Рубрика: хирургическая аритмология

© Л.А. БОКЕРИЯ, И.В. ПРОНИЧЕВА, С.Ю. СЕРГУЛАДЗЕ, Н.Н. ЛОМИДЗЕ, Ж.Х. ТЕМБОТОВА, Е.С. КОТАНОВА , 2017

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2017

УДК 616.124-008.318-07-08''10''
DOI: 10.15275/annaritmol.2017.2.1

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ДЕСЯТИЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ БРУГАДА

Тип статьи: оригинальная статья

Л.А. Бокерия, И.В. Проничева, С.Ю. Сергуладзе, Н.Н. Ломидзе, Ж.Х. Темботова, Е.С. Котанова

ФГБУ «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Лео Антонович, доктор мед. наук, профессор, академик РАН и РАМН, директор Центра
Проничева Ирина Владимировна, канд. мед. наук, кардиолог, E-mail: Irene_Pr@mail.ru
Сергуладзе Сергей Юрьевич, доктор мед. наук, ст. науч. сотр., зам. заведующего отделением
Ломидзе Николоз Нугзарович, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург
Темботова Жанна Хасановна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.
Котанова Евгения Саввовна, канд. мед. наук, науч. сотр.

Цель. *Провести поиск мутаций в гене SCN5A у пациентов с синдромом Бругада методами ДНК-диагностики, определить наличие взаимоотношений фенотипа и генотипа среди больных с синдромом Бругада с мутациями (генотип-положительные) и без мутаций (генотип-отрицательные) в гене SCN5A, кодирующем потенциал-чувствительный натриевый канал. На данный момент синдром Бругада могут вызывать мутации в 21 гене, но только замены в гене SCN5A являются мажорными. Установление отношений генотипа и фенотипа облегчает отбор, оптимизирует затраты на дорогостоящие исследования и дальнейшую тактику ведения данных пациентов.*

Материал и методы. *Исследование включало 46 пациентов (31 мужчина, средний возраст 41,8±12,8 года). Из них у 19 больных наблюдался спонтанный Бругада-паттерн I типа, а у 27 человек со II и III типами Бругада-паттерна после внутривенного введения натриевых блокаторов на электрокардиографии отмечены Бругада-паттерн I типа и индукция желудочковой тахикардии программируемой стимуляцией. Дисфункция синусно-предсердного узла наблюдалась у 13 (28%) больных. В гене SCN5A мутации обнаружены у 14 (30%) пробандов. Корреляции фенотипа-генотипа изучали как у SCN5A-положительных, так и у SCN5A-отрицательных пациентов.*

Результаты. *У генотип-положительных пациентов чаще регистрировался спонтанный Бругада-паттерн I типа (71%, p < 0,001), число больных с семейной историей внезапной сердечной смерти также было выше (64%, p < 0,002). SCN5A-положительные пациенты ассоциированы с более частым выявлением дисфункции синусно-предсердного узла (6 из 14) по сравнению с SCN5A-отрицательными (7 из 32) и увеличением интервалов проводимости на электрокардиограмме покоя (P–Q и QRS). По данным электрофизиологического исследования, продолжительность интервалов A–H и H–V, так же как и корригированное время восстановления функции синусного узла, были достоверно увеличены у больных с мутациями в гене SCN5A (p < 0,001).*

Заключение. *Пациенты с синдромом Бругада (как с мутациями в гене SCN5A, так и без них) могут быть распознаны с помощью фенотипических отличий. В ходе исследования у больных с синдромом Бругада, несущих мутацию в гене SCN5A, часто выявлялись дисфункция синусно-предсердного узла и нарушения проводимости. Полученные данные совпадают с наблюдаемыми эффектами мутаций натриевых каналов по типу loss of function. Поэтому выявление нарушений сердечной проводимости, а также большее увеличение продолжительности QRS на фоне фармакопроб у пациентов с Бругада-паттерном I типа в значительной степени связаны с повышенной вероятностью мутации SCN5A.*

Ключевые слова: синдром Бругада; желудочковая тахикардия; внезапная сердечная смерть; дисфункция синусно-предсердного узла.

DIAGNOSTICS EXPERIENCE AND TEN-YEARS TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH BRUGADA SYNDROME

L.A. Bockeria, I.V. Pronicheva, S.Yu. Serguladze, N.N. Lomidze, Zh.Kh. Tembotova, E.S. Kotanova

Bakoulev National Scientific and Practical Center for Cardiovascular Surgery, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Bockeria Leo Antonovich, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS and RAMS, Director of the Center
Pronicheva Irina Vladimirovna, MD, PhD, Cardiologist, E-mail: Irene_Pr@mail.ru
Serguladze Sergey Yur'evich, MD, PhD, DSc, Senior Research Associate, Deputy Head of Department
Lomidze Nikoloz Nugzarovich, MD, PhD, Cardiovascular Surgeon
Tembotova Zhanna Khasanovna MD, PhD, Senior Research Associate
Kotanova Evgeniya Savvovna, MD, PhD, Research Associate

Objective. *To carry out mutations search of SCN5A gene in patients with Brugada syndrome (BrS) using DNA method, to study genotype-phenotype relationship of BrS patients with mutation (genotype-positive) and without it (genotype-negative) in the SCN5A gene encoding the cardiac voltage-gated sodium (Na) channel. Today, mutations in 21 genes have been associated with BrS, but only mutations in SCN5A gene account for the vast majority. If a genotype-phenotype relationship exists, this might facilitate screening, optimize the cost of valuable diagnostic studies and future management of these patients.*

Material and methods. *The study included 46 individuals (31 males, mean age 41.8 ± 12.8 years). Among them 19 patients had spontaneous type 1 BrS ECG pattern, and 27 patients with type 2–3 BrS ECG pattern showed a type 1 BrS after intravenous administration of Na-blocking drugs and programmed electrical stimulation induced ventricular tachycardia. Sinus node dysfunction (SND) was observed in 13 (28%) subjects. Mutations in SCN5A gene were identified in 14 (30%) probands. Phenotype-genotype correlation was studied in SCN5A-positive and SCN5A-negative patients.*

Results. *Genotype-positive patients have more frequently registered spontaneous type 1 BrS ECG pattern (71%, $p < 0.001$), also the number of patients with family history of sudden cardiac death is higher (64%, $p < 0.002$). SCN5A-linked Brugada patients are associated with a higher incidence of SND (6 of 14) than non-SCN5A-linked Brugada patients (7 of 32) and significantly longer conduction intervals on the baseline ECG (P–Q and QRS). According to electrophysiological studies A–H and H–V intervals as well as corrected sinus node recovery time were reliably longer for subjects with mutations in the SCN5A gene ($p < 0.001$).*

Conclusion. *BrS patients with and without SCN5A mutation can be differentiated by phenotypical differences. During investigation we frequently found SND and conduction disorders in patients with mutations in the SCN5A gene. These results fit with the observed loss of function of mutated BrS-related sodium channels. For this reason revealing cardiac conduction defects, drug-induced abnormal increasing of QRS duration for patients with type 1 BrS ECG pattern are strongly connected with increasing probability of SCN5A mutation.*

Keywords: Brugada syndrome; ventricular tachycardia; sudden cardiac death; sinus node disease.

Введение

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является важной медицинской и социальной проблемой. Смертность от ВСС среди людей в возрасте от 7 до 64 лет в Европе составляет 1,34 на 100 тыс. населения в год [1]. По данным разных исследований, в 65–85% случаев ВСС регистрируется у лиц с сохранной контрактильной функцией левого желудочка в отсутствие воспалительных или ишемических поражений миокарда, что затрудняет диагностику и проведение мероприятий по предупреждению ВСС у этой группы больных [2]. Непосредственной причиной ВСС в таких случаях чаще всего являются жизнеугрожающие желудочковые аритмии, которые могут иметь наследственную природу, что означает риск развития фатальных аритмий не только у больного, но и у его детей и близких родственников. Одним из таких наследственных заболеваний является синдром Бругада – клинико-электрокардиографический синдром, объединяющий частые семейные случаи синкопальных состояний или ВСС вследствие полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) и наличие на электрокардиограмме (ЭКГ) особой формы блокады правой ножки пучка Гиса с подъемом сегмента *ST*, при котором отсутствуют органические изменения миокарда [3].

Поскольку ЭКГ-изменения, характерные для синдрома Бругада, динамичны и часто латентны, истинная распространенность синдрома в общей популяции до сих пор не ясна и колеблется от 1 до 66 случаев на 10 тыс. человек в разных этнических группах. Среди жителей Европы – от 1 до 5 случаев на 10 тыс. населения, при этом наиболее часто заболевание выявляется у представителей так называемого кавказского этнического типа, к которому, согласно международным градациям, относятся и выходцы из стран Восточной Европы [4]. С наибольшей частотой синдром Бругада встречается в странах

Юго-Восточной Азии (от 2 до 4 случаев на 10 тыс. населения), реже – среди жителей Северной Америки (0,03 случая на 10 тыс. населения) [5]. В России частота регистрации этого заболевания примерно соответствует европейской [6, 7].

Для постановки диагноза необходима регистрация на ЭКГ спонтанных или индуцированных блокаторами натриевых каналов характерных ЭКГ-изменений, включающих в себя полную или неполную блокаду правой ножки пучка Гиса с элевацией сегмента *ST* в правых прекордиальных отведениях (V1–V2) сводчатой конфигурации – Бругада-паттерн I типа [8]. Манифестация Бругада-паттерна I типа может провоцироваться лихорадочными состояниями, а также рядом лекарственных препаратов [4, 9]. Обмороки чаще отмечаются у взрослых, при этом средний возраст развития ВСС составляет 41 ± 15 лет [4, 5]. У мужчин этот паттерн встречается в 8–10 раз чаще, чем у женщин, что, предположительно, обусловлено большей силой кратковременного исходящего калиевого тока I_{to} и действием более высоких концентраций тестостерона [3, 10]. Среди лиц мужского пола риск ВСС выше в 5,5 раза [5]. Нередко у больных также выявляют наджелудочковую тахикардию (НЖТ), чаще – фибрилляцию предсердий (ФП) [11].

На данный момент известно о 21 гене, мутации в которых могут вызвать клинические проявления синдрома Бругада, однако самыми частыми случаями, около 25–30%, остаются мутации в гене SCN5A, которые лидируют с момента их первой верификации в 1998 г. [12–14]. Помимо синдрома Бругада спектр фенотипов, связанных с мутациями гена SCN5A, включает в себя III тип синдрома удлиненного интервала *Q–T*, прогрессирующее нарушение проводимости (болезнь Ленегра), синдром слабости синусного узла (СССУ), атриовентрикулярную (АВ) блокаду, синдром внезапной детской смерти [15]. Мутации в гене SCN5A, реализующиеся по механизму loss of function, могут приводить к клиническим проявлениям синдрома Бругада и дисфункции синусно-предсердного узла (СПУ) одновременно [16, 17]. Известны случаи выявления Бругада-паттерна I типа на ЭКГ после имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) по поводу СССУ [18, 19]. Дисфункция СПУ может обусловливать патофизиологию желудочковых аритмических событий в случае синдрома Бругада, поскольку у таких пациентов установлено брадизависимое усугубление элевации сегмента *ST* [20].

Несмотря на многочисленные публикации, посвященные синдрому Бругада, многие вопросы, касающиеся алгоритмов диагностики и подходов к лечению, недостаточно изучены. Это связано с широким спектром клинических проявлений заболевания, не всегда полностью отраженным в описаниях, которые встречаются в отечественной литературе. Вместе с тем именно синдром Бругада является причиной смерти в 4% всех случаев ВСС и в 20% случаев ВСС у лиц со структурно неизмененным сердцем [21, 22].

Нашим исследованием мы хотим расширить представления о понимании особенностей диагностики и лечения синдрома Бругада. Мы проверили, действительно ли существует тесная связь генотипа-фенотипа у больных с синдромом Бругада, и выяснили, чем принципиально отличаются носители мутаций в гене SCN5A от пациентов, у которых не выявлено мутаций, разделив больных на две группы: генотип-положительные (генотип+) и генотип-отрицательные (генотип–).

Материал и методы

Клинико-инструментальное обследование больных включало стандартное и многоканальное ЭКГ-исследование, суточное 12-канальное мониторирование ЭКГ по Холтеру, инвазивное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) по показаниям, эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). Регистрацию 12-канальной ЭКГ покоя проводили со скоростью 25 или 50 мм/с, располагая электроды в правых прекордиальных отведениях (V1–V2) как стандартно, так и выше стандартной позиции, вплоть до второго межреберья. Диагностические провокационные лекарственные пробы осуществляли с использованием антиаритмических препаратов (ААП) класса Ia и Ic внутривенно по стандартному протоколу: новокаинамид (прокаинамид) в нагрузочной дозе 10 мг/кг или флекаинид в дозе 2 мг/кг (максимально до 150 мг). Выполняли внутривенное введение одного из препаратов в течение 10 мин в условиях готовности к оказанию неотложной помощи. Был проведен поиск мутаций в кодирующей последовательности и прилегающих интронных областях гена SCN5A методом прямого секвенирования по Сэнгеру.

Результаты

С 2007 по 2017 г. в нашем Центре обследовано и пролечено 46 пациентов (31 мужчина и 15 женщин, средний возраст 41,8 ± 12,8 года)

с направляющим диагнозом «синдром Бругада». Среди больных отмечено преобладание лиц мужского пола (67%). В обследованной группе 38 (82%) пациентов были симптомными и предъявляли жалобы на обмороки, головокружения (23%), ночное агональное дыхание (4%), дискомфорт и боли в области сердца (28%), не связанные с физической нагрузкой. У 12 (26%) больных зарегистрированы случаи ВСС в семье до 45 лет. В обследованной выборке наблюдались следующие нарушения проводимости и сердечного ритма: ЖТ у 34 (74%) пациентов, фибрилляция желудочков (ФЖ) – у 12 (26%), желудочковая экстрасистолия – у 11 (24%), пароксизмальная НЖТ – у 7 (15%), ФП – у 9 (20%), дисфункция СПУ – у 13 (28%), АВ-блокада – у 15 (33%). У 14 (30%) больных выявлены мутации в гене SCN5A молекулярно-генетическими методами исследования. Мы провели сравнение анамнестических, физикальных, клинических и инструментальных данных между SCN5A-позитивными и SCN5A-негативными пациентами с синдромом Бругада.

Мы не выявили разницы в соотношении мужчин и женщин в двух группах: в обеих преобладали мужчины (71 и 65%, $p=0{,}267$). Также мы не нашли достоверных различий между группами в основных клинических характеристиках, а именно в возрасте обследуемых, частоте синкопальных состояний, документированных эпизодах ЖТ, возрасте манифестации заболевания (табл. 1). Вместе с тем установлена достоверная корреляция между наличием мутаций в гене SCN5A с эпизодами реанимации после

Таблица 1

Клиническая, электрокардиографическая и электрофизиологическая характеристики пациентов с сидромом Бругада с мутациями в ответственных генах и без них

Показатели	Генотип+	Генотип–	*p*
Число пробандов, *n*	14	32	–
Мужчин, *n* (%)	10 (71)	21 (65)	0,267
Возраст, лет	31 ± 15	48 ± 11	0,044
Возраст 1-й синкопальной атаки, лет	32 ± 18	35 ± 14	0,680
Семейный анамнез ВСС, *n* (%)	9 (64)	6 (18)	0,002
Синкопе, *n* (%)	12 (86)	26 (81)	0,320
Документированные ЖТ, *n* (%)	11 (79)	23 (72)	0,136
Клиническая смерть в анамнезе, *n* (%)	6 (43)	6 (19)	0,007
Элевация сегмента *ST*, мм	4,2 ± 1,9	2,3 ± 1,6	0,004
Нормальная ЭКГ или III тип, *n* (%)	0 (0)	8 (25)	0,017
ЭКГ-паттерн I типа, *n* (%)	10 (71)	9 (28)	< 0,001
ЭКГ-паттерн II типа, *n* (%)	4 (28)	15 (46)	0,024
P–Q-интервал, II отведение, мс	238 ± 41	176 ± 27	0,003
P–Q-интервал, V2, мс	208 ± 38	159 ± 27	0,004
Продолжительность *QRS*, II отведение, мс	118 ± 24	102 ± 16	0,062
Продолжительность *QRS*, V2, мс	134 ± 13	109 ± 14	0,005
Q–Tc-интервал, II отведение, мс	438 ± 51	427 ± 45	0,020
ЭФИ, *n* (%)	8 (57)	26 (81)	–
A–H-интервал, мс	168,0 ± 28,9	92,0 ± 19,8	< 0,001
H–V-интервал, мс	85,8 ± 17,0	57,5 ± 11,0	< 0,001
КВВФСУ, мс	1464,65 ± 520,00	670,0 ± 187,6	< 0,001
индукция ЖТ, *n* (%)	8 (100)	19 (73)	0,020
Документированные НЖТ/ФП, *n* (%)	0/4 (29)	7/5 (38)	0,006
ИКД , *n* (%)	14 (100)	25 (78)	0,184
предсердные аритмии	7 (50)	6 (24)	0,006
желудочковые аритмические события	9 (64)	14 (56)	0,760
желудочковые аритмические события после назначения хинидина	1 -(7)	5 (21)	0,037

Примечание. КВВФСУ – корригированное время восстановления функции синусного узла; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

клинической смерти ($p = 0{,}007$) и семейным анамнезом ВСС до 45 лет ($p = 0{,}002$).

Проанализированы типы нарушений ритма и проводимости среди двух групп пациентов. У 6 (43%) из 14 симптоматических больных с подтвержденными мутациями в гене SCN5A по данным холтеровского мониторирования ЭКГ периодически регистрировались синоатриальный блок с паузами синусового ритма до 3–4 с и брадикардия менее 40 уд/мин, а также увеличение продолжительности *P*-волны на ЭКГ в отведениях II и V2. Из 6 пациентов с дисфункцией СПУ у 4 были зарегистрированы пароксизмы ФП. Из 32 генотип-отрицательных больных дисфункция СПУ по данным холтеровского мониторирования ЭКГ выявлена у 7 (22%), чаще в виде синусовой брадикардии менее 45 уд/мин, по поводу чего 2 пациентам ранее был имплантирован ЭКС, а в последующем выявлен Бругада-паттерн I типа. У 12 (38%) генотип-отрицательных больных наблюдались предсердные аритмии, из них у 7 (22%) регистрировалась пароксизмальная НЖТ, у 5 (15%) – ФП.

При сравнительной оценке результатов ЭКГ в покое у генотип-положительных пациентов было выявлено значимое увеличение продолжительности интервала *P–Q* во II отведении (238 ± 41 мс, $p = 0{,}003$) и отведении V2 (208 ± 38 мс, $p = 0{,}004$) по сравнению с генотип-отрицательными больными (176 ± 27 и 159 ± 27 мс соответственно), а также увеличение продолжительности *QRS* в отведении V2 (134 ± 13 и 109 ± 14 мс соответственно, $p = 0{,}005$).

Проанализированы электрокардиографические проявления синдрома Бругада. У 19 (41%) пациентов мы наблюдали спонтанный Бругада-паттерн I типа (сводчатый), который характеризуется значительной элевацией сегмента *ST*, амплитудой *J*-волны более 2 мм на пике в сочетании с негативной направленностью *T*-волны. Спонтанный Бругада-паттерн I типа выявлен у 9 (28%) генотип-отрицательных больных и у 10 (71%) генотип-положительных пациентов. Среди 19 пациентов из обеих групп со спонтанным Бругада-паттерном I типа у 15 (79%) отмечена семейная история ВСС, а у 12 (63%) – личная. У 19 (41%) больных выявлен Бругада-паттерн II типа (седловидный), который также характеризуется высоким началом элевации *ST* с постепенным убыванием, застывающим на уровне более 1 мм выше изолинии, в сопровождении положительной или двухфазной *T*-волны. У 8 (25%) пациентов отмечен латентный Бругада-паттерн III типа, чередующийся с нормальной ЭКГ в правых прекордиальных отведениях. Для верной оценки *J*-волны необходимо правильное расположение электродов на грудной поверхности. В некоторых случаях для более успешного выявления измененного сегмента *ST* и лучшей интерпретации имеющихся изменений применялось смещение правых грудных электродов выше (рис. 1).

Выявлена достоверная SCN5A-связанная корреляция с такими ЭКГ-характеристиками, как спонтанный Бругада-паттерн I типа ($p < 0{,}001$), элевация сегмента *ST* более 2 мм ($p = 0{,}004$) и удлиненный интервал *P–Q* ($p = 0{,}003$) (рис. 2, *а*). Разницы в продолжительности интервала *Q–Tc* обнаружено не было (см. табл. 1).

Бругада-паттерн I типа обладает наибольшей диагностической значимостью, поэтому у 19 (41%) пациентов с Бругада-паттерном II типа и у 8 (25%) больных с интермиттирующим Бругада-паттерном III типа проводились фармакологические нагрузочные пробы. Проба считалась положительной в случае преобразования ЭКГ-изменений в I тип или достижения *J*-волной абсолютной амплитуды более 2 мм в отведениях V1 и/или V2. У 4 (100%) генотип-положительных пациентов результаты были положительными. Из 23 генотип-отрицательных больных положительные результаты проб были получены у 16 (69%) человек. У 19 пациентов с Бругада-паттерном I типа провоцирующие пробы не проводились, так как они не имели дополнительного диагностического значения.

После введения новокаинамида продолжительность *P–Q*-интервала сильнее увеличилась у пациентов с мутациями, чем у больных без мутаций (222 ± 37 мс против $174{,}35 \pm 33{,}00$ мс, $p < 0{,}001$). Наблюдалось отчетливое увеличение продолжительности *QRS*-комплекса у пациентов с мутациями (148 ± 31 мс) по сравнению с больными без мутаций (118 ± 21 мс, $p < 0{,}001$) после введения новокаинамида; соответственно, и разность продолжительности *QRS* также была достоверно больше у генотип-положительных пациентов (38 ± 17 мс) против генотип-отрицательных (16 ± 11 мс, $p < 0{,}002$) (рис. 2, *б*; табл. 2). Не отмечено разницы в степени увеличения продолжительности интервала *Q–Tc* и изменений амплитуды *J*-волны ($p = 0{,}3$).

Эндокардиальное ЭФИ было проведено у 34 (74%) пациентов, из них у 27 (79%) индуцирована ЖТ программируемой стимуляцией с нанесе-

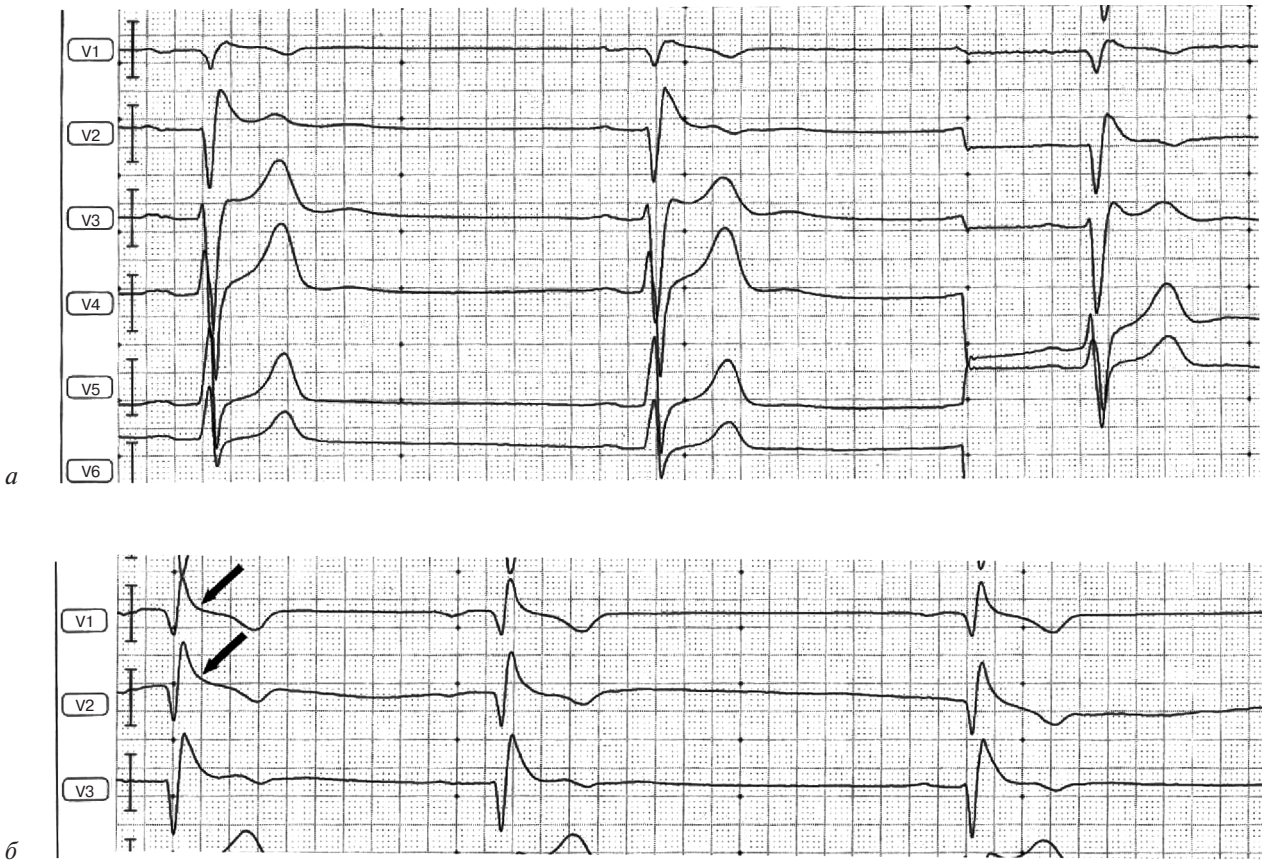

Рис. 1. Пациент Б., 22 года, генотип+, ЭКГ покоя – 50 мм/с, 10 мм/В:

а – частота сердечных сокращений 45 уд/мин, Бругада-паттерн в отведениях V1–V2; *б* – частота сердечных сокращений 45 уд/мин, высокие грудные отведения (на 2 ребра выше), усиление элевации сегмента *ST* в отведениях V1–V2 указано стрелками

нием двух экстрастимулов. У 12 (26%) больных, переживших клиническую смерть с успешными реанимационными мероприятиями, ЭФИ не проводилось. У 8 SCN5A-позитивных пациентов в 100% случаев индуцирована ЖТ. Среди SCN5A-негативных больных частота индукции ЖТ программируемой стимуляцией также была высока (19 из 26, 73%).

Результаты ЭФИ подтвердили имеющиеся нарушения проводимости, выявленные на ЭКГ. Определена достоверная корреляция между наличием мутаций в гене SCN5A и продолжительностью интервалов *A–H* и *H–V*, которые в группе генотип-положительных пациентов составили 168,0 ± 28,9 и 85,8 ± 17,0 мс соответственно, достоверно ($p < 0{,}001$) различаясь с группой генотип-отрицательных больных, у которых эти параметры составили 92,0 ± 19,8 и 57,5 ± 11,0 мс соответственно, так же как и корригированное время восстановления функции синусного узла (КВВФСУ), $p < 0{,}001$ (рис. 2, *в*).

Согласно последним рекомендациям, 14 генотип-положительным и 25 (78%) генотип-отрицательным пациентам имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) (85%). В период наблюдения после имплантации генотип-положительные больные в целом (как с дисфункцией СПУ, так и без нее) показали более высокую частоту ФП, чем генотип-отрицательные (50 и 24% соответственно, $p = 0{,}006$). В сроки наблюдения 6,9 ± 3,6 года 23 (59%) пациента имели мотивированные срабатывания ИКД по поводу желудочковых аритмий, достоверных различий между генотип-положительными и генотип-отрицательными больными выявлено не было ($p = 0{,}760$). В течение 36,0 ± 12,5 мес после назначения хинидина частота мотивированных шоков составила 15%, при этом частота желудочковых событий снизилась на 45% в группе генотип-отрицательных пациентов и на 85% в группе генотип-положительных при нулевой летальности. Динамическое наблюдение рекомендовано 7 (15%) асимптоматическим больным с интермиттирующим Бругада-паттерном III типа без отягощенного личного/семейного анамнеза ЖТ/ФЖ/ВСС, у которых во время ЭФИ желудочковые нарушения ритма не индуцированы.

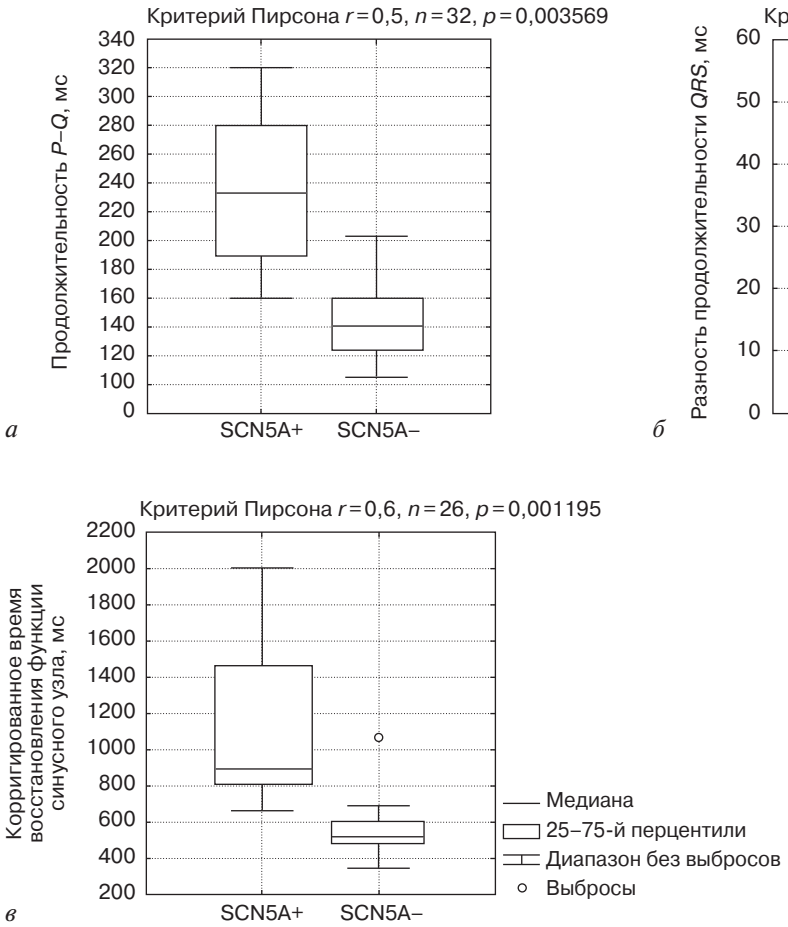

Рис. 2. Показатели пациентов с мутациями в гене SCN5A (SCN5A+) по сравнению с показателями больных, у которых мутаций не выявлено (SCN5A–):

а – достоверное увеличение продолжительности интервала *P–Q*; *б* – достоверное увеличение разности продолжительности *QRS*-комплекса после введения блокаторов натриевых каналов; *в* – пролонгация корригированного времени восстановления функции синусного узла при проведении электрофизиологического исследования

Таблица 2

Изменение электрокардиографических параметров до и после введения блокаторов натриевых каналов среди пациентов с Бругада-паттерном II и III типов

ЭКГ-параметры	Генотип+	Генотип–	*p*
ЭКГ исходно			
ЧСС	59 ± 16	68 ± 12	
интервал *P–Q*, мс	195 ± 43	158 ± 27	< 0,005
продолжительность *QRS*, мс	110,00 ± 24,49	98,73 ± 17,00	0,009
интервал *Q–Tc*, мс	408,34 ± 30,35	423,13 ± 42,77	0,275
амлитуда *J*-волны, мм	2,3 ± 1,6	1,8 ± 1,0	< 0,001
ЭКГ после ААП 1-го класса			
ЧСС	71 ± 17	72 ± 13	
интервал *P–Q*, мс	222,66 ± 37,00	174,35 ± 33,00	< 0,001
продолжительность *QRS*, мс	148,32 ± 31,00	118,23 ± 21,00	< 0,001
интервал *Q–Tc*, мс	426 ± 60	431 ± 40	
амлитуда *J*-волны, мм	4,2 ± 1,9	3,9 ± 1,2	
Разность ЭКГ-параметров на фоне ААП 1-го класса			
ΔЧСС	10 ± 7	4 ± 12	0,030
Δ*P–Q*, мс	26 ± 18	32 ± 21	0,027
Δ*QRS*, мс	38 ± 17	16 ± 11	< 0,002
Δ*Q–Tc*, мс	18 ± 19	8 ± 19	0,011
Δ амлитуды *J*-волны, мм	2,2 ± 1,4	2,1 ± 1,3	0,300

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений; ААП – антиаритмические препараты.

Обсуждение

В обеих группах преобладали мужчины, что согласуется с распределением больных по полу в других странах. Средний возраст манифестации синкопе составил 32 ± 18 лет у генотип-положительных пациентов и 35 ± 14 лет у генотип-отрицательных, минимальный возраст – 14 лет, максимальный – 57 лет.

При анализе связи Бругада-паттерна I типа с наличием дисфункции СПУ выявлено, что у 6 из 10 (60%) генотип-положительных пациентов и у 2 из 9 (22%) генотип-отрицательных больных со спонтанным Бругада-паттерном I типа по данным ЭФИ подтвержден СССУ. Сравнивая продолжительность КВВФСУ по данным ЭФИ у генотип-положительных и генотип-отрицательных пациентов, мы получили достоверное увеличение КВВФСУ в группе SCN5A-позитивных пробандов (1464,65 ± 520,00 мс против 670,0 ± 187,6 мс, $p < 0{,}001$). Наиболее частой находкой среди этих больных был синоатриальный блок с паузами ритма более 2,5 с. Ранее 2 генотип-отрицательным пациентам был диагностирован СССУ и имплантирован ЭКС, а в последующем зарегистрирован Бругада-паттерн I типа. В нашем исследовании показано, что среди больных со спонтанным Бругада-паттерном I типа наиболее часто дисфункция СПУ выявлялась у пробандов с подтвержденными мутациями в гене SCN5A.

В белке натриевого канала Nav1.5 реализация мутаций возможна по нескольким механизмам, что приводит к появлению целой серии аллельных заболеваний. Сегодня накоплено достаточное количество данных о мутациях в гене SCN5A, реализующихся по типу loss of function и способных привести к смешению, перекрытию фенотипов, что обусловливает одновременное появление у пациента фенотипических проявлений синдрома Бругада и нарушений проводимости и/или СССУ [23]. Известны мутации Y1495X, R878C и E161K, проявляющиеся прогрессирующим нарушением проводимости и типичными изменениями на ЭКГ в виде элевации сегмента *ST* в правых грудных отведениях [17, 24, 25]. Описана мутация R367H в гене SCN5A у пациента с синдромом Бругада и СССУ [26]. В 2003 г. D.W. Benson et al. сообщили о 5 детях с врожденным СССУ из трех неродственных семей, причем в каждой семье было выявлено по две гетерозиготные мутации в гене SCN5A [27]. Интересно, что две из шести идентифицированных мутаций ранее были ассоциированы с другими заболеваниями: делеция delF1617 – с синдромом удлиненного интервала *Q–T*, а мутация G1408R – с синдромом Бругада и прогрессирующим нарушением проводимости [28]. Мутация G1408R вызвала широкий клинический спектр заболеваний в пределах одной большой французской семьи, состоящей из 45 родственников. Из 13 родственников, у которых она была выявлена, 4 имели типичный Бругада-паттерн в правых прекордиальных отведениях, у 7 было отмечено только изолированное нарушение проводимости в отсутствие фенотипических проявлений синдрома Бругада, у 3 тест с флекаинидом был отрицательный [28].

Чем же может объясняться частое развитие СССУ у больных с генетически подтвержденным синдромом Бругада? В клетках синусного узла натриевые каналы, кодируемые геном SCN5A, немногочисленны или отсутствуют, поэтому появление дисфункции СПУ обусловлено понижением функции потенциалзависимых натриевых каналов, находящихся в клетках синоатриального проведения [29]. Снижение функции натриевых каналов вследствие мутаций в гене SCN5A по типу loss of function ведет к уменьшению влияний быстрых входящих натриевых токов, что снижает скорость фазы быстрой деполяризации потенциала действия и замедляет распространение импульса [17]. Было предложено два различных механизма, лежащих в основе дисфункции СПУ, ассоциированного с мутациями в гене SCN5A: 1) замедление проводимости между СПУ и предсердием в связи с повышением порога стимуляции миокарда предсердий; 2) собственно повреждение СПУ. И хотя преимущественно активация медленных кальциевых каналов становится причиной возникновения потенциала действия клеток СПУ и АВ-узла, натриевые каналы также играют значительную роль в развитии процессов деполяризации и реполяризации в неоднородной ткани СПУ [29]. Экспериментальные исследования на гетерозиготных мышах с нокаутированным геном SCN5A показали, что дисфункция СПУ, развитие которой связывают со снижением натриевых токов, влечет за собой редукцию автоматизма, замедление проводимости или блокирование потенциалов действия от СПУ до прилежащего к нему миокарда предсердия [30].

Дисфункция СПУ может быть доминантным фенотипом у таких пациентов, что объясняет длительное доброкачественное клиническое те-

чение [27]. Кардиостимуляция (минимальная частота навязанных сокращений 60 имп/мин) может защитить таких больных от выраженной брадикардии, которая способна вызывать и/или усугублять увеличение элевации сегмента *ST* и способствовать эпизодам ЖТ/ФЖ [31]. Согласно текущим рекомендациям, ИКД должен быть имплантирован у симптоматических пациентов с диагностированным на ЭКГ Бругада-паттерном I типа [1]. В нашем исследовании оба синкопальных пациента с дисфункцией СПУ и позднее выявленным на ЭКГ Бругада-паттерном I типа получили возможность имплантации ИКД вместо ЭКС.

В исследовании получены данные, что пациенты с Бругада-паттерном I типа помимо увеличения продолжительности *P*-волны показывают также различные дефекты проводимости на ЭКГ покоя (удлинение *P–Q* и *QRS*). Однако достоверное увеличение интервалов *P–Q* во II отведении ($p = 0{,}003$) и *QRS* в отведении V2 ($p = 0{,}005$), а также большее увеличение продолжительности *QRS* (ΔQRS 38 ± 17 мс против 16 ± 11 мс, $p < 0{,}002$) после введения ААП 1-го класса выявлены среди больных, у которых были верифицированы мутации в гене SCN5A. Электрофизиологический эффект провоцирующих проб объясняется усугублением генетически детерминированного поражения натриевых каналов при введении ААП, подавляющих быстрый деполяризующий натриевый ток I_{Na}, направленный внутрь клетки. У генотип-положительных пациентов также отмечены выраженные нарушения проводимости по данным ЭФИ (*A–H*-интервал $168{,}0 \pm 28{,}9$ мс и *H–V*-интервал $85{,}8 \pm 17{,}0$ мс, $p < 0{,}001$).

Исследования показывают, что больные, несущие мутации в гене SCN5A, часто имеют увеличение продолжительности *P*-волны и *P–R*-интервала (200 мс и более), что отражает наличие задержки *H–V*-проводимости (55 мс и более) [32]. Эти данные позволяют предположить, что снижение натриевых деполяризующих токов влияет на внутрипредсердную скорость проведения и является возможным механизмом увеличения продолжительности *P*-волны и *P–R*-интервала у пациентов с синдромом Бругада. Высказывались предположения, что у части больных постепенная деградация волокон проводящей системы может происходить вследствие нарушения интеграции мутантного белка Nav1.5 в сложный белково-сигнальный комплекс, состоящий из анкирина-G, N-кадгерина, минорных β-субъединиц и коннексинов, функцией которых является обеспечение межклеточных щелевых контактов, которые позволяют электрическому импульсу распространяться практически без задержек [33].

C. Antzelevitch et al. полагают, что синдром Бругада, начинаясь как первичная электрическая болезнь анатомически здорового сердца, с течением времени приобретает определенные структурные изменения, подобно гибернирующему миокарду, когда внутриклеточная дегенерация приводит к снижению синтеза белка в клетках и фиброзному замещению миокарда [3]. Исследования нокаутированных гетерозиготных мышей с мутацией гена SCN5A показали достоверное увеличение частоты фиброзных изменений миокарда [30]. Нарушение взаимодействия белка натриевого канала и молекул клеточной адгезии может вести к прогрессирующей со временем дезорганизации клеточных контактов и нарушению путей распространения импульса, что, вероятно, является одним из возможных объяснений тому, что клиническая манифестация синдрома Бругада чаще приходится не на молодой, а на средний возраст больных [21].

На сегодняшний момент представляется очевидным, что дефекты проводимости, детерминированные мутациями в гене SCN5A, и SCN5A-связанный синдром Бругада обусловлены одним и тем же эффектом мутаций loss of function и провести четкие различия между этими двумя фенотипами не всегда возможно. Некоторые авторы предполагают, что самый распространенный фенотип мутаций SCN5A – это не синдром Бругада, а нарастающие дефекты проводимости [24].

Дисфункции СПУ часто сопутствуют различные предсердные аритмии [4]. В нашем исследовании было установлено, что среди пациентов с дисфункцией СПУ наблюдается склонность к ФП, которая была выявлена у 4 (67%) генотип-положительных больных с дисфункцией СПУ и у 3 (43%) генотип-отрицательных. В исследовании PROSPER показано, что пролонгация *P*-волны и увеличение продолжительности интервала *P–R* указывают на риск развития ФП [34].

По данным разных исследований, прогностическая значимость положительного ЭФИ колеблется от 37 до 50%, поэтому роль ЭФИ в оценке риска развития ЖТ/ФЖ у больных с синдромом Бругада окончательно не определена [35, 36]. В проспективном исследовании

PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE) было показано, что только индукции ЖТ/ФЖ программируемой электрической стимуляцией в определении пациентов высокого риска ВСС недостаточно и среди пациентов с синдромом Бругада, у которых ЖТ/ФЖ была индуцирована, необходимо также оценивать наличие спонтанного Бругада-паттерна I типа, историю синкопе, эффективный рефрактерный период желудочков менее 200 мс и фрагментацию *QRS* для идентификации кандидатов на имплантацию ИКД [37].

В нашем исследовании спонтанный Бругада-паттерн I типа значительно чаще регистрировался у симптоматических больных, имеющих в анамнезе указания на ЖТ/ВСС. Установлена достоверная корреляция между спонтанным Бругада-паттерном I типа и семейным анамнезом ВСС ($p < 0{,}003$), а также личной историей ВСС ($p < 0{,}006$) в группе пациентов с мутациями в SCN5A. Выявлено также наличие корреляции между мутациями в SCN5A и высоким риском ВСС со следующими электрокардиографическими признаками ранней реполяризации желудочков: элевация сегмента *ST* более 3,2 мм ($p < 0{,}004$) и амлитуда *J*-волны более 2,1 мм ($p < 0{,}001$). Хорошо выраженная поздняя положительная волна *J* в нижних отведениях (II, III, aVF), так же как и фрагментация *QRS*, может являться основным фактором риска развития ФЖ [38].

В ряде случаев изучение нарушений реполяризации проводится в высоких правых грудных отведениях, зарегистрированных на один или два межреберных промежутка выше стандартных. Показано, что выявление патогномоничных изменений ЭКГ в этих позициях имеет такую же диагностическую значимость, как и при стандартном расположении электродов [39].

Имплантация ИКД является терапией выбора для пациентов с синдромом Бругада, направленной на первичную или вторичную профилактику ВСС [1]. В нашем исследовании имплантировано 39 (85%) ИКД при нулевой отдаленной летальности. Необходимо отметить, что у больных с тяжелыми аритмическими проявлениями, частыми срабатываниями ИКД и одновременно непереносимостью медикаментозной терапии возможно проведение эпикардиальной аблации в области выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ) [1]. Результаты последних исследований наглядно демонстрируют, что после проведения эпикардиальной аблации ни у одного из пациентов не было фенотипических проявлений синдрома Бругада, а также не индуцировалась ЖТ/ФЖ [40–42].

Резюмируя результаты собственных наблюдений и данные зарубежных работ, мы предлагаем модифицированный алгоритм ведения пациентов с синдромом Бругада (рис. 3). Симптоматическим пациентам с Бругада-паттерном I типа и клинической смертью в анамнезе рекомендуется имплантация ИКД без необходимости проведения ЭФИ (I класс рекомендаций). Пациентам с обмороками, у которых ЖТ/ФЖ документирована или подтверждена данными ЭФИ, также рекомендуется постановка ИКД (I и IIa классы рекомендаций). Для определения показаний к имплантации ИКД у асимптоматичных больных со спонтанным или индуцированным Бругада-паттерном I типа без документированных эпизодов ЖТ/ФЖ предлагается использовать результаты эндокардиального ЭФИ наряду с результатами ДНК-диагностики, так как выявление мутаций в гене SCN5A является достаточно чувствительным предиктором риска ВСС. Проведение ДНК-диагностики рекомендуется всем симптомным пациентам с личным анамнезом ВСС и асимптомным больным со спонтанным или индуцированным Бругада-паттерном I типа в случае положительного семейного анамнеза ВСС. Поиск мутаций в гене SCN5A рекомендован при наличии дисфункции СПУ или большего увеличения продолжительности *QRS* (ΔQRS более 30 мс) на фоне введения блокаторов натриевых каналов. Если данные ДНК недоступны, следует опираться на результаты ЭФИ в сочетании с оценкой пола, возраста, семейного анамнеза ВСС и признаков ранней реполяризации желудочков (амплитуда волны *J* более 2,1 мм, элевация сегмента *ST* более 3,2 мм в правых прекордиальных отведениях). В случае обнаружения у пациента с синдромом Бругада генетической мутации проведение скрининга, направленного на выявление этой мутации, рекомендовано всем близким родственникам, даже при отсутствии у них характерных для этого заболевания изменений ЭКГ. Проведение ДНК-диагностики лицам, имеющим на базальной ЭКГ Бругада-паттерны II и III типов, при отсутствии у них синкопе и отягощенного по ВСС семейного анамнеза не рекомендуется. Динамическое наблюдение рекомендовано пациентам при отсутствии у них личного/семейного анамнеза ЖТ/ВСС и отрицательных результатов ЭФИ. В неясных случаях возможна имплантация кардиомонитора Reveal. Повторя-

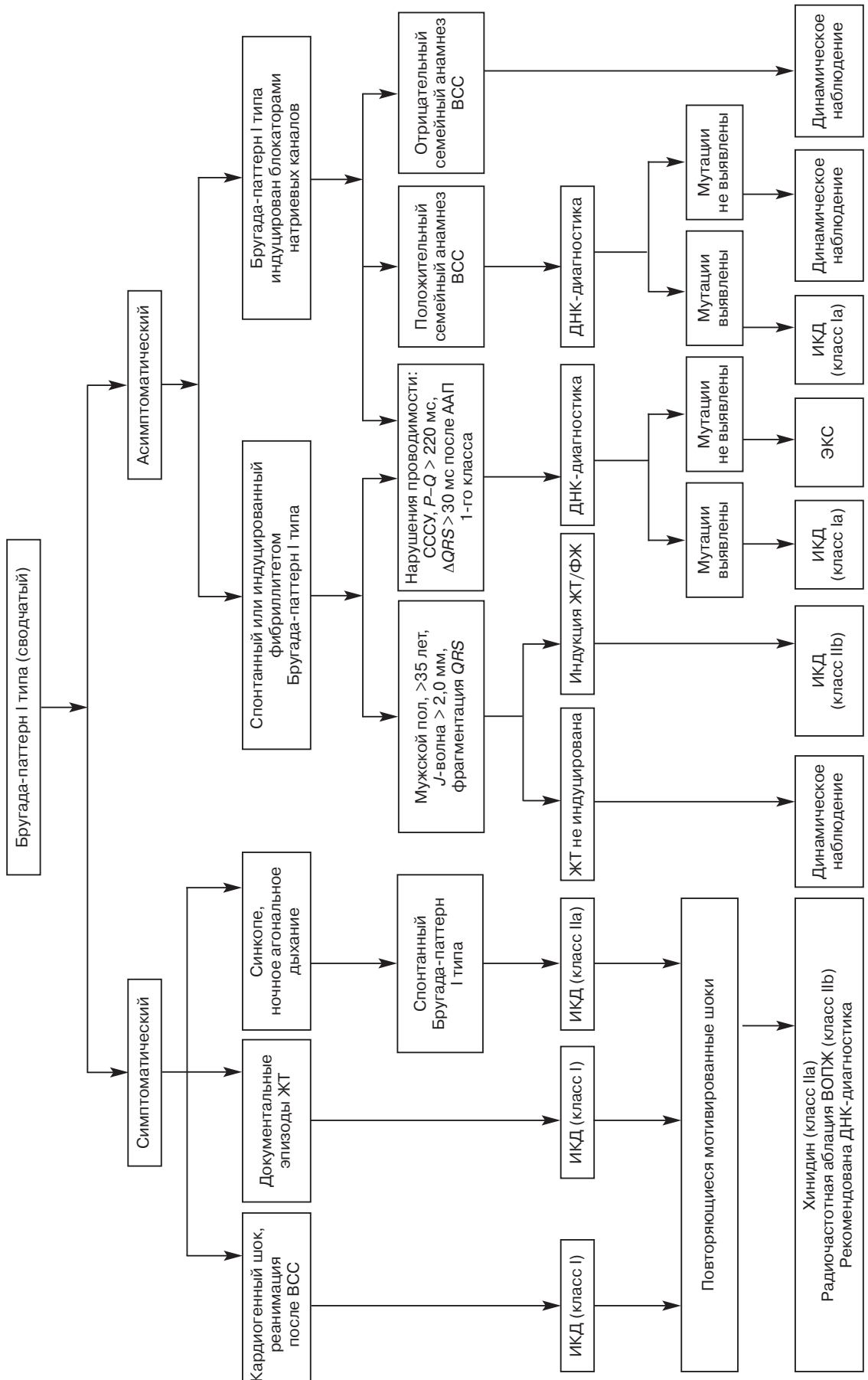

Рис. 3. Модифицированный алгоритм тактики ведения пациентов с синдромом Бругада

ющиеся мотивированные шоки являются показанием для назначения хинидина (IIа класс рекомендаций), способствующего восстановлению продолжительности потенциала действия и реполяризации в миокарде правого желудочка и рекомендованного Европейским обществом кардиологов (ESC) [1]. Принимая во внимание результаты аблации ВОПЖ у пациентов с синдромом Бругада, мы решили включить в алгоритм проведение аблации как один из этапов лечения.

Заключение

Мы не выявили гендерных и демографических особенностей и принципиальных клинических различий в течении заболевания между генотип-положительными и генотип-отрицательными пациентами. Однако носители мутаций достоверно выделялись по личному ($p \leqslant 0{,}007$) и семейному ($p \leqslant 0{,}002$) анамнезу ВСС. На то, что больной с синдромом Бругада несет мутацию в гене SCN5A, могут указывать некоторые электрокардиографичекие особенности, такие как увеличение интервалов проводимости на ЭКГ покоя (*P–Q* и *QRS*). У таких пациентов чаще наблюдается увеличение интервалов *A–H* и *H–V* по данным ЭФИ. Эти результаты совпадают с наблюдаемой реализацией мутаций натриевых каналов по типу loss of function. Больным со спонтанным или индуцированным Бругада-паттерном I типа, имеющим нарушения проводимости, особенно дисфункцию СПУ, рекомендуется поиск мутаций в генах натриевых каналов, детерминирующих синдром Бругада, в первую очередь в гене SCN5A. В случае регистрации Бругада-паттерна I типа у пациента с СССУ, который имеет повторяющиеся аритмогенные обмороки в период наблюдения после имплантации ЭКС, ему должна быть предложена смена ЭКС на ИКД.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

1. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. 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 (ESC). *Eur. Heart J.* 2015; 36 (41): 2793–867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
2. Wei D., Tao L., Huang M. Genetic variations involved in sudden cardiac death and their associations and interactions. *Heart Fail Rev.* 2016; 21 (4): 401–14. DOI: 10.1007/s10741-016-9563-6
3. Antzelevitch C., Brugada P., Brugada J., Brugada R. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr. Probl. Cardiol.* 2005; 30 (1): 9–54. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2004.04.005
4. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M., Pappone C., Della Bella P., Giordano U. et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002; 105 (11): 1342–7. DOI: 10.1161/hc1102.105288
5. Curcio A., Mazzanti A., Bloise R., Monteforte N., Indolfi C., Priori S.G., Napolitano C. Clinical presentation and outcome of Brugada syndrome diagnosed with the new 2013 criteria. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2016; 27 (8): 937–43. DOI: 10.1111/jce.12997
6. Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Проничева И.В., Заклязьминская Е.В., Поляков А.В. Клиническая вариабельность и подходы к лечению жизнеугрожающих желудочковых аритмий, обусловленных мутациями в гене SCN5A. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2007; 5: 3–11. [Bockeria L.A., Revishvili A.Sh., Pronicheva I.V., Zaklyazminskaya E.V., Polyakov A.V. Clinical variability and approaches to the treatment of life-threatening ventricular arrhythmias caused by SCN5A gene mutations. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2007; 5: 3–11 (in Russ.).]
7. Заклязьминская Е.В., Шестак А.Г., Ревишвили А.Ш., Проничева И.В., Подоляк Д.Г., Нечаенко М.А. и др. Клинико-генетический полиморфизм синдрома Бругада, обусловленного мутациями в гене SCN5A в российской группе больных. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013; 2: 49–53. [Zaklyaz'minskaia E.V., Shestak A.G., Revishvili A.Sh., Pronicheva I.V., Podoliak D.G., Nechaenko M.A. et al. Clinic and genetic polymorphism of Brugada syndrome in Russian patients, caused by mutation in SCN5A gene. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2013; 2: 49–53 (in Russ.).]
8. Gottschalk B.H., Garcia-Niebla J., Anselm D.D., Jaidka A., De Luna A.B., Baranchuk A. New methodologies for measuring Brugada ECG patterns cannot differentiate the ECG pattern of Brugada syndrome from Brugada phenocopy. *J. Electrocardiol.* 2016; 49 (2): 187–91. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2015.12.011
9. Madeira M., Caetano F., Providência R., Almeida I., Trigo J., Nascimento J. et al. Fever-induced type 1 Brugada pattern. *Rev. Port. Cardiol.* 2015; 34 (4): 287.e1–7. DOI: 10.1016/j.repc.2014.10.002
10. Di Diego J.M., Cordeiro J.M., Goodrow R.J., Fish J.M., Zygmunt A.C., Pérez G.J. et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation*. 2002; 106 (15): 2004–11.
11. Kusano K.F., Taniyama M., Nakamura K., Miura D., Banba K., Nagase S. et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome. Relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (12): 1169–75. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.060
12. Campuzano O., Fernández-Falgueras A., Iglesias A., Brugada R. Brugada syndrome and PKP2: evidences and uncertainties. *Int. J. Cardiol.* 2016; 214: 403–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.194
13. Crotti L., Kellen C.A., Tester D.J., Castelletti S., Giudicessi J.R., Torchio M. et al. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1-12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (15): 1410–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.037
14. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Киртбая Л.Н. Синдром Бругада: клеточные механизмы и подходы к лечению. *Анналы аритмологии*. 2010; 7 (3): 16–30. [Bockeria L.A., Bockeria O.L., Kirtbaya L.N. Brugada syndrome: cellular mechanisms and approaches to treatment. *Annaly Aritmologii*. 2010; 7 (3): 16–30 (in Russ.).]
15. Fowler S.J., Priori S.G. Clinical spectrum of patients with a Brugada ECG. *Curr. Opin. Cardiol.* 2009; 24 (1): 74–81.
16. Makiyama T., Akao M., Tsuji K., Doi T., Ohno S., Takenaka K. et al. High risk for bradyarrhythmic complications in patients with Brugada syndrome caused by SCN5A gene mutations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46 (11): 2100–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.043

17. Smits J.P., Koopmann T.T., Wilders R., Veldkamp M.W., Opthof T., Bhuiyan Z.A. et al. A mutation in the human cardiac sodium channel (E161K) contributes to sick sinus syndrome, conduction disease and Brugada syndrome in two families. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2005; 38 (6): 969–81. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2005.02.024
18. Nakazato Y., Suzuki T., Yasuda M., Daida H. Manifestation of Brugada syndrome after pacemaker implantation in a patient with sick sinus syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15 (11): 1328–30. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2004.04092.x
19. Shimizu N., Iwamoto M., Nakano Y., Sumita S., Ishikawa T., Hokosaki T. et al. Long-term electrocardiographic follow-up from childhood of an adult patient with Brugada syndrome associated with sick sinus syndrome. *Circ. J.* 2009; 73 (3): 575–9.
20. Mizumaki K., Fujiki A., Nishida K., Sakabe M., Tsuneda T., Sugao M. et al. Bradycardia-dependent ECG changes in Brugada syndrome. *Circ. J.* 2006; 70 (7): 896–901.
21. Mizusawa Y., Wilde A.M. Brugada syndrome. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012; 5 (3): 606–16. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.964577
22. Probst V., Veltmann C., Eckardt L., Meregalli P.G., Gaita F., Tan H.L. et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada syndrome registry. *Circulation*. 2010; 121 (5): 635–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887026
23. Hothi S.S., Ara F., Timperley J. p.Y1449C SCN5A mutation associated with overlap disorder comprising conduction disease, Brugada syndrome, and atrial flutter. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015; 26 (1): 93–7. DOI: 10.1111/jce.12470
24. Zhi-Ping T., Li X., Yao D., Jin-Lan C., Wei-Zhi Z., Jian W. et al. Whole-exome sequencing identifies Y1495X of SCN5A to be associated with familial conduction disease and sudden death. *Sci. Rep.* 2014; 10 (4): 5616. DOI: 10.1038/srep05616
25. Zhang Y., Wang T., Ma A., Zhou X., Gui J., Wan H., Shi R. Correlations between clinical and physiological consequences of the novel mutation R878C in a highly conserved pore residue in the cardiac Na^+ channel. *Acta Physiol. (Oxf.)* 2008; 194 (4): 311–23. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2008.01883.x
26. Takehara N., Makita N., Kawabe J., Sato N., Kawamura Y., Kitabatake A., Kikuchi K. A cardiac sodium channel mutation identified in Brugada syndrome associated with atrial standstill. *J. Intern. Med.* 2004; 255 (1): 137–42.
27. Benson D.W., Wang D.W., Dyment M., Knilans T.K., Fish F.A., Strieper M.J. et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (7): 1019–28. DOI: 10.1172/JCI18062
28. Kyndt F., Probst V., Potet F., Demolombe S., Chevallier J.C., Baro I. et al. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation*. 2001; 104 (25): 3081–6.
29. Kodama I., Nikmaram M.R., Boyett M.R., Suzuki R., Honjo H., Owen J.M. Regional differences in the role of the Ca^{2+} and Na^+ currents in pacemaker activity in the sinoatrial node. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 (6): 2793–806.
30. Stein M., van Veen A.A., Carpentier F., Escande D., van Rijen H.V.M., Hauer R.N.W. et al. Heterozygous SCN5A knockout mice demonstrate excessive fibrosis at old age, resulting in impaired conduction. *Circulation*. 2004; 110 (Suppl. III): 152–8.
31. Mizumaki K., Fujiki A., Tsuneda T., Sakabe M., Nishida K., Sugao M., Inoue H. Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15 (6): 667–73. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2004.03601.x
32. Yamada T., Watanabe I., Okumura Y., Takagi Y., Okubo K., Hashimoto K. et al. Atrial electrophysiological abnormality in patients with Brugada syndrome assessed by P-wave signal-averaged ECG and programmed atrial stimulation. *Circ. J.* 2006; 70 (12): 1574–9.
33. Remme C.A. Cardiac sodium channelopathy associated with SCN5A mutations: electrophysiological, molecular and genetic aspects. *J. Physiol.* 2013; 591 (Pt. 17): 4099–116. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.256461
34. Macfarlane P.W., Murray H., Sattar N., Stott D.J., Ford I., Buckley B. et al. The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. *Europace*. 2011; 13 (5): 634–9. DOI: 10.1093/europace/eur016
35. Delise P., Allocca G., Marras E., Giustetto C., Gaita F., Sciarra L. et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (2): 169–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq381
36. Gasparini M., Priori S.G., Mantica M., Coltorti F., Napolitano C., Galimberti P. et al. Programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: how reproducible are the results? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13 (9): 880–7.
37. Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C., Della Bella P., Ottonelli A.G., Sassone B. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE) registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (1): 37–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.064
38. Antzelevitch C., Yan G.X., Ackerman M.J., Borggrefe M., Corrado D., Guo J. et al. J-wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace*. 2017; 19 (4): 665–94. DOI: 10.1093/europace/euw235
39. Kumar S., Kalman J.M. Brugada syndrome diagnosed from the ECG leads in the high intercostal spaces: searching for answers from a higher source? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2016; 27 (8): 944–6. DOI: 10.1111/jce.13016
40. Brugada J., Pappone C., Berruezo A., Vicedomini G., Manguso F., Ciconte G. et al. Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015; 8 (6): 1373–81. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003220
41. Nademanee K., Veerakul G., Chandanamattha P., Chaothawee L., Ariyachaipanich A., Jirasirirojanakorn K. et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*. 2011; 123 (12): 1270–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972612
42. Zhang P., Tung R., Zhang Z., Sheng X., Liu Q., Jiang R. Characterization of the epicardial substrate for catheter ablation of Brugada syndrome. 2016; 13 (11): 2151–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.07.025

Поступила 03.04.2017
Принята к печати 19.04.2017