат медицинских наук, доцент ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, Новосибирск, Россия, Ул. Залесского, 6, корп. 8. E-mail: h_ludmila73@mail.ru, тел. 8 (383) 275 00 52; ORCID: orcid.org: 0000-0002-1250-8798 PhD, FSBEI of Higher Education Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 630091, Novosibirsk, Russia, st. Zalessky, 6, Bldg. 8

✉ **H_LUDMILA73@MAIL.RU**

Для цитирования (For citation): Дульченко В.С., Магомедова А. Х., Василенко А.А., Хидирова Л.Д. Синдром Бругада. Евразийский кардиологический журнал. 2020, Февраль 25; 1: 130-135. doi: 10.24411/2076-4766-2020-10004

ВВЕДЕНИЕ.

Внезапная сердечная смерть занимает одно из ведущих мест в структуре как общей, так и кардиоваскулярной смертности. Одной из известных причин внезапной сердечной смертности преимущественно у молодых мужчин является синдром Бругада. Синдром Бругада – это злокачественный клинико-электрографический аритмический синдром, который характеризуется элевацией сегмента ST в правых предсердных отведениях (V1-

V3), блокадой правой ножки пучка Гиса на ЭКГ и проявляющийся в виде рецидивирующих обмороков или эпизодов внезапной сердечной смерти вследствие полиморфной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков у лиц без органических изменений в сердце. Распространенность этого синдром составляет 4-12% всех внезапных смертей и 20% смертей у пациентов со структурно нормальным сердцем [1,2]. В странах Юго-Восточной Азии частота встречаемости синдрома Бругада составляет 15 случаев на 10 000, в западных странах – от 1 до 5 случаев на 10 000 [3] и у мужчин в 8-10 раз выше, чем у женщин. Средний возраст составляет около 40 лет [4].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

Синдром Бругада является генетически детерминированным и наследуется по аутосомно-доминантному типу. Наиболее частой причиной является мутация в гене SCN5A на коротком плече 3-ей хромосомы 3p21-24. Помимо этого, на сегодняшний день известны другие гены, мутация которых может привести к СБ (SCN5A, GPD1L, SCN1B, SCN2B, SCN3B, RANGRF, SLMAP, KCNE3, KCNJ8, HCN4, KCNE5, KCND3, CACNA1C, CACNB2B, CACNA2D1 и TRPM4), кодирующие субъединицы сердечных натриевых, калиевых и кальциевых каналов. При этом по данным некоторых исследований только около 30% пациентов имеют мутацию в гене SCN5A, все остальные мутации в генах, определенные путем генетического анализа и ответственные за развитие СБ выявлены в 5 % случаев [5]. Данные мутации приводят к нарушению входящего натриевого или кальциевого тока, либо увеличение выходящего калиевого тока.

1. МУТАЦИИ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ТОКА ИОНОВ НАТРИЯ

Ген, кодирующий структуру белка α-субъединицы натриевых каналов. При мутации в гене SCN5A происходит уменьшение количества или ускорение инактивации натриевых каналов в клетках эпикарда правого желудочка. На данный момент описано более 300 родственных мутаций в SCN5A, что составляет подавляющее большинство случаев положительных генотипов [6].

Найден второй локус в 3-й хромосоме, расположенный рядом с SCN5A. Ген GPD1-L кодирует глицерол-3-фосфатдегидрогеназу 1типа [7]. Было установлено, что мутации в данном гене приводят к нарушению ферментативной активности и к частичному снижению токов ионов натрия.

Мутации в гене SCN1B, кодирующем субъединицу $Na_V\beta1$ сердечного натриевого канала также приводят к нарушению функции натриевого канала.

SCN3B кодирует субъединицу $Na_V\beta3$ натриевого канала сердца. Мутация в этой субъединице нарушает внутриклеточный транспорт и экспрессию натриевых каналов на поверхности клетки, приводит к снижению активной мощности натриевого тока, ускоренной инактивации и замедлению реактивации натриевых каналов.

Ген SCN2B кодирует β2-субъединицу натриевого канала. Мутация в гене приводит к значительному снижению плотности тока натрия за счет снижения экспрессии натриевого канала $Na_V1.5$ на поверхности клеток.

Этот ген кодирует нейрональный натриевый канал $Na_V1.8$. Коэкспрессия SCN5A-WT с SCN10A приводит к значительной потере функции ионов натрия в сердце, что способствует появлению синдрома Бругада.

Траскрипционный фактор HEY2 так же ассоциирован с СБ.

PKP2, кодирующий десмосомный белок плакофиллин-2, известен как ген предрасположенности к правожелудочковой аритмогенной кардиомипатии. Мутации в этом гене приводят к нарушению десмосом и к потере функции натриевых каналов, что обуславливает появление СБ.

RANGRF кодирует MOG1 – белок, модулирующий $Na_V1.5$. Миссенс-мутации в RANGRF связана с СБ, т.к приводит к снижению тока ионов натрия.

Мутации в сарколеммальном мембраносвязанном белке (SLMAP) (компонент Т-трубочек и саркоплазматического ретикулума) повреждает интегральный мембранный белок NaV 1.5, вызывая тем самым нарушение функции в ионных натриевых каналах

2. МУТАЦИИ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ПОТЕРЮ ФУНКЦИИ ТОКА КАЛЬЦИЕВОГО КАНАЛА

Мутации в гене CACNA1C, который кодирует α-субъединицу потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа, $Ca_V1.2$, ассоциированы с одной из причин СБ [8].

Ускоренная инактивация кальцивых каналов L-типа из-за мутации в CACNB2b, кодирующим β-субъединицу кальциевого канала, $Ca_V1.2$, $Ca_V\beta2$ лежит в основе синдрома Бругада [9]. CACNA2D1 кодирует α2β-субъединицу потенциалзависимого кальциевого канала, уменьшая кальциевый ток.

3. МУТАЦИИ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ УСИЛЕНИЕ ФУНКЦИИ ТОКОВ КАЛИЕВОГО КАНАЛА

Мутации в гене KCNE3 (MiRP2) были также ассоциированы с синдромом Бругада. MiRP2 модулирует сердечные калиевые каналы, включающие желудочковые транзиторные выходящие калиевые токи (I_{to}) и медленно активируемый калиевый канал задержанного выпрямления (I_{Ks}). Ко-экспрессия мутаций KCNE3 с WT-KCND3 приводит к усилению функции калиевых каналов и ускоренной кинетике I_{to}.[10]

KCND3 кодирует $K_V4.3$, α-субъединицу I_{to} -канала. Мутация в KCND3 ведет к увеличению транзиторного наружного калиевого тока, ассоциированного с СБ.[11]

Помимо того, что мутация в гене SCN1B, который кодирует вспомогательную $Na_V\beta1$- субъединицу потенциалзависимого натриевого канала, которая приводит к уменьшению натриевого тока, может также увеличивать транзиторный наружный калиевый ток (I_{to}), когда имеется ко-экспрессия с WT-KCND3.

Мутации в KCNJ8, кодирующий Kir6.1, приводят к усилению функции АТФ-зависмых калиевых каналах ($I_{K\text{-АТФ}}$), которые при нормоксических условиях закрыты. Это приводит к акцентуации потенциала действия, а также к депрессии плато, приводящей к одному из фенотипов СБ.

4) другие генетические варианты

Ионный канал с транзиторным рецепторным потенциалом меластатинового белка 4 (TRPM4), кодирующий активированный кальцием неселективный катионный канал. Мутации TRPM4, вызывающие как усиление, так и потерю функции канала, были связаны с СБ.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ

Выделяют две основные гипотезы, которые играют важную роль в патогенезе синдрома Бругада:

1) ГИПОТЕЗА РЕПОЛЯРИЗАЦИИ

Она утверждает, что наличие трансмурального градиента напряжения в результате гетерогенной продолжительности потенциала на субэпикардиальные/субэндокардиальные зоны миокарда правого желудочка (неравномерность между I_{Na} и I_{to}) приводит к нарушению реполяризации и создает трансмуральную дисперсию реполяризации, вызывая подъем сегмента ST [12].

2) ГИПОТЕЗА ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ

В ее основе лежит нарушение проводимости в выходном тракте правого желудочка, которая приводит к элевации сегмента ST в правых грудных отведениях. [12]

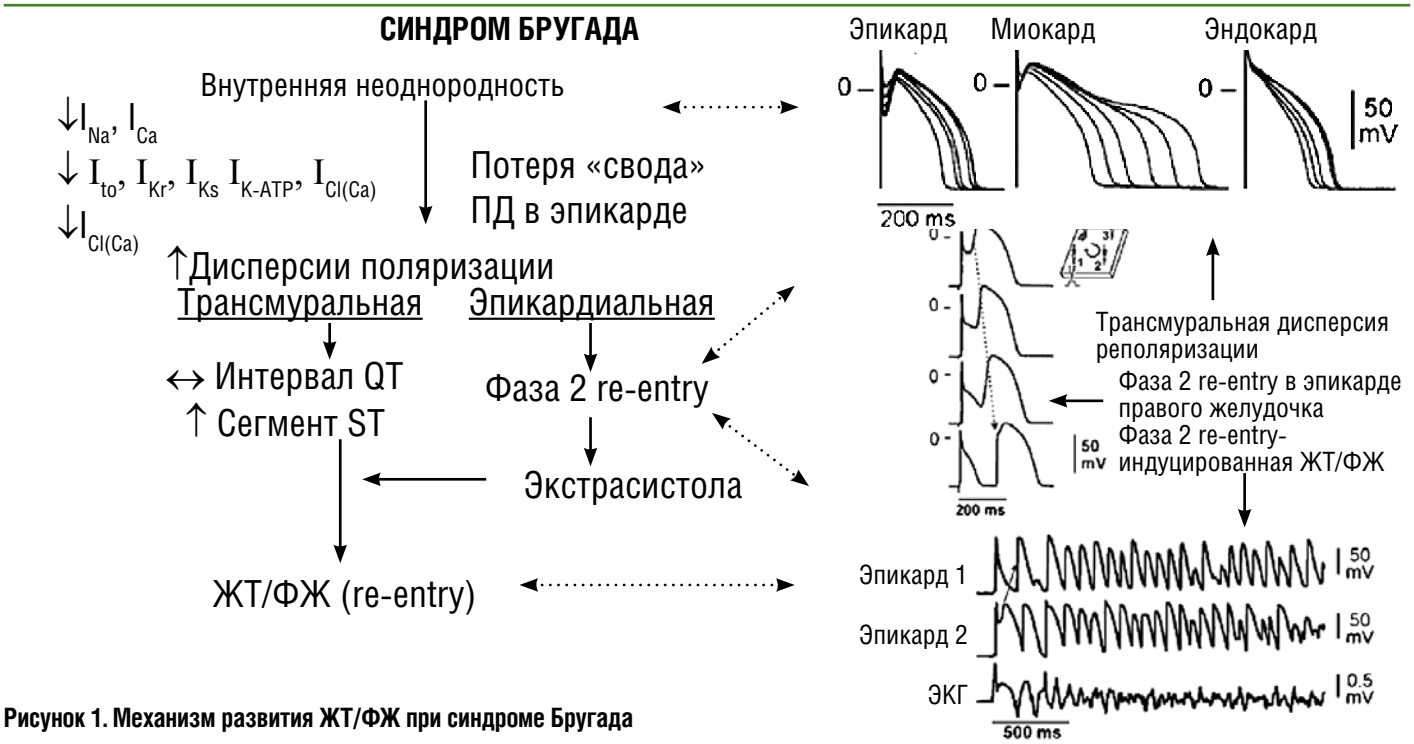

Рисунок 1. Механизм развития ЖТ/ФЖ при синдроме Бругада

Мутации в генах, кодирующих различные ионные каналы, приводят к изменению их функционирования: изменения в скорости активации или инактивации белковых субъединиц трансмембранных белков ионных каналов приводит к нарушению ионного транспорта. Основным механизмом развития аритмий при СБ является снижение суммарного натриевого тока I_{Na} или калициевого тока I_{Ca} через ионные каналы и увеличение внешних калиевых токов, включающих I_{Kr}, I_{Ks}, I_{K-ATP} или I_{to}. Снижение плотности натриевых каналов по отношению к плотности транзиторного наружного калиевого тока I_{to} приводит к преждевременной реполяризации и короткому потенциалу действия в эпикарде, тогда как в эндокарде деполяризация протекает нормально, то есть эндокард имеет большую длительность потенциала действия по сравнению с эпикардом. Акцентуация потенциала действия приводит к подъему сегмента ST, что в конечном итоге способствует потере купола потенциала действия в эпикарде правого желудочка. Потеря купола вызывает трансмуральную и эпикардиальную дисперсию реполяризации. Трансмуральная дисперсия способствует развитию элевации сегмента ST и формированию уязвимого «окна». Эпикардиальная дисперсия приводит к развитию второй фазы – re-entry, которая провоцирует развитие экстрасистолы, попадающей в уязвимое «окно» и индуцирующую ЖТ/ФЖ (рис. 1).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИКА

Наличие клиники при СБ зависит от степени нарушения функции натриевых каналов: при повреждении менее 25% каналов симптоматика отсутствует, ЭКГ-изменения и клиническая картина наблюдаются после проведения лекарственной нагрузочной пробы, при повреждении более 25% натриевых каналов риск внезапной сердечной смерти возрастает [13,14].

СБ проявляется синкопальными состояниями и эпизодами клинической смерти, которые развиваются на фоне ЖТ/ФЖ преимущественно в ночное время [15]. В 67% случаев клиническая картина может протекать бессимптомно [16], частота возникновения аритмий и внезапной сердечной смерти у таких пациентов составляла от 0,8% до 1,0% в год [17,18].

Мужчины имеют тенденцию к наиболее частому развитию аритмий, чем женщины, и демонстрируют неблагоприятный прогноз. Имеется связь между уровнем тестостерона и возникновением аритмического синдрома при СБ. Было выявлено, что у мужчин с СБ концентрация тестостерона выше.[19] По данным других исследований установлено, что в ночное время увеличивается высота сегмента ST у мужчин, когда уровень тестостерона в сыворотке крови повышен. [20]

Иногда приступы желудочковых аритмий при СБ могут провоцироваться приемом алкоголя и лихорадкой.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СБ ОСНОВЫВАЮТСЯ НА СЛЕДУЮЩИХ ПАРАМЕТРАХ

Наличие типичных изменений ЭКГ

Синдром Бругада следует заподозрить у лиц с любым из следующих проявлений:

- Рецидивирующие синкопальные состояния
- Фибрилляция желудочков
- Полиморфная желудочковая тахикардия
- Внезапная сердечно-сосудистая смерть
- Наличие внезапной сердечной сердечно-сосудистой смерти в семье

На ЭКГ у пациентов наблюдаются характерные изменения: элевация сегмента ST в правых грудных отведениях (V1–V3), блокада правой ножки пучка Гиса, ЖТ и ФЖ, укорочение интервала QT в результате уменьшения второй фазы трансмембранного потенциала действия в эпикарде.

ОПИСЫВАЮТ 3 ТИПА ЭКГ-ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ СБ:

Тип 1 характеризуется подъемом сегмента ST ≥2 мм по типу свода «coved type» с последующей отрицательной Т-волной. Наличие сводчатой конфигурации сегмента ST преобладает при симптомных формах СБ [21].

Тип 2 также характеризуется элевацией ST, наличием положительного или двухфазного зубца Т. Сегмент ST приобретает седловидную форму «saddle-back type», которая чаще встречается при бессимптомных формах СБ.

Тип 3 характеризуется элевацией сегмента ST менее 1 мм, седловидной «saddle-back type» конфигурацией.

Для повышения диагностической значимости ЭКГ используют высокие (на 1–2 межреберья выше) правые грудные отведения, тем самым повышая чувствительность ЭКГ для выявления фенотипа синдрома Бругада (рис. 2).

В некоторых случаях СБ имеет скрытое течение и характер-

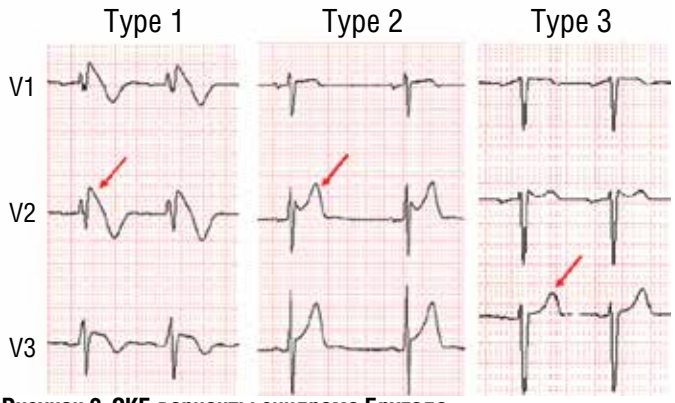

Рисунок 2. ЭКГ-варианты синдрома Бругада

ные для синдрома ЭКГ-изменения не обнаруживаются. Для его выявления используют фармакологические или нагрузочные тесты. При пробе с физической нагрузкой, а также лекарственной пробы с симпатомиметиками ЭКГ-проявления синдрома Бругада уменьшаются.

При использовании фармакологической нагрузочной пробы с антиаритмическими препаратами IA класса - блокаторами натриевых каналов (новокаинамид (прокаинамид) – 10 мг/кг за 10 мин в/в, аймалин в дозе 1 мг/кг в течение 5 минут в/в или 400 мг перорально) [22] происходит усиление ЭКГ-изменений. Лекарственная проба вызывает подъем сегмента ST или усиливает уже имеющуюся элевацию. Пациентам с первым типом ЭКГ диагностические пробы не проводятся [23]. Для пациентов со вторым и третьим типом ЭКГ проводят провокационную пробу для верификации диагноза. Проба считается положительной при преобразовании второго или третьего типа ЭКГ-изменений в первый тип, и при достижении J-волной амплитуды более 2 мм в правых грудных отведениях. Проба считается сомнительной при изменении третьего типа ЭКГ на второй [24].

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

Стратификация риска сводится к прогнозированию возникновения желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Пациенты, имеющие клинические проявления в большей степени подвержены риску внезапной сердечной смерти и нуждаются в имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Выделяют следующие клинические, эхокардиографические, электрокардиографические и электрофизиологические маркеры, которые были предложены в качестве факторов риска:

- Спонтанный Тип -1 ЭКГ-изменений [25]
- Синкопальные состояния вследствие ЖТ/ФЖ в анамнезе [26]
- Перенесенная клиническая смерть
- Зафиксированная ЖТ/ФЖ
- Ночное агональное дыхание
- Вариабельность амплитуды зубца T [27]
- Короткий желудочковый рефрактерный период (< 200 мс) [17]
- Фрагментированный QRS
- Длительность QRS [28]
- Ранняя реполяризации в нижнебоковых отведениях [29]
- Увеличенный интервал Tpeak-Tend как маркер дисперсии реполяризации [30]
- Снижение QT / RR-вариабельности [31]
- Увеличение высоты ST во время восстановления после физической нагрузки [32]
- Раннее восстановление сердечного ритма после нагрузочных тестов [33]
- Наличие выступающей S-волны в отведении I [34]

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Синдром Бругада — это наследственное заболевание, однако его течение также подвержено моди-фицирущим воздействиям внешней среды. Поэтому чрезвычайно важной задачей является своевременное информирование больных о средовых факторах риска желудочковых событий (повышение температуры тела, парасимпатические влияния, блокада натриевых и кальциевых каналов в результате приема приёма алкоголя и ряда лекарственных препаратов [35].

В качестве терапии первой линии для лечения больных синдромом Бругада используется имплантация кардиовертера-дефибриллятора с целью профилактики внезапной сердечной смерти у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [36].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Фармакологическая терапия направлена на устранение аритмогенного субстрата, которая может быть достигнута повышением внутреннего кальциевого тока с использованием β-адренергических препаратов или ингибиторов фосфодиэстеразы III, либо уменьшением внешних токов, включая желудочковые транзиторные выходящие калиевые токи (Ito) с помощью такого препарата, как хинидин. Хинидин используется в качестве профилактического средства у пациентов с бессимптомными формами СБ для профилактики аритмий. Исследования показали, что хинидин эффективен в восстановлении эпикардиального купола потенциала действия и нормализации сегмента ST, что предотвращает развитие 2-й фазы re-entry и подавляет как спонтанную, так и ЖТ/ФЖ и может быть использован, как дополнение к терапии после ИКД или в качестве альтернативы ИКД в случаях, когда оно не показано или его проведение невозможно [37]. Также было отмечено, что низкие дозы хинидина (300-600 мг) предотвращали аритмический синдром у пациентов с СБ в 85% случаев [38].

Амиодарон и β-блокаторы неэффективны при СБ, а антиаритмические препараты класса IC (такие как флекаинид и пропафенон) и препараты класса IA, такие как прокаинамид, противопоказаны из-за индуцирования жизнеугрожающих аритмий у таких пациентов.

Имеются данные об эффективности блокатора кальциевых каналов - бепридил, который ингибирует транзиторные выходящие калиевые токи (Ito), увеличивает ток ионов натрия через натриевые каналы приводя к подавлению ЖТ/ФЖ [39]. β адренергический препарат, изопротеренол, увеличивающий ток кальция через кальцевые каналы L-типа, в комбинации с хинидином подавляет возникновение ФЖ и нормализует подъем сегмента ST.

В рекомендациях экспертного консенсуса HRS/EHRA/APHRS изопротеренол показан пациентам с СБ, имеющими в анамнезе случаи «электрического шторма» (класс IIa) [36]. Ингибиторы фосфодиэстеразы III – цилостазол нормализует элевацию сегмента ST, увеличивая ток кальция и уменьшая ток калия, что предотвращает эпизоды ФЖ у пациентов с СБ.

Таким образом, медикаментозные подходы к лечению СБ активно разрабатываются, но остаются противоречивыми. Убедительных согласованных данных за эффективность каких-либо лекарственных препаратов в длительном предотвращении приступов ЖТ/ФЖ в настоящее время практически нет. В связи с этим для пациентов с высоким риском ВСС методом лечения, увеличивающим продолжительность жизни, является имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Согласно рекомендациям экспертного консенсуса HRS/EHRA/APHRS по ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА выделяют следующие показания:

1) Рекомендуется (Класс I):

Симптомные пациенты, имеющие Тип-1 ЭКГ-изменений (спонтанно или после блокады натриевых каналов), клиническую смерть в анамнезе или зарегистрированную ЖТ/ФЖ

2) Может быть использован (класс IIa)

У пациентов с первым типом ЭКГ изменений, у которых наблюдаются синкопальные состояния вследствие ЖТ/ФЖ

3) Может рассматриваться (класс IIb) у бессимптомных пациентов, лекарственно-индуцированным 1-ым типом ЭКГ.

4) ИКД не показана (класс III) у бессимптомных пациентов.

5) Имплантация ИКД может быть рассмотрена в случае индукции ЖТ/ФЖ во время внутрисердечного ЭФИ (класс IIb)[37]

РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛЯЦИЯ

Абляция эпикардиальных участков разрушает клетки с наиболее выраженным потенциалом действия, ответственные за нарушение реполяризации и приводящие к фазе 2 re-entry, нормализует картину ЭКГ у пациентов с СБ [36]. Однако, эта методика в настоящее время используется лишь в нескольких медицинских центрах, отсутствует информация о долгосрочной эффективности этой процедуры, нет адекватной статистики осложнений.

ВНУТРИСЕРДЕЧНОЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (ЭФИ)

Внутрисердечное ЭФИ может быть рекомендовано для стратификации риска ВСС у больных синдромом Бругада [41]. Рекомендовано выполнять генетическое тестирование на врожденный синдром Бругада всем детям и подросткам при наличии специфических изменений ЭКГ, у которых имеются такие основные факторы риска ВСС, как эпизоды синкопе, сердечный арест в анамнезе, ЖНР, случаи ВСС в семье (класс Ib).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ [42]

1) Пациентам с диагнозом «синдром Бругада», установленным клинически и/или на основании молекулярного анализа, имеющим указания на эпизод сердечного ареста в анамнезе (основной фактор риска ВСС), рекомендована имплантация ИКД (класс I B).

2) Пациентам с диагнозом «синдром Бругада» с установленным ранее ИКД и частыми оправданными разрядами показано назначение хинидина и/или проведение радиочастотной абляции (класс Ib).

3) Пациентам с синдромом Бругада со спонтанным подъемом сегмента ST в отведениях V1–V3, имеющим указания в анамнезе на эпизоды синкопе (основной фактор риска ВСС) и верифицированными причинными мутациями в гене SCN5A, рекомендована имплантация ИКД (класс IIa C).

4) У пациентов с подозрением на синдром Бругада и отсутствием на ЭКГ спонтанного подъема сегмента ST в правых грудных отведениях целесообразно проведение провокационных фармакологических проб с блокаторами натриевых каналов (флекаинид, новокаинамид) (класс IIa B).

5) Имплантация ИКД показана пациентам с синдромом Бругада и хорошим функциональным статусом, благоприятным прогнозом выживания в течение 1 года и более, у которых была верифицирована ЖТ, не приведшая к остановке сердечно-сосудистой деятельности (класс IIa C).

6) Проведение эндокардиального ЭФИ может обсуждаться для стратификации риска у пациентов с синдромом Бругада со спонтанным подъемом сегмента ST, без мутации в гене SCN5A и каких-либо клинических проявлений (класс IIb C).

7) Больным с синдромом Бругада противопоказано назначение ААП IC класса (включая флекаинид и пропафенон) и IA класса (включая прокаинамид и дизопирамид) (класс III) [43]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Бругада был и остается в определенном смысле проблемой современной аритмологии, что связано не только с трудностями диагностики и недостаточной специфичностью его проявлений, но и с высокой вероятностью развития фатальных аритмий и внезапной смерти у таких пациентов, а также отсутствием доказанных подходов к их профилактике. Все это заставляет врачей-исследователей всего мира вести поиски по выявлению точных патогенетических механизмов развития синдрома Бругада.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Jorge Romero, Dan L Li, Ricardo Avendano, Juan Carlos Diaz, Roderick Tung, and Luigi Di Biase. Brugada Syndrome: Progress in Genetics, Risk Stratification and Management. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2019 Mar; 8(1): 19–27. https://doi.org/10.15420/aer.2018.66.2*
2. *Coppola G, Corrado E, Curnis A, Maglia G, Oriente D, Mignano A, Brugada P. Update on Brugada Syndrome 2019. Curr Probl Cardiol. 2019 Aug 23:100454. https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2019.100454*
3. *Antzelevitch C, Patocskai B. Curr Probl Cardiol. Brugada Syndrome: Clinical, Genetic, Molecular, Cellular, and Ionic Aspects. Curr Probl Cardiol.2016 Jan;41(1):7-57. https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.cpcardiol.2015.06.002*
4. *Batchvarov VN. The Brugada Syndrome - Diagnosis, Clinical Implications and RiskStratification. Eur Cardiol. 2014 Dec;9(2):82-87. https://doi.org/10.15420/ecr.2014.9.2.82*
5. *Ramon Brugadacorresponding author Oscar Campuzano, B.Sc., Ph.D.,corresponding authora Georgia Sarquella-Brugada, M.D.,corresponding authorb Josep Brugada, M.D., Ph.D.,corresponding authorc and Pedro Brugada, M.D., Ph.D. BRUGADA SYNDROME. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2014 Jan-Mar; 10(1): 25–28. https://dx.doi.org/10.14797%2Fmdcj-10-1-25*
6. *Hu D, Barajas-Martinez H, Pfeiffer R, Dezi F, Pfeiffer J, Buch T, Betzenhauser MJ, Belardinelli L, Kahlig KM, Rajamani S, DeAntonio HJ, Myerburg RJ, Ito H, Deshmukh P, Marieb M, Nam GB, Bhatia A, Hasdemir C, Haissaguerre M, Veltmann C, Schimpf R, Borggrefe M, Viskin S, Antzelevitch C. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol. 2014;64:66–79. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.032*
7. *London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, Viswanathan PC, Pfahnl AE, Shang LL, Madhusudanan M, Baty CJ, Lagana S, Aleong R, Gutmann R, Ackerman MJ, McNamara DM, Weiss R, Dudley SC., Jr Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na+ current and causes inherited arrhythmias. Circulation. 2007;116:2260–2268. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.032*
8. *Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H, Delpon E, Hu D, Desai M, Borggrefe M, Haissaguerre M, Kanter R, Pollevick GD, Guerchicoff A, Laino R, Marieb M, Nademanee K, Nam GB, Robles R, Schimpf R, Stapleton DH, Viskin S, Winters S, Wolpert C, Zimmern S, Veltmann C, Antzelevitch C. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated J wave sydnrome and sudden cardiac death. Heart Rhythm. 2010;7:1872–1882. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.08.026*
9. *Cordeiro JM, Marieb M, Pfeiffer R, Calloe K, Burashnikov E, Antzelevitch C. Accelerated inactivation of the L-type calcium due to a mutation in CACNB2b due to a mutation in CACNB2b underlies Brugada syndrome. J Mol Cell Cardiol. 2009;46:695–703. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.01.014*
10. *Delpón E, Cordeiro JM, Núñez L, Thomsen PEB, Guerchicoff A, Pollevick GD, Wu Y, Kanters JK, Larsen CT, Burashnikov A, Christiansen M, Antzelevitch C. Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2008;1:209–218. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.748103*
11. *Giudicessi JR, Ye D, Tester DJ, Crotti L, Mugione A, Nesterenko VV, Albertson RM, Antzelevitch C, Schwartz PJ, Ackerman MJ. Transient outward current (Ito) gain-of-function mutations in the KCND3-encoded Kv4.3 potassium channel and Brugada syndrome. Heart Rhythm. 2011;8:1024–1032. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.02.021*
12. *Павленко Т.А., Благова О.В. Синдром Бругада: от первичной электрической болезни сердца к морфологическому субстрату. Архивъ*

внутренней медицины. 2016. Т. 6. № 2 (28). С. 61-69. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-2-61-69
13. Priori, S. G. Task Force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology / S. G. Priori, E. Allot, C. Blomstrom-Lundqvist et al. // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. –P. 1374–1450. https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2824
14. Вайханская Т.Г., Геворкян Т.Т., Крушевская Т.В., Устинова И.Б., Курушко Т.В., Голеница В.Ф., Полонецкий О.Л., Плащинская Л.И. Синдром Бругада: литературный обзор и клиническое наблюдение. Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2013. № 6 (34). С. 21-30.
15. Руда М.Я., Рябыкина Г.В. Дифференциация электрокардиографических признаков синдрома Бругада и фенокопий синдрома Бругада. Неотложная кардиология. 2018. № 4. С. 20-34. https://doi.org/10.25679/EMERGCARDI0L0GY.2019.13.67.003
16. Juan Sieira and Pedro Brugada. Brugada Syndrome: Defining the Risk in Asymptomatic Patients. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2016 Dec; 5(3): 164–169. https://dx.doi.org/10.15420%2Faer.2016%3A22%3A3
17. S. G. Priori, M. Gasparini, C. Napolitano, et al. "Risk Stratification in Brugada Syndrome: Results of the Prelude (Programmed ELectrical Stimulation Predictive Value) Registry," Journal of the American College of Cardiology, Vol. 59, No. 1, 2012, pp. 37-45. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.064
18. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. Heart Rhythm.. 2010;7:33–46. doi: 10.1016 / j. hrthm.2009.09.069. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.09.069
19. W. Shimizu, K. Matsuo, Y. Kokubo, et al.Sex hormone and gender difference–role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome Cardiovasc Electrophysiol, 18 (2007), pp. 415-421 https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00743.x
20. Yamaki M, Sato N, Okada M, et al. A case of Brugada syndrome in which diurnal ECG changes were associated with circadian rhythms of sex hormones. Int Heart J. 2009. September;50 :669-76 https://doi.org/10.1536/ihj.50.669
21. Чайковская М.К., Фетисова Е.А., Яковлева М.В., Белов Ю.В. Роль кардиолога и хирурга в лечении пациентов с синдромом Бругада. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016. Т. 9. № 5. С. 87-91. http://dx.doi.org/10.17116/kardio20169587-92
22. Antzelevitch, C. Brugada syndrome. Report of the second consensus conference / C. Antzelevitch, P. Brugada, M. Borggrefe et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 659–670. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51
23. Беленков Ю.Н., Снежицкий В.А., Гизатулина Т.П., Шпак Н.В., Кузнецов В.А., Мартьянова Л.У., Ардашев А.В. Пересмотр диагностических критериев синдромов J- волны: новые концепции и их актуальность для практики кардиолога (по материалам экспертного согласительного документа APHRS/EHRA/HRS/SOLAEGE 2016 г.). Кардиология. 2018. Т. 58. № 11. С. 41-52. https://doi.org/10.18087/cardio.2018.11.10196
24. Wilde A., Antzelevitch C., Borggrefe M. Proposed diagnostic criteria for the Brugada Syndrome // Circulation.– 2002 – Vol. 106 – P. 2514–2519. https://doi.org/10.1161/01.cir.0000034169.45752.4a
25. Priori SG, Wilde AA, Horie M и др. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. Heart Rhythm. 2013 Dec;10(12):e85-108. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.07.021
26. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. Circulation. 2010. February 9; 121 :635-43 https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887026
27. Yoshioka K, Amino M, Zareba W, et al. Identification of high-risk brugada syndrome patients by combined analysis of late potential and T-wave amplitude variability on ambulatory electrocardiograms. Circ J. 2013 February/25/2013;77:610–8 https://doi.org/10.1253/circj.cj-12-0932
28. Junttila MJ, Brugada P, Hong K, et al. Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients. J CardiovascElectrophysiol. 2008 April/2008;19:380–3 https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.01050.x
29. Kawata H, Morita H, Yamada Y, et al. Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation: a novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation. Heart Rhythm. 2013 August/2013;10:1161–8 https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.04.009
30. Antzelevitch C, Di Diego JM, Argenziano M. Tpeak-Tend as a predictor of ventricular arrhythmogenesis. Int J Cardiol. 2017. Dec 15; 249: 75-6 https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.005
31. Talib AK, Sato N, Kawabata N, et al. Repolarization characteristics in early repolarization and brugada syndromes: insight into an overlapping mechanism of lethal arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol. 2014. December;25: 1376-84 eng https://doi.org/10.1111/jce.12566
32. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, et al. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol. 2010 November/2/2010;56 :1576-84 https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.06.033
33. Makimoto H, Takaki H, Doi A, et al. Clinical significance of early heart rate recovery after exercising testing in patients with Brugada syndrome. Circulation. 2009 11/March/2009;120 :S671
34. Calo L, Giustetto C, Martino A, et al. A New Electrocardiographic Marker of Sudden Death in Brugada Syndrome: The S-Wave in Lead I. J Am Coll Cardiol. 2016. March 29; 67 :1427-40 https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.024
35. http://brugadadrugs.org
36. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. Executive Summary: HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. Heart Rhythm. 2013;15:1389–1406. https://doi.org/10.1093/europace/eut272
37. Cortez-Dias N, Placido R, Marta L, et al. Epicardial ablation for prevention of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. RevPortCardiol. 2014 May/2014;33:305 https://doi.org/10.1016/j.repc.2014.01.010
38. Viskin S, Wilde AA, Tan HL, et al. Empiric quinidine therapy for asymptomatic Brugada syndrome: time for a prospective registry. Heart Rhythm. 2009 March/2009;6 :401-4 https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.hrthm.2008.11.030
39. Marquez MF, Bonny A, Hernandez-Castillo E, et al. Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in Brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: A case series and literature review. Heart Rhythm. 2013 December/2013;9: 1995-2000 https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.08.027
40. Murakami M, Nakamura K, Kusano KF, et al. Efficacy of low-dose bepridil for prevention of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome with and without SCN5A mutation. J Cardiovasc Pharmacol. 2010 October/2010;56:389–95 https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181f03c2f
41. Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, et al. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. JCardiovascElectrophysiol. 2002 July/2002;13:698–701 https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2002.00698.x
42. Priori SG, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac Death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. - Eur Heart J. - 2015. - 36(41). - p. 2793 - 867.
43. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти – 2018. Кардиология. Том 7, №1 2019 https://ardashev-arrhythmia.ru/wp-content/uploads/2019/03/64-89.pdf

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

СБ — шндром Бругада, ВСС — внезапная сердечная смерть, ПЖТ — полиморфная желудочковая тахикардия, СССУ — синдром слабости синусового узла, АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка, LQT3 — синдром удлинённого интервала QT тип 3, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭФИ — эндокардиальное электрофизиологическое исследование, HV интервал — интервал между зубцами деполяризации пучка Гиса и желудочков, АВ — атриовентрикулярный, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЖТ — желудочковая тахикардия.