

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1980>

## ФЕНОМЕН ИЛИ СИНДРОМ БРУГАДА?

В.В. Шишко, Д.Б. Гончарик, Л.И. Плащинская, В.Ч. Барсукевич, А.Р. Часнойть, А.В. Жих

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь  
shishkovladislav22@gmail.com

УДК 616.12-008.6-071-06-036.886

**Ключевые слова:** синдром Бругада, синкопальные состояния, блокада правой ножки пучка Гиса, фенокопии Бругада, феномен Бругада, катетерная абляция, генная терапия синдрома Бругада.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** В.В. Шишко, Д.Б. Гончарик, Л.И. Плащинская, В.Ч. Барсукевич, А.Р. Часнойть, А.В. Жих. Феномен или синдром Бругада? *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 1980–1990.

Синдром Бругада (СБ) – наследственная сердечная каналопатия, характеризующаяся повышенным риском развития внезапной сердечной смерти (ВСС). Несмотря на редкую встречаемость синдрома СБ в популяции, своевременная диагностика и стратификация риска является актуальной задачей на сегодняшний день.

Наличие обмороков аритмического генеза в сочетании со спонтанным электрокардиографическим паттерном СБ 1-го типа является надежным маркером неблагоприятного прогноза, в то время как в группе с неаритмическими синкопальными состояниями не наблюдается повышенного риска жизнеугрожающих желудочковых тахикардий. Тем не менее этиологию синкопальных состояний трудно определить в 30% случаев, что является

актуальной проблемой на сегодняшний день. Известно, что данные, полученные с помощью имплантируемых петлевых регистраторов, изменяли терапевтический подход у 20–36% пациентов с СБ, имеющих необъяснимые обмороки, что является важным аспектом стратификации риска ВСС у данной группы пациентов.

В данной статье представлен краткий обзор медицинской литературы и клинический случай диагностики синкопальных состояний у пациента с ВСС. Описаны современные подходы к диагностике, профилактике и лечению, включая катетерную абляцию и генную терапию. Дана клиническая характеристика течения заболевания у пациента, приведены данные его лабораторного и инструментального исследования.

## PHENOMENON OR BRUGADA SYNDROME?

V.V. Shyshko, D.B. Goncharik, L.I. Plashchinskaya, V.C. Barsukevich, A.R. Chasnoits, A.V. Zhykh

Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus

**Key words:** Brugada syndrome, syncope, Brugada phenocopies, Brugada phenomenon, catheter ablation and gene therapy in Brugada syndrome.

**FOR REFERENCES.** V.V. Shyshko, D.B. Goncharik, L.I. Plashchinskaya, V.C. Barsukevich, A.R. Chasnoits, A.V. Zhykh. Phenomenon or Brugada syndrome? *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 1980–1990.

The Brugada syndrome (BrS) is an inherited disorder associated with increased risk of sudden cardiac death (SCD). Despite the rare occurrence of BrS, timely diagnosis and risk stratification are important tasks today.

The presence of syncope of arrhythmic origin in conjunction with a spontaneous ECG pattern of BrS type 1 is a reliable indicator of a poor prognosis. Conversely, in the group with non-arrhythmic syncope, there is no increased risk of life-threatening ventricular tachyarrhythmias. However, the etiology of syncope is difficult to determine in 30% of cases. It is known that data obtained

using implantable loop recorders can change therapy strategy in 20–36% of patients with BrS with unexplained syncope, what is a factor in stratifying the cardiac risk of sudden death in this group of patients.

The article provides a brief overview of the medical literature and illustrates instances of the diagnosis of syncope in a patient with BrS. Modern approaches of diagnosis and treatment of BrS including catheter ablation and gene therapy are discussed. The clinical characteristics of the disease and the data of laboratory and instrumental studies of presented case are given.

### Введение

Синдром Бругада (СБ) – наследственная сердечная каналопатия, характеризующаяся наличием типичного клинико-электрокардиографического симптомокомплекса [1], включающего особую форму блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) с подъёмом сегмента ST в одном или нескольких правых грудных отведениях на электрокардиограмме (ЭКГ),

отсутствием структурной патологии сердца и различными жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями (ЖА), которые приводят к резкому повышению риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС) [2]. Распространенность синдрома Бругада во всем мире составляет около 0,05%. Впервые специфические изменения на ЭКГ конечной части желудочкового комплекса у пациентов с синкопальными состояниями или ВСС были

описаны в 1992 году испанскими кардиологами Педро Бругада (Pedro Brugada) и Джозепом Бругада (Josef Brugada) [3].

### Этиопатогенез синдрома Бругада

Ранее СБ был описан как аутосомно-доминантное наследственное заболевание с неполной пенетрантностью и отсутствием структурной патологии сердца [8].

Генетическая форма синдрома Бругада вызвана мутациями гена SCN5A. Это аутосомно-доминантное генетическое заболевание, что означает, что оно может быть унаследовано только от одного родителя. Однако у некоторых людей развивается новая мутация гена, указывая на то, что СБ не всегда является наследуемым заболеванием. Отсутствие значимых структурных заболеваний сердца у пациентов с СБ может быть подтверждено при помощи эхокардиографии и ангиографии [9, 10]. Однако в некоторых исследованиях магнитно-резонансная томография в некоторых подгруппах пациентов с СБ выявила увеличение объемов и нарушение амплитуды движения стенки правого желудочка (ПЖ), а также увеличение размеров выносящего тракта ПЖ (ВТПЖ) [11]. Патомеханизм, наблюдаемый у пациентов с СБ, включает в себя нарушения деполяризации и реполяризации, воспалительные изменения в кардиомиоцитах и фиброз в ВТПЖ и/или ПЖ [12]. Недавнее исследование, проведенное на сердцах умерших пациентов с СБ, показало наличие бивентрикулярного фиброза миокарда, особенно в эпикарде ВТПЖ [13]. В миокарде ПЖ у ряда больных с СБ 1 типа наблюдаются гистологические изменения, сравнимые по изменениям с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ (АДПЖ), которые могут указывать на возможные аутоиммунные причины воспаления миокарда у больных с СБ. Кроме того, аритмогенный субстрат при наличии частых пароксизмов желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ) также может встречаться в левом желудочке [4].

На сегодняшний день идентифицировано более 20 причинных генов, связанных с развитием этой кардиологической патологии. Первое генетическое изменение, которое связали с развитием СБ, было обнаружено в гене SCN5A, который кодирует синтез сердечной  $\alpha$ -субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала Nav1.5 [14]. Этот канал обеспечивает поступление ионов натрия в клетку и играет главную роль в проведении сердечного сокращения, координации и поддержании нормального сердечного ритма. Также этот канал обеспечивает поздний входящий натриевый ток (INaL), который влияет на реполяризацию и рефрактерность сердечной

ткани. Мутации гена SCN5A, которые уменьшают пик тока INav1.5 ведут к развитию фенотипа СБ. Это основополагающее открытие обеспечило критическое понимание механизма СБ и выделило снижение плотности INa как краеугольный камень патофизиологии, лежащий в основе этого состояния. С момента идентификации гена SCN5A в 1998 году в качестве первого генетического виновника, было выявлено более 450 патогенных вариантов в 24 генах, которые связывают с развитием синдрома Бругада (ABCC9, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, FGF12, GPD1L, HCN4, HEY2, KCND2, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ8, PKP2, RANGRF, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN5A, SEMA3A, SLMAP, и TRPM4). Несмотря на то, что список генов, ассоциированных с развитием СБ, значительно пополнился за последние пять лет, заболевание генетически подтверждается с частотой 30–35% среди всех клинически диагностированных и не вызывающих сомнений случаев синдрома Бругада [15, 16].

### Патогенез жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти при синдроме Бругада

Ключевым звеном в генезе жизнеугрожающих ЖА при СБ является выраженная дисперсия характеристик параметров рефрактерности в миокарде правого желудочка. При СБ появляется ионный дисбаланс в фазе 1 потенциала действия (ПД) кардиомиоцита, обусловленный снижением суммарного входящего натриевого тока, следовательно, происходит увеличение транзитного исходящего тока в процентном соотношении. Снижение плотности каналов INa и ICa-L, образующих входящие ионные токи, по отношению к значительной плотности исходящего калиевого тока (Ito) или ускоренная инактивация натриевых и кальциевых каналов ведет к преждевременной реполяризации и слишком короткому ПД преимущественно в клетках эпикарда правого желудочка, тогда как в эндокарде реполяризация протекает нормально [17]. В результате возникает электрическая дисперсия возбуждения в разных слоях выносящего тракта правого желудочка в начале реполяризации, что на ЭКГ отражается в виде подъема сегмента ST. Характерные изменения именно в правых грудных отведениях (V1-V2) отражают нарушения реполяризации, которые происходят в эпикардальном слое миокарда правого желудочка и не затрагивают эпикард левого желудочка, что обусловлено меньшей плотностью тока Ito. Показано, что различная скорость реполяризации в эпи- и эндокардиальных

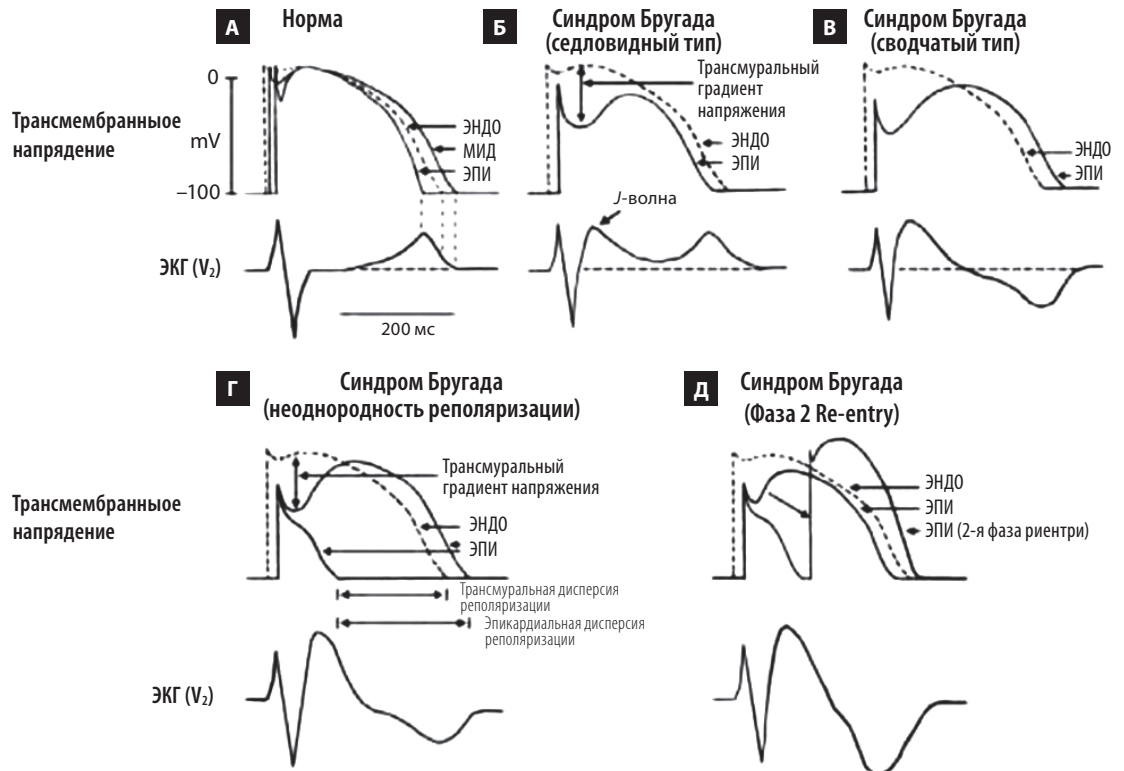


Рисунок 1. Потенциал действия эпикарда, миокарда и эндокарда в норме и при синдроме Бругада (адаптировано из Antzelevitch C. et al., 2006 [43])

Примечание: А – потенциалы действия (ПД) эпикарда, миокарда и эндокарда в норме, Б, В – ПД эпикарда, миокарда и эндокарда при синдроме Бругада, Г – неоднородность реполяризации при синдроме Бругада: пространственно-неоднородная потеря фазы плато ПД в выводящем отделе правого желудочка создает трансмуральный электрический градиент в толще сократительного миокарда. Д – фаза 2 re-entry при синдроме Бругада: эндокард, нормально проводящий ПД, может стать источником повторного возбуждения преждевременно реполяризованного эпикарда в фазу 2, который может инициировать преждевременные желудочковые комплексы и полиморфную желудочковую тахикардию/фибрилляцию желудочков.

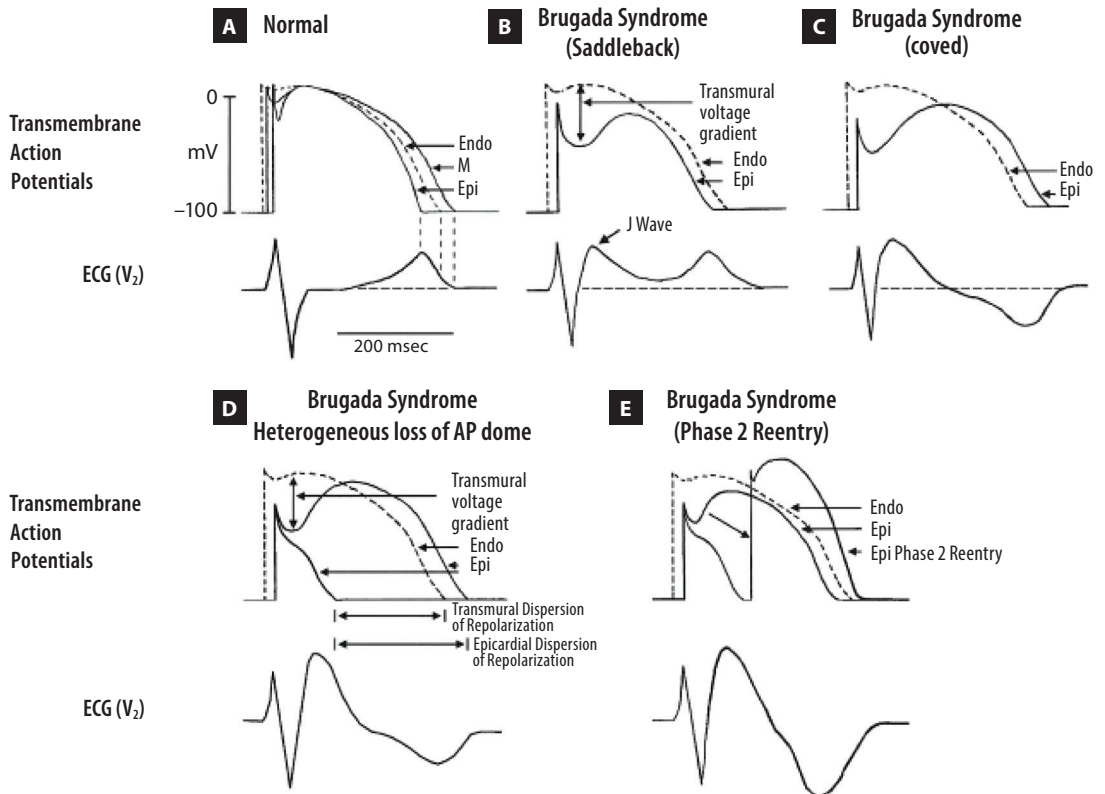


Figure 1. Action potential of the epicardium, myocardium and endocardium in normal conditions and in Brugada Syndrome (adapted from Antzelevitch et al., 2006 [43])

Note: action potential of the epicardium, myocardium and endocardium in normal conditions (A) and in Brugada syndrome (B, C). The spatially heterogeneous loss of the plateau phase of AP in the outflow tract of the right ventricle creates a transmural electrical gradient in the thickness of the contractile myocardium (D). The endocardium, in which AP proceeds normally, can become a source of re-excitation of the prematurely repolarized epicardium in phase 2, which can initiate premature ventricular complexes and polymorphic VT/VF (E).

отделах правого желудочка обеспечивает условия для возникновения желудочковых аритмий по механизму «re-entrancy».

Участки миокарда (преимущественно эндокард), с сохраненным в фазу 2 плато, имеют большую продолжительность ПД и могут деполяризовать и реактивировать область, имеющую короткий ПД (преимущественно эпикард), образуя преждевременные желудочковые комплексы, которые, в свою очередь, могут запустить полиморфную ЖТ/ФЖ. Коллектив авторов Antzelevitch C. et al. назвали такой механизм развития аритмий «re-entrancy 2-й фазы» [2]. Схематическое изображение изменений ПД эпикарда правого желудочка, лежащие в основе СБ (рис. 1).

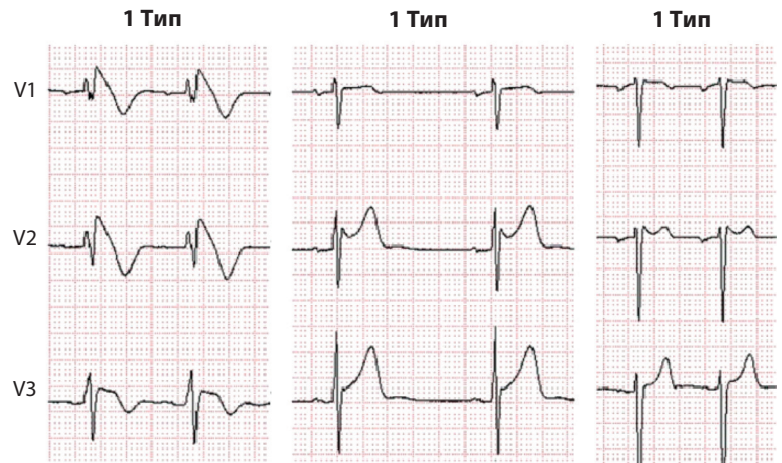
### ЭКГ-диагностика синдрома Бругада

Электрокардиографическая диагностика СБ на сегодняшний день характеризуется двумя типами изменений сегмента ST в отведениях V1–V3 [6]. Тип 1, описанный в 1992, характеризуется значительной элевацией сегмента ST, принимающей «сводчатую» конфигурацию («coved») с амплитудой J волны или элевацией сегмента ST > 2 мм на пике, в сочетании с негативной направленностью T волны. Тип 2 также имеет высокое начало элевации сегмента ST, но, в этом случае, амплитуда J волны дает начало постепенному убыванию элевации сегмента ST, застывающему на уровне > 1 мм выше изолинии, переходящий в положительный или двухфазный зубец T, что в результате приводит к «седловидной» конфигурации («saddleback»).

Ряд авторов выделяют отдельно третий тип ЭКГ паттерна СБ, напоминающий по своей конфигурации тип 2, однако в данном случае подъем сегмента ST не превышает 1 мм [7].

#### Особенности ЭКГ при синдроме Бругада:

- QT обычно в норме, но может быть укорочен в связи с уменьшением второй фазы трансмембранного ПД в эпикарде;
- иногда удлинен интервал PR;
- замедление проводимости в правом желудочке: наличие зубца r' и удлиненный комплекс QRS в правых грудных отведениях по сравнению с левыми грудными отведениями;
- наблюдаются наджелудочковые аритмии, в основном, фибрилляция предсердий, пароксизмы ЖТ (преимущественно полиморфной) и ФЖ;
- иногда могут наблюдаться зубец r' в aVR  $\geq 3$  мм, а также феномен ранней реполяризации желудочков в нижних отведениях, расщепление комплекса QRS, альтернация зубца T после введения аймалина (I класс ААТ) и другие изменения (рис. 2).



### Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз СБ проводится между блокадой ПНПГ, ишемической болезнью сердца и тромбоэмболией легочной артерии. Кроме того, изменения на ЭКГ, сходные с СБ могут отмечаться при ранней реполяризации, остром перикардите, неспецифических физиологических явлениях (прием пищи, изменения позы, эмоциональный стресс), гипервентиляции легких, травмы центральной нервной системы, нарушения движения стенки левого желудочка, электролитных нарушениях, употреблении наркотиков [6].

### Фармакологические пробы и верификация диагноза при синдроме Бругада

При клиническом подозрении на СБ при отсутствии спонтанного подъема сегмента ST 1 типа рекомендуется фармакологическая проба с использованием блокатора натриевых каналов. Список препаратов, используемых для этой цели, представлен в таблице.

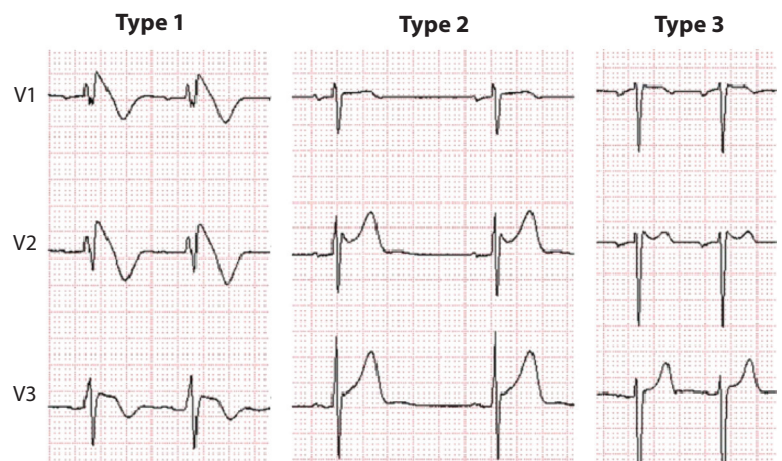


Рисунок 2. Электрокардиограмма при синдроме Бругада (адаптировано из Antzelevitch, C. et al., 2016 [44])

Figure 2. ECG patterns in Brugada syndrome (adapted from Antzelevitch, C. et al., 2016 [44])

Таблица. Фармакологические пробы для верификации синдрома Бругада (адаптировано из Antzelevitch C. et al., 2005 [9])

Препарат	Режим дозирования	Путь введения
Аймалин	1 мг/кг за 5 минут	в/в
Флекаинид	2 мг/кг за 10 минут 400 мг	в/в перорально
Прокаинамид (Новокаинамид)	10 мг/кг за 10 минут	в/в
Пилсикаинид	1 мг/кг за 10 минут	в/в

Примечание: в/в – внутривенно

Table. Pharmacological tests for verification of Brugada syndrome (adapted from Antzelevitch C. et al., 2005 [9])

Drug	Dosage	Route of administration
Ajmaline	1 mg/kg over 10 minutes	IV
Flecainide	2 mg/kg over 10 minutes 400 mg	IV PO
Procainamide (Novocainamide)	10 mg/kg over 10 minutes	IV
Pilsicainide	1 mg/kg over 10 minutes	IV

Note: IV – intravenously, PO – perorally

Тест считается положительным при получении картины ЭКГ, характерной для СБ 1-го типа, и его следует прекратить в случае частых желудочковых экстрасистол (ЖЭС) или других аритмий, а также расширения QRS на 130% по сравнению с исходным значением. В качестве альтернативы можно использовать так называемый «тест полного желудка», предложенный для диагностики СБ. При этом мониторинг ЭКГ проводят до и после обильного приема пищи.

Использование дополнительных «высоких прекардиальных электродов» расположенных на одно межреберье выше грудных отведений чем V1–V2 достоверно повышает чувствительность распознавания спонтанной элевации сегмента ST (рис. 3).

Элевация сегмента ST (особенно при ЭКГ-паттерне 1 типа СБ), зарегистрированная с помощью холтеровского монитрования (ХМ) ЭКГ после приема пищи или во время сна, является более физиологичной, что может иметь большую диагностическую и прогностическую ценность в сравнении с фармакологическими пробами.

Проба не показана бессимптомным пациентам с ЭКГ-паттерном СБ 1 типа в исходных условиях из-за отсутствия дополнительной диагностической ценности. Эти провокационные тесты также не рекомендуются в тех случаях, когда документально подтверждено, что лихорадка вызывает ЭКГ-паттерн 1 типа СБ, кроме как в научно-исследовательских интересах.

Бессимптомные пациенты с семейным анамнезом СБ или ВСС должны быть проинформированы о целесообразности проведения теста с блокатором натриевых каналов для верификации диагноза. Однако пациентов следует информировать о том, что никакая терапия не может быть рекомендована независимо от результата, поскольку долгосрочный риск у пациентов с СБ, диагностированным с помощью этого теста, значительно ниже, чем риск у пациентов со спонтанным ЭКГ-паттерном 1 типа. Пациентов также следует информировать о потенциальном риске фармакологического теста и о возможных эмоциональных последствиях положительного результата, при котором специ-

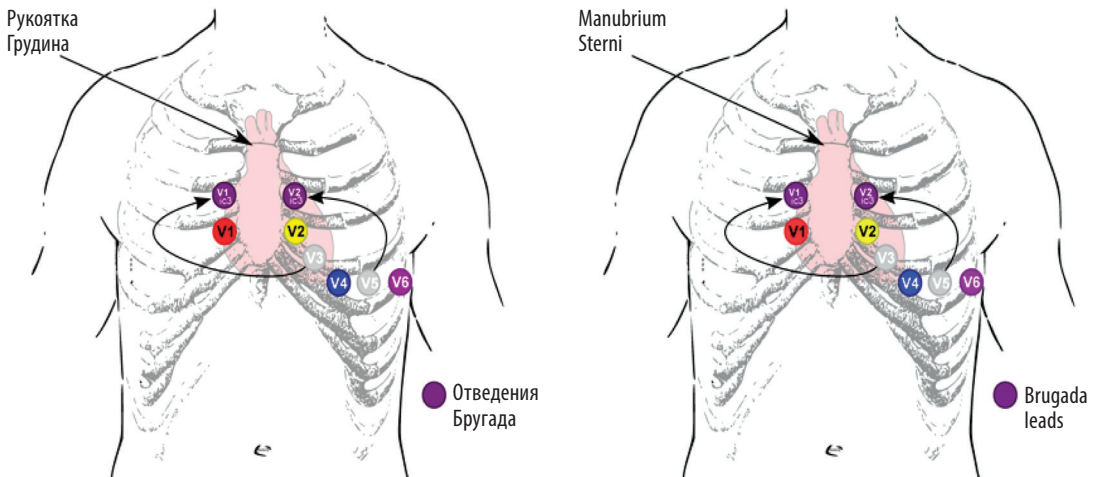


Рисунок 3. Альтернативное наложение электродов при синдроме Бругада

Figure 3. Alternative ECG lead placement for Brugada syndrome

Примечание: обратите внимание, что V3 располагается в 3-м межреберье над V1 (V1ic3), а V5 на одно межреберье выше, чем V2 (V2ic3)  
Note: V3 is placed in the 3rd intercostal space above V1 (V1ic3), and V5 is placed in the 3rd intercostal space above V2 (V2ic3)

фическое лечение отсутствует, только профилактика. Решение о том, следует ли выполнять фармакологическую пробу в конечном итоге должно оставаться за хорошо информированным пациентом.

Проведение аймалиновой пробы у детей проблематично по двум причинам. Во-первых, тест, очевидно, менее чувствителен у детей, чем у взрослых. Во-вторых, тест связан с большим риском неблагоприятных событий. По некоторым данным у 10% детей, прошедших тест с аймалином, включая 3% бессимптомной подгруппы, наблюдалась устойчивая ЖТ. Также следует соблюдать осторожность при проведении провокации блокаторами натрия у взрослых с известной патогенной мутацией натриевых каналов или у пациентов с удлинненными интервалами PR, что может указывать на носительство мутации гена SCN5A.

### Диагностика синдрома Бругада

В соответствии с рекомендациями Heart Rhythm Society (HRS) и European Heart Rhythm Association (EHRA) 2013 и 2021 года, Шанхайский форум подтвердил, что только элевация сегмента ST 1-го типа (сводчатого типа) с высотой сегмента ST  $\geq 2$  мм в правых грудных отведениях (V1–V3), расположенных в 4-м, 3-м или 2-м межреберье, может считаться диагностическим признаком СБ. Заключение Шанхайского форума также соглашается с ранним постулатом экспертов HRS/EHRA о том, что ЭКГ-паттерны 2-го типа или 3-го типа не могут заменить спонтанный ЭКГ-паттерн 1-го типа, если только они не преобразовались в 1-й тип на фоне лихорадки или введения блокаторов натриевых каналов. Отличительной особенностью Шанхайской диагностической шкалы, по сравнению с руководством HRS/EHRA, является условие для диагностирования СБ в тех случаях, когда элевация сегмента ST 1-го типа наблюдается исключительно при использовании блокаторов натриевых каналов. В некоторых случаях для подтверждения диагноза, помимо ЭКГ проявлений, требуется наличие одного из следующих дополнительных критериев:

- документированная ФЖ/полиморфная ЖТ;
- аритмогенный обморок;
- ВСС в семье у лиц моложе 45 лет с негативным заключением аутопсии;
- Бругада-паттерн сводчатого типа у членов семьи или ночное агональное дыхание.

Индуцируемость ЖТ/ФЖ одним или двумя экстрастимулами во время проведения эндокардиального электрофизиологического исследования (ЭФИ) также подтверждает диагноз СБ в данных обстоятельствах [18]. Таким образом, согласно Шанхайской шкале,

лекарственно-индуцированный ЭКГ-паттерн 1-го типа может быть использован для диагностики СБ только в том случае, когда он сопровождается одним из указанных выше критериев.

### Феномен или синдром Бругада?

По аналогии с известным синдромом Вольфа Паркинсона-Уайта (WPW) существует мнение о том, что при наличии изменений ЭКГ 1 типа СБ, но при отсутствии клинических проявлений данное состояние характеризуют как «феномен Бругада». Однако данное утверждение ошибочно, так как в основе СБ лежит каскад геномных, микроструктурных и электрофизиологических нарушений вне зависимости от наличия клиники у пациента на момент осмотра. Таким образом, использование термина «феномен Бругада» не правомерно.

Несмотря на это в последние годы появилось новое понятие – фенокопия Бругада (ФБ) [19–21]. Под ним понимают клинический феномен, который этиологически отличается от истинного врожденного СБ. При ФБ бругадоподобные изменения, регистрируемые на ЭКГ, идентичны таковым при истинном СБ, но возникают они у пациентов с различной кардиальной (и не только) патологией и являются преходящими.

Диагностические различия между ФБ и СБ основаны на нескольких ключевых особенностях. Во-первых, пациенты с ФБ имеют обратимое основное состояние, которое вызывает ЭКГ-картину СБ. Как только это основополагающее условие разрешается, происходит нормализация ЭКГ, в отличие от случаев с истинным СБ. Во-вторых, пациенты с ФБ имеют низкую клиническую вероятность ВСС в отличие от пациентов с истинным СБ, которые часто имеют в анамнезе пароксизмы ЖТ/ФЖ, обмороки или отягощенный семейный анамнез по ВСС. В-третьих, при проведении лекарственного теста с блокаторами натриевых каналов пациенты с ФБ дают отрицательный результат, в то время как у пациентов с истинным врожденным СБ ответ на провокационный тест положительный. В настоящее время предложены следующие диагностические критерии, на основании которых можно различить ЭКГ-паттерны 2 типа СБ от его фенокопии по грудным отведениям, описанные Chevallier et al. [22] (рис. 4).

Данные критерии основываются на изменении угла  $\beta$  и длины основания треугольника, образованного перпендикуляром, проведенным на 5 мм ниже от максимального подъема r' волны [23]:

- угол  $\beta$ : значение  $\beta \geq 58$  означает высокий риск спонтанной трансформации ЭКГ

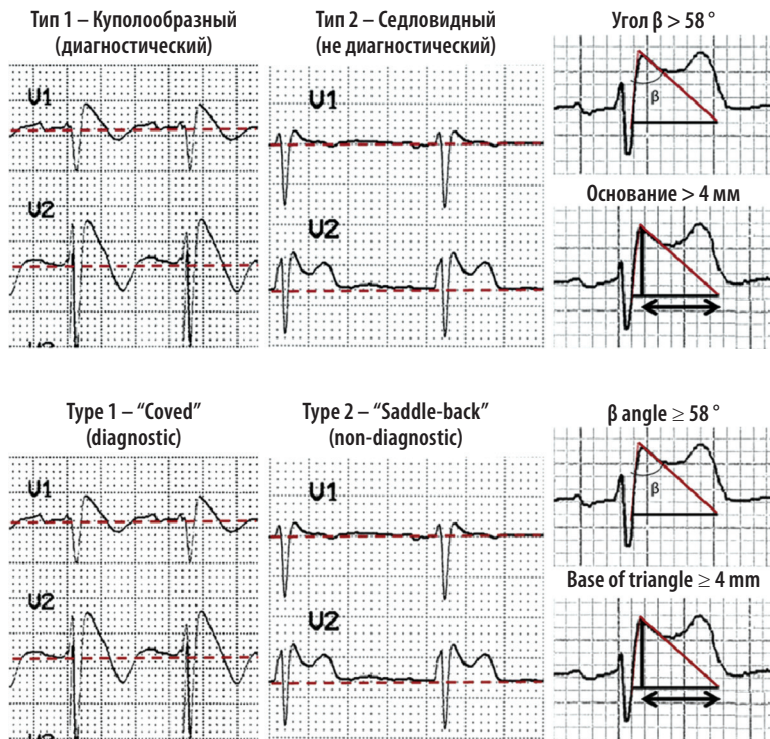


Рисунок 4. Критерии дифференциальной диагностики синдрома Бругада от его фенокопии (адаптировано из Brugada J, et al., 2018 [45])

Figure 4. Criteria for differential diagnosis of Brugada syndrome from its phenocopy (adapted from Brugada J, et al., 2018 [45])

паттерна СБ в 1 тип или на фоне введения I класса антиаритмических препаратов [24].

- длина основания треугольника  $\geq 4$  мм указывает на высокую вероятность наличия СБ у исследуемого пациента [25].

### Стратификация риска

Точная стратификация и лечение лиц с высоким риском ВСС являются основными проблемами клинического ведения пациентов с СБ. Синкопальные состояния являются неоспоримым фактором риска и встречается по разным данным у трети пациентов с СБ. По данным мультицентровых рандомизированных исследований у 17–62% пациентов с СБ возникает новое аритмическое событие через 48–84 месяцев после постановки диагноза, которое может стать причиной ВСС [26]. Кроме того, большинство исследований сходятся во мнении, что наличие обмороков в сочетании со спонтанным ЭКГ-паттерном СБ 1-го типа является надежным маркером плохого прогноза – от 6% до 19% пациентов будут иметь аритмические явления в течение 24–39 месяцев после наблюдения [27]. Рекомендуется провести тщательную диагностику для исключения вазовагального и/или нейроопосредованного обморока у пациентов с СБ, поскольку в группе с неаритмическими синкопальными состояниями не наблюдается повышенного риска жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий [28, 29].

Тем не менее этиологию синкопальных состояний трудно определить в 30% слу-

чаев, что является актуальной проблемой на сегодняшний день. В небольших исследованиях было показано, что данные, полученные с помощью имплантируемых петлевых регистраторов, изменяли терапевтический подход у 20–36% пациентов с СБ, имеющих необъяснимые обмороки [30–32].

На сегодняшний момент не были сформулированы однозначные рекомендации по стратификации риска у бессимптомных пациентов. Неясность относительно тяжести заболевания в этой группе и значимости индуцируемости ЖТ/ФЖ во время ЭФИ для выявления пациентов с высоким риском усугубляет трудности. Сообщаемая годовая частота аритмических событий у бессимптомных пациентов с СБ включает в себя от 0,5% до 1,2%, что в свою очередь приводит к 12% злокачественных ЖА при 10-летнем наблюдении в популяции со средним возрастом 40 лет [33–35]. Также важным фактором риска при СБ является ЭКГ паттерн 1-го типа, вызванный лихорадкой или приемом пищи, поскольку пациенты, демонстрирующие эту особенность, имеют промежуточный риск внезапной смерти [36]. Противоречивые данные свидетельствуют о том, что у пациентов с симптомами легче вызвать аритмии во время ЭФИ. Документ экспертного консенсуса и текущие рекомендации по предотвращению внезапной смерти (HRS/EHRA) не препятствуют проведению ЭФИ (класс IIb) для стратификации СБ, а просто утверждают, что имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) может рассматриваться в случаях индуцируемых желудочковых аритмий [37]. Использование ЭФИ для стратификации риска поддерживается несколькими крупными проспективными регистрами и недавним объединенным анализом индивидуальных данных пациентов, который включал 8 проспективных исследований [38]. Желудочковый рефрактерный период  $< 200$  мс также был предложен в качестве предиктора нежелательных явлений при СБ. У женщин с СБ обычно наблюдаются более доброкачественные клинические проявления с более низким процентом СБ 1 типа на ЭКГ и меньшей распространенностью симптомов [39]. Однако аритмические события по-прежнему случаются у женщин и на сегодняшний день не существует подходящих предикторов риска с учетом половой принадлежности.

В настоящее время нет опубликованных убедительных исследований, посвященных прогностической ценности генетического анализа. Результативность генетического тестирования у пациентов с СБ составляет примерно 20% с геном SCN5A, как единственного имеющего клиническое значение [40]. Интересно, что ни семейный анамнез внезапной

смерти, ни наличие мутации SCN5A не были идентифицированы как факторы риска ни в одной из крупных серий исследований, опубликованных на сегодняшний день. Однако комбинации факторов риска со специфическими генетическими мутациями могут быть прогностическими, например, сочетание мутации SCN5A с внезапной смертью в анамнезе у молодого родственника первой степени родства (возраст < 35 лет). И наоборот, наличие общих полиморфизмов, локализованных в SCN5A, может уравнивать некоторые вредные последствия патогенных вариантов, приводя к более легкому фенотипу СБ и, предполагая возможность того, что полиморфизм может быть полезным инструментом в стратификации риска [41]. Согласно последним рекомендациям HRS/EHRA генетическое тестирование на мутацию гена SCN5A рекомендовано всем пациентам с СБ (класс рекомендаций IC). Рутинное генетическое типирование может быть рассмотрено у родственников пациента с СБ для дальнейшей их диагностики, но не может служить для оценки стратификации риска у данной группы пациентов.

### Лечение при синдроме Бругада

На сегодняшний момент специфического лечения СБ, которое может быть рекомендовано пациентам не существует. Для большинства применяются немедикаментозные меры воздействия: всем пациентам с установленным диагнозом «синдром Бругада» рекомендуется избегать избыточного употребления алкоголя, переедания, приема медикаментов, которые снижают доступность и/или функциональность натриевых каналов, независимо от наличия или отсутствия симптомов, или электрокардиографических проявлений заболевания. Также пациентам необходимо избегать экзогенной гипертермии (например, посещения парных) и незамедлительно принимать жаропонижающие препараты при возникновении лихорадки любой этиологии. Риск серьезных неблагоприятных сердечных событий у бессимптомных пациентов без спонтанного ЭКГ-Бругада-паттерна типа 1 или только с электрокардиографическими изменениями, индуцированными приемом лекарств, является низким, и такие пациенты обычно находятся под наблюдением врача без лечения. Пациенты с обмороком в анамнезе имеют промежуточный риск, а пациенты со спонтанным ЭКГ-паттерном Бругада типа 1, выжившие после остановки сердца, имеют наибольший риск сердечно-сосудистых событий. Медикаментозная терапия синдрома Бругада не разработана. Для лечения непрерывно рециди-

вирующих ЖА предлагается использовать хинидин, изопротеренол и тедисамил, но применение этих препаратов не имеет доказательной клинической базы. Всем пациентам с СБ и остановкой сердечной деятельности в анамнезе, и/или имеющим историю документированной спонтанной устойчивой ЖТ, показана установка ИКД, которая является на сегодняшний день единственным методом, позволяющим статистически достоверно снизить риск ВСС у симптомных пациентов. Имеются сведения, что эпикардальная катетерная абляция областей передней части выносящего тракта правого желудочка, имеющей декрементные свойства и поздние фрагментированные потенциалы, способствует снижению частоты повторных эпизодов ФЖ и нивелированию подъема сегмента ST на ЭКГ [42]. Современной перспективой лечения пациентов с СБ является генная терапия, направленная на регулятор транспорта белка MOG1 (также известный как фактор высвобождения гуаниновых нуклеотидов RAN), что может успешно обратить вспять функциональные нарушения сердца, ассоциированные с СБ [43].

### Катетерная абляция при синдроме Бругада

На первый взгляд кажется, что при первичных электрических заболеваниях, таких как СБ, отсутствует субстрат для абляции (такой как зоны рубцовых изменений, фиброз, жировая инфильтрация, как при аритмогенной кардиомиопатии). Однако недавние исследования связали СБ с интерстициальным фиброзом эпикардиальной поверхности и снижением экспрессии щелевых соединений в ВТПЖ. Катетерная абляция (аритмогенного субстрата и ЖЭС, являющихся триггерами ЖТ/ФЖ) выполняется при СБ только для пациентов с частыми пароксизмами ЖТ, рядами ИКД и электрическими штормами вследствие пароксизмальной ЖТ/ФЖ. Основные подходы катетерной абляции при СБ:

- катетерная абляция (преимущественно) эпикардиального субстрата (фиброз, зоны замедленного проведения) у пациентов с частыми пароксизмами ЖТ/ФЖ;
- элиминация триггеров (пусковой ЖЭС), преимущественно из ВТПЖ/ПЖ, запускающих пароксизмы ЖТ/ФЖ;
- эндокардиальная абляция субстрата (выявляется у < 20% пациентов – зоны замедленного проведения, фрагментированных/фракционированных сигналов).

Профилактическая абляция субстрата при СБ без пароксизмов ЖТ/ФЖ не рекомендуется.



Результаты одного из мета-анализов продемонстрировали, что как эндокардиальная (при ЖЭС), так и эпикардиальная абляция одинаково эффективны в снижении рецидивов ЖА, что указывает на наличие аритмогенных субстратов в этих участках [5].

Субстратное картирование обеспечивает более высокую точность в идентификации аритмогенного участка. Исследование показало, что субстратное электроанатомическое 3D картирование позволяет выявить аритмогенные субстраты в эпикардиальной части ПЖ почти в 99% случаев.

Аномальные сигналы внутрисердечной электрограммы, наблюдаемые при СБ, характеризуются низкой частотой и продолжительностью, отличаются от дискретных, изолированных поздних потенциалов, обычно наблюдаемых в фиброзных рубцах, возникших в результате инфаркта миокарда. Устранение поздних фрагментированных потенциалов и триггеров ЖЭС путем абляции очень эффективно в уменьшении рецидивов ЖТ, ассоциированных с СБ.

### Клинический случай

Пациент Б., 28 лет, поступил на стационарное лечение в ГУ РНПЦ «Кардиология» в плановом порядке. На момент поступления предъявлял жалобы на потери сознания во время резкого изменения положения тела в пространстве (резкое вставание, повороты головы). Данные обморочные и предобморочные состояния беспокоили от 3 до 5 раз за месяц. Со слов пациента, до потери сознания чувствовал сердцебиение и мелькание мушек перед глазами. Недержание мочи и стула во время приступов не наблюдалось. До момента полной потери сознания успе-

вал присесть или облокотиться на предметы, людей рядом и позвать на помощь. Данные состояния продолжались несколько секунд. Семейный анамнез не отягощен по материнской линии. По отцовской линии с родственниками контакт не поддерживает. Вредные привычки и приём психотропных, наркотических веществ и других препаратов отрицает. На момент осмотра состояние удовлетворительное. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 67 в минуту, артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт. ст. Общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, эхокардиография без патологических изменений. На ЭКГ, зарегистрированной при поступлении, определяется синусовый ритм, ЧСС – 54 в минуту, подъем сегмента ST в V1-V2, бругадоподобные изменения 2 типа (рис. 5, а). В палате интенсивной терапии кардиологического отделения № 2 под динамическим наблюдением витальных функций пациенту Б. была выполнена фармакологическая проба с новокаиномидом (10 мг/кг массы тела, внутривенно на разведении 0,9% NaCl 20 ml в течение 10 минут (скорость инфузии 120 мл/час). Во время проведения новокаиномидовой пробы у пациента на 3 минуте наблюдается элевация сегмента ST по 1 типу, а также изменения высоты J волны более чем на 2 мм (0,2 мВ) от исходных значений (рис. 5, б). Во время динамического наблюдения пациента в палате интенсивной терапии спустя сутки после плотного обеда у пациента наблюдается спонтанный паттерн СБ первого типа (рис. 5, в).

Учитывая данные анамнеза (транзиторный паттерн СБ 1 типа, положительная проба с новокаиномидом, синкопальные состояния неясной этиологии) пациенту выставлен диагноз СБ, а также было принято решение

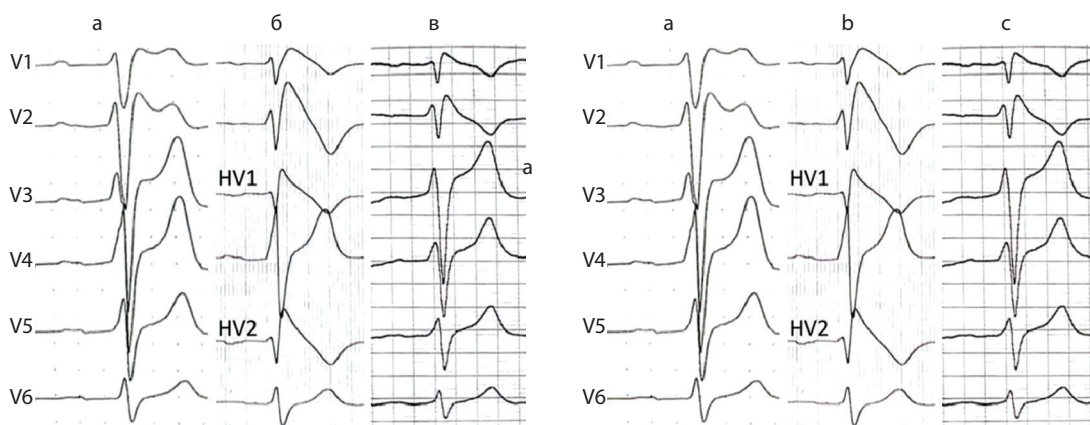


Рисунок 5.  
«Бругада-подобные»  
изменения  
на электрокардиограмме

Figure 5.  
Brugada-like changes  
on the electrocardiogram

Примечание: а – ЭКГ-паттерн синдрома Бругада 2-го типа (на момент поступления), б – трансформация в ЭКГ-паттерн синдрома Бругада 1-го типа (на фоне введения новокаиномидом), в – спонтанный ЭКГ-паттерн синдрома Бругада 1 типа (после приёма пищи)

Note: a – ECG pattern of Brugada syndrome type 2 (at the time of admission), b – transformation into ECG pattern of Brugada syndrome type 1 (during the administration of novocainamide), c – spontaneous ECG pattern of Brugada syndrome type 1 (after a meal)

о генетическом типировании гена SCN5A, продолжении динамического наблюдения при помощи имплантируемого петлевого регистратора с возможностью дистанционного мониторинга MEDTRONIC LINQ для дальнейшей стратификации риска и решении вопроса об имплантации ИКД. Пациенту было рекомендовано эндокардиаль-

ное ЭФИ исследование, от которого пациент воздержался.

Перед выпиской пациенту были даны рекомендации по избеганию факторов риска, способных провоцировать жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, а также по эксплуатации петлевого регистратора и уходу за послеоперационной раной.

## REFERENCES

- Antzelevitch C., Brugada P., Borggreffe M., Brugada J., Brugada R., Corrado D., et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 2005, vol. 111(5), pp. 659–670. doi: 10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51.
- Wilde A.A., Antzelevitch C., Borggreffe M., Brugada J., Brugada R., et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*, 2002, vol. 106(19), pp. 2514–2519. doi: 10.1161/01.cir.0000034169.45752.4a.
- Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*, 1992, vol. 20(6), pp. 1391–1396. doi: 10.1016/0735-1097(92)90253-j.
- Ghassen G., Haissaguerre M., Dina C., Kamakura T., Duchateau J., et al. Left Ventricular Abnormal Substrate in Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*, 2023, vol. 9(10), pp. 2041–2051. doi: 10.1016/j.jacep.2023.05.039.
- Prana Jagannatha G.N., Antara M.P.S., Kosasih A.M., de Liyis B.G., Toding Pratama L.N., Aji W.C. Future direction of substrate-based catheter ablation in Brugada syndrome and other inherited primary arrhythmia syndromes: Systematic review and meta-analysis. *J Arrhythmia*, 2023. doi: 10.1002/joa3.12947.
- Hanna E.B., Glancy D.L. ST-segment elevation: Differential diagnosis, caveats. *Cleve Clin J Med*, 2015, vol. 82, pp. 373–384. doi: 10.3949/ccjm.82a.14026.
- Madeira M., Caetano F., Providência R., Almeida I., Trigo J., Nascimento J., et al. Fever-induced type 1 Brugada pattern. *Rev Port Cardiol*, 2015, vol. 34(4), pp. 287. doi: 10.1016/j.repc.2014.10.002.
- Mizusawa Y., Wilde A.A.M. Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, vol. 5(3), pp. 606–616. doi: 10.1161/CIRCEP.111.964577.
- Antzelevitch C., Brugada P., Borggreffe M., Brugada J., Brugada R., Corrado D., Gussak I., LeMarec H., Nademanee K., Riera A.R.P., et al. Brugada syndrome: Report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 2005, vol. 111(5), pp. 659–670. doi: 10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51.
- Alings M., Wilde A. “Brugada” syndrome. clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*, 1999, vol. 99(5), pp. 666–673. doi: 10.1161/01.CIR.99.5.666.
- Matusik P.T., Rydlewska A., Pudło J., Podolec J., Lelakowski J., Podolec P. Brugada syndrome: New concepts and algorithms in management (RCD code: V 1A.1). *J Rare Cardiovasc Dis*, 2018, vol. 3, pp. 151–160. doi: 10.20418/jrcd.vol3no5.298.
- Rattanawong P., Kewcharoen J., Techarueangwiwat C., Kanitsoraphan C., Mekritthikrai R., Prasitlumkun N., Puttapiiban P., Mekraksakit P., Vutthikraivit W., Sorajja D. Wide QRS complex and the risk of major arrhythmic events in Brugada syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythmia*, 2019, vol. 36, pp. 143–152. doi: 10.1002/joa3.12290.
- Wu W., Tian L., Ke J., Sun Y., Wu R., Zhu J., Ke Q. Risk factors for cardiac events in patients with Brugada syndrome: A PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. *Medicine*, 2016, vol. 95, pp. e4214. doi: 10.1097/MD.0000000000004214.
- Veerman C.C., Wilde A.A.M., Lodder E.M. The cardiac sodium channel gene SCN5A and its gene product NaV1.5: Role in physiology and pathophysiology. *Gene*, 2015, vol. 573, pp. 177–187.
- Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M., Benito B., Berthet M., Brugada J., 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, vol. 7(1), pp. 33–46.
- Le Scouarnec S., Karakachoff M., Gourraud J.B. et al. Testing the burden of rare variation in arrhythmiasusceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. *Hum Mol Genet*, 2015, vol. 24(10), pp. 2757–2763. doi: 10.1093/hmg/ddv036.
- Bokeriya L.A. *Sindrom Brugada: klinicheskie rekomendaczii* [Brugada syndrome: clinical guidelines]. Moskva, 2020. 70 s. (in Russian).
- Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2018, vol. 72(14), pp. 1677–1749. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.053.
- Arce M., Riera A., Femen a F., Baranchuk A. Brugada electrocardiographic phenocopy in a patient with chronic Chagasic cardiomyopathy. *Cardiol J*, 2010, vol. 17(5), pp. 525–527.
- Anselm D., Genaro N., Baranchuk A. Possible Brugada phenocopy induced by hypokalemia in a patient with congenital hypokalemic periodic paralysis. *Arq Bras Cardiol*, 2014, vol. 102(1), pp. 104.
- Anselm D., Evans J., Baranchuk A. Brugada phenocopy: A new electrocardiogram phenomenon. *World J Cardiol*, 2014, vol. 6(3), pp. 81–86.
- Chevallier S., Forclaz A., Tenkorang J., et al: New electrocardiographic criteria for discriminating between Brugada types 2 and 3 patterns and incomplete right bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*, 2011, vol. 58, pp. 2290.
- Serra G., Baranchuk A., Bayes-De-Luna A., et al. New electrocardiographic criteria to differentiate the type-2 Brugada pattern from electrocardiogram of healthy athletes with r'-wave in leads V1/V2. *Europace*, 2014, vol. 16, pp. 1639. doi: 10.1093/europace/euu025.
- Serra G., Baranchuk A., Bayes-De-Luna A., et al. Base of the triangle to determine a Brugada electrocardiogram pattern. *Europace*, 2015, vol. 17, pp. 505. doi: 10.1093/europace/euu359.
- Milman A., Andorin A., Gourraud J.B., et al. Profile of patients with Brugada syndrome presenting with their first documented arrhythmic event: data from the Survey on Arrhythmic Events in BRUGADA Syndrome (SABRUS). *Heart Rhythm*, 2018, vol. 15, pp. 716. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.01.014.
- Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C., et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed Electrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012, vol. 59, pp. 37–45. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.064.
- Sacher F., Arsac F., Wilton S.B., et al. Syncope in Brugada syndrome patients: prevalence, characteristics, and outcome. *Heart Rhythm*, 2012, vol. 9, pp. 1272–1279. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.04.013.
- Hernandez-Ojeda J., Arbelo E., Borrás R., et al. Patients with Brugada syndrome and implanted cardioverter-defibrillators: long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 2017, vol. 70, pp. 1991–2002. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.029.
- Kubala M., Aïssou L., Traullé S., Gugenheim A-L, Hermida J-S. Use of implantable loop recorders in patients with Brugada syndrome and suspected risk of ventricular arrhythmia. *Europace*, 2012, vol. 14, pp. 898–902. doi: 10.1093/europace/eur319.
- Sakhi R., Assaf A., Theuns D.A.M.J., Verhagen J.M.A., Szili-Torok T., Roos-Hesselink J.W., et al. Outcome of insertable cardiac monitors in symptomatic patients with Brugada syndrome at low risk of sudden cardiac death. *Cardiology*, 2020, vol. 145(7), pp. 413–420. doi: 10.1159/000507075.
- Scrocco C., Ben-Haim Y., Devine B., Tome-Esteban M., Papadakis M., Sharma S., et al. Role of subcutaneous implantable loop recorder for the diagnosis of arrhythmias in Brugada syndrome: a United Kingdom single-center experience. *Heart Rhythm*, 2022, vol. 19(1), pp. 70–78.
- Sieira J., Cicone G., Conte G., et al. Asymptomatic Brugada syndrome: clinical characterization and long-term prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, vol. 8, pp. 1144.

33. Sieira J., Conte G., Ciconte G., et al. Clinical characterisation and long-term prognosis of women with Brugada syndrome. *Heart*, 2016, vol. 102, pp. 452. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308556.
34. Sieira J., Conte G., Ciconte G., et al. Prognostic value of programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: 20 years experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, vol. 8, pp. 777. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002647.
35. Mizusawa Y., Morita H., Adler A., et al. Prognostic significance of fever-induced Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2016, vol. 13, pp. 1515. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.03.044.
36. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., Winkel B.G., Behr E.R., et al., ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur Heart J*, 2022, vol. 43(40), pp. 3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262.
37. Sroubek J., Probst V., Mazzanti A., et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: a pooled analysis. *Circulation*, 2016, vol. 133(7), pp. 622. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017885.
38. Benito B., Sarkozy A., Mont L., et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2008, vol. 52, pp. 1567. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.052.
39. Viswanathan P.C., Benson D.W., Balsler J.R. A common SCN5A polymorphism modulates the biophysical effects of an SCN5A mutation. *J Clin Invest*, 2003, vol. 111(3), pp. 341. doi: 10.1172/JCI16879.
40. Ishikawa T., Kimoto H., Mishima H., Yamagata K., Ogata S., Aizawa Y., et al. Functionally validated SCN5A variants allow interpretation of pathogenicity and prediction of lethal events in Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42(29), pp. 2854-2863. doi: 10.1093/eurheartj/ehab254.
41. Brugada J., Pappone C., Berrueto A., et al. Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, vol. 8(6), pp. 1373-1381. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003220.
42. Huynh K. Gene therapy for Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol*, 2022, vol. 19(8), pp. 504. doi: 10.1038/s41569-022-00744-3.
43. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006 Oct;29(10):1130-59. doi: 10.1111/j.1540-8159.2006.00507.x. PMID: 17038146; PMCID: PMC1978482.
44. Antzelevitch, C., Yan, G.-X., Ackerman, M.J., Borggrefe, M., Corrado, D., Guo, J., Gussak, I., Hasdemir, C., Horie, M., Huikuri, H., Ma, C., Morita, H., Nam, G.-B., Sacher, F., Shimizu, W., Viskin, S. and Wilde, A.A.M. (2016), J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Journal of Arrhythmia*, 32: 315-339. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.07.002>.
45. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 28;72(9):1046-1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037. PMID: 30139433.

Поступила: 03.09.2023