

СИНДРОМ БРУГАДА – КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ЛЕЧЕНИЕ

Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревшвили, И. В. Проничева

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Внезапная сердечная смерть (ВСС) чаще всего является следствием желудочковых тахикардий [2]. Причины возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖА) достаточно разнообразны. Зачастую развитие ВСС не удается удовлетворительно объяснить существующим ишемическим или воспалительным поражением миокарда. В настоящее время, когда развитие современной аритмологии сопряжено с активным развитием молекулярно-генетических методов исследования, появилось понимание генетических аспектов патогенеза аритмий. ВСС может быть следствием генетически детерминированных заболеваний, в основе которых

лежат изменения (мутации) в генах, кодирующих ионные каналы, их модификаторы и модуляторы, структурные и саркомерные белки миокарда, клинически проявляющиеся нарушениями ритма сердца.

Наиболее активно изучаемыми в последнее время являются аритмии, связанные с мутациями в генах, отвечающих за функционирование ионных каналов (калиевого или натриевого), экспрессирующихся в миокарде. Данные генетически детерминированные аритмии относят к группе каналопатий и, учитывая наличие наследственно обусловленного нарушения образования и/или распространения электрического импульса, их также называют бо-

лезнями электрогенеза, или первичными электрическими болезнями сердца. Наследственная неогомогенность реполяризации лежит в основе ЖА, сопровождающих многие сердечные каналопатии.

Из этой группы каналопатий наиболее высокий риск развития жизнеугрожающих аритмий и ВСС имеет синдром Бругада — моногенное полилокусное заболевание, обусловленное мутациями в гене *SCN5A*, кодирующем α -субъединицу натриевого канала [8, 27]. К развитию клинического фенотипа синдрома Бругада приводят мутации в гене *SCN5A*, реализующиеся по типу «loss of function» [21].

Первое сообщение о синдроме Бругада появилось в 1992 г. [11], когда братья Р. и Ж. Brugada описали случаи внезапной смерти молодых мужчин в странах Юго-Восточной Азии вследствие фибрилляции желудочков в отсутствие структурных аномалий в миокарде, сочетающейся с подъемом сегмента ST в правых грудных отведениях и блокадой правой ножки пучка Гиса.

В настоящее время показано, что это заболевание встречается практически во всех странах, включая Россию. Частота синдрома Бругада в Европе и Америке составляет около 1:10 000 населения [7, 8]. Наибольшее распространение синдром имеет в странах Юго-Восточной Азии. Существуют данные, согласно которым это заболевание является причиной около 20% случаев внезапной кардиогенной смерти людей, у которых не выявляются структурные нарушения в миокарде [6].

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании механизмов заболевания с момента его первого описания, естественное течение синдрома остается не полностью охарактеризованным, и выявление пациентов, несущих мутацию, все еще представляет определенные трудности. В значительной степени это объясняется клиническим полиморфизмом, гетерогенностью группы, недостаточным числом наблюдений, а также возможностью бессимптомного течения заболевания. Затрудняет диагностирование также отсутствие структурных и анатомических изменений миокарда, свойственное синдрому Бругада.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ СИНДРОМА БРУГАДА

Патогенетическим звеном аритмий при синдроме Бругада является асинхронизм процессов реполяризации в миокарде желудочков, вызывающий электрическую нестабильность миокарда, а основной молекулярной мишенью — входящий натриевый ток.

В основе возникновения электрических явлений в сердце лежит трансмембранный ионный транспорт. Баланс между входящими и исходящими ионными токами поддерживается многими ка-

налами, но лишь небольшая часть из них открыта в одно и то же время. Трансмембранные белки, которые образуют каналы, имеют различные конфигурации в зависимости от потенциала клеточной мембраны, обуславливая избирательную проницаемость ионных потоков (селективность) в разные фазы потенциала действия. Даже небольшие изменения в скорости активации и инактивации ограниченного числа белковых субъединиц трансмембранных ионселективных каналов, кодируемых разными генами, могут нарушить нормальное течение процесса. Таким образом, генетически детерминированное изменение функционирования ионных каналов ответственно за клинические проявления ЖА, относящихся к группе каналопатий.

Фенотипические проявления синдрома Бругада развиваются в результате снижения суммарного натриевого тока I_{Na} через ионный канал [8]. Эффект «loss of function» может развиваться путем ускоренной инактивации канала, по механизму гаплонедостаточности [20, 30]. Согласно одной из гипотез, ключевым звеном в генезе аритмий при синдроме Бругада является выраженная дисперсия характеристик параметров рефрактерности в миокарде желудочков. В литературе рассматривается несколько возможных механизмов. Основная физиологическая роль входящих натриевых токов — быстрое проведение электрического импульса. Натриевые каналы быстро инактивируются, за это время они иницируют фазу плато (2-я фаза потенциала действия) и поддерживают ее несколько миллисекунд, в течение которых срабатывают K^+ -каналы [27, 31]. Белки, формирующие ток I_{to}^* , экспрессируются преимущественно в наружных слоях миокарда желудочков (эпикард), одновременно включаются и противодействуют реполяризации (в норме образуя «западение» на кривой потенциала действия) [18]. Таким образом, раннее плато представляет результат противоположных деполяризующих и реполяризующих влияний со стороны Na^+ -токов и I_{to} . Снижение плотности Na^+ -каналов по отношению к значительной плотности I_{to} может вести к преждевременной реполяризации и слишком короткому потенциалу действия в эпикарде, тогда как в эндокарде деполяризация внутренних слоев мембраны протекает нормально. Так развивается электрическая гетерогенность миокарда желудочков, то есть субэндокардиальные отделы имеют большую длительность потенциала действия по сравнению с субэпикардиальными отделами. Таким образом, в толще сократительного миокарда желудочков создается электрический градиент, и деполяризованный эндокард может стать источником повторного возбуждения преждевременно реполяризованного эпикарда,

*Преходящий компонент исходящего калиевого тока.

следствием чего является возможность формирования полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ).

При всей убедительности, снижение I_{Na} как причина трансмуральной неомогенности реполяризации не объясняет полностью всего многообразия нарушений сердечного ритма, развивающихся вследствие мутаций в гене *SCN5A*. Мутации, вызывающие такой физиологический эффект, описаны не только при синдроме Бругада и идиопатической желудочковой тахикардии, но и при заболеваниях, сопровождающихся структурными изменениями миокарда [17]. У части больных со снижением функции натриевых каналов наблюдается постепенная деградация волокон проводящей системы, что приводит к нарушению проведения импульса [10, 25]. В ряде случаев клиническая картина заболевания представлена прогрессирующим нарушением АВ-проводимости — болезнью Леви—Ленегра, имеющей аутосомно-доминантный тип наследования [25]. Установлено сцепление болезни Леви—Ленегра с локусом 19q13. В гене *SCN5A* описаны мутации, фенотипически ассоциированные с дисфункцией синусного узла и фибрилляцией предсердий [20]. Недавно были описаны мутации в гене *SCN5A*, локус 3p22-23, являющиеся причиной одной из форм кардиомиопатий — пятой формы аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка (ARVD5) [17]. Тем самым ген *SCN5A* пополнил собой список уже открытых генов (*hRYR2*, *Pk*, *2157del2TG*, *TGFβ3*, *DSP*), ответственных за развитие нескольких форм аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ, или согласно международной номенклатуре — ARVD) [30].

В общей сложности в гене *SCN5A* описана целая серия аллельных мутаций. Представляется интересным, что электрофизиологический эффект мутаций в гене *SCN5A*, приводящих к развитию синдрома Бругада, противоположен эффекту мутаций в том же гене, но реализующихся по другому принципу — «gain of function», и связанных с развитием удлиненного интервала QT 3-го типа (*LQT3*) [21, 26]. Таким образом, синдром Бругада является аллельным заболеванием по отношению к *LQT3*. Очевидно, что асинхронизм реполяризации любой природы повышает аритмогенную готовность миокарда.

Синдром Бругада передается по аутосомно-доминантному типу наследования с низкой пенетрантностью (то есть аномальный ген унаследует 50% потомства, и мужчины и женщины одинаково наследуют дефектный ген, но не у всех разовьется болезнь). Несмотря на равную генетическую передачу болезни, клинический фенотип в 8–10 раз чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Причины таких связанных с полом различий долго оставались неизвестными, пока не было показано, что у мужчин наличествует более выраженный ток I_{to} , лежа-

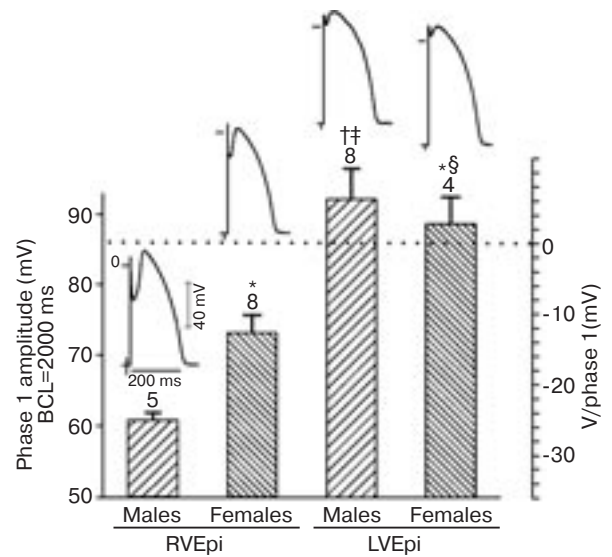


Рис. 1. Амплитуда фазы 1 и напряжение в конце фазы 1 (V/phase 1) эпикардального потенциала действия, зарегистрированные от тканевых пластин с правого желудочка (RVEpi) и с левого желудочка (LVEpi) собак разных полов (BCL=2000 мс) [15].

Вставки отображают потенциалы действия от соответствующих тканей.

* $p < 0,01$ vs male RVEpi; † $p < 0,001$ vs males RVEpi; ‡ $p < 0,01$ vs female RVEpi; § $p < 0,05$ vs female RVEpi.

щий в основе их предрасположенности к развитию клинического фенотипа синдрома Бругада [15]. Особенности половых различий входящих и исходящих токов изучали на примере потенциалов действия, полученных от срезов эпикарда и изолированных эпикардальных миоцитов на собаках разного пола, установив различия в кривых потенциала действия (рис. 1). Амплитуда фазы 1 правожелудочкового эпикардального потенциала действия составила $64,8 \pm 2,0\%$ от амплитуды фазы 2 у мужских особей по сравнению с $73,8 \pm 4,4\%$ у женских особей ($p < 0,05$) при длине цикла 2000 мс.

КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ВАРИАбельНОСТЬ СИНДРОМА БРУГАДА

Фенотипическая вариабельность синдрома, злокачественное течение, высокий риск ВСС требуют четких критериев и методов диагностики для успешной идентификации пациентов с синдромом Бругада.

Клиническая картина характеризуется частым возникновением синкопе на фоне приступов ЖТ и ВСС, преимущественно во сне, отсутствием признаков органического и/или анатомического поражения клапанного аппарата сердца и миокарда при аутопсии. Помимо классического фенотипа, включающего в себя типичные клинико-электрокардиографические проявления, выделяют скрытое течение, характеризующееся типичными изменениями на ЭКГ у асимптоматичных пациентов, которые либо имеются постоянно, либо индуцируются во время проведения фармакологических проб [6].

Непосредственной причиной ВСС и синкопе у больных с синдромом Бругада является быстрая полиморфная ЖТ, трансформирующаяся в фибрилляцию желудочков (ФЖ), которая чаще возникает в покое или во время сна. Полиморфная ЖТ чаще всего начинается с феномена «каскада» (SLS-или SL-последовательность). Данная нерегулярность ритма может провоцироваться внезапным усилением парасимпатической стимуляции при входе в воду, в фазе «быстрого сна», занимающего всю вторую половину ночи, и многими другими факторами. Преимущественный возраст клинической манифестации – 35–40 лет. Риск развития ВСС наиболее высок у лиц мужского пола, особенно в возрасте 30–40 лет, в момент дебюта аритмии. Интересно отметить, что подобные половые различия приводили к тому, что в районах Юго-Восточной Азии мужчины на время ночного сна переодевались в женскую одежду, чтобы отпугнуть «злых духов», отбирающих во время сна их жизни.

Семейные случаи ВСС считают фактором риска развития ВСС. Однако в отличие от синдрома удлиненного интервала QT нет данных, которые бы подтверждали прогностическое значение отягощенного семейного анамнеза. В связи с этим предположение о том, что отсутствие отягощенного семейного анамнеза указывает на низкий риск ВСС, может быть ошибочным.

Каковы же надлежащие диагностические критерии для того чтобы идентифицировать синдром Бругада? Для ответа на этот вопрос была учреждена специальная группа Arrhythmia Working Group of the European Society of Cardiology (2000), которая отнесла к ЭКГ-проявлениям синдрома Бругада отклонения в процессах реполяризации и деполяризации, не связанные с ишемическим повреждением или очевидным электролитным дисбалансом, в отсутствие опознаваемых структурных сердечных аномалий, и приводящие к элевации сегмента ST в правых прекардиальных отведениях [29].

В настоящее время типичными электрокардиографическими критериями синдрома Бругада считаются элевация сегмента ST в правых грудных отведениях (V_1 – V_3), часто завершающаяся отрицательным зубцом T, сопровождающаяся или не сопровождающаяся блокадой правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), периодическое удлинение интервала PR и пароксизмы полиморфной ЖТ [6, 7, 29].

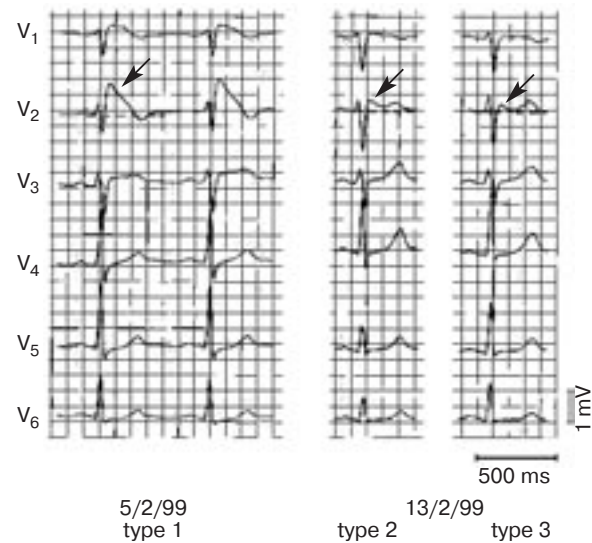


Рис. 2. ЭКГ больного с синдромом Бругада, пережившего клиническую смерть с успешными реанимационными мероприятиями, у которого отмечены все три типа ЭКГ-изменений.

Отмечаются динамические изменения ЭКГ в течение нескольких дней (стрелки показывают J-волну).

Описаны три возможных типа ЭКГ-изменений, характеризующих синдром Бругада (рис. 2) [29]. Тип 1, описанный в 1992 г., характеризуется значительной элевацией сегмента ST, принимающей «сводчатую» конфигурацию (coved) с амплитудой J-волны или элевацией сегмента ST более 2 мм или 0,2 мВ на пике, в сочетании с негативной направленностью T-волны, с небольшим изоэлектрическим разделением. Тип 2 также имеет высокое начало элевации ST, но в этом случае амплитуда J-волны дает начало постепенному убыванию элевации сегмента ST, застывающему на уровне более 1 мм выше изолинии, в сопровождении положительной или двухфазной T-волны, что в результате приводит к «седловидной» конфигурации (saddleback). Тип 3 характеризует элевация сегмента ST менее 1 мм, которая может быть обеих конфигураций, но чаще отмечают «седловидную» (см. таблицу). Как показано на рис. 3, изменения сегмента ST носят динамичный характер, и у одного пациента могут последовательно наблюдаться все типы ЭКГ, характерные для синдрома Бругада. Для верной интерпретации J-волны необходимо правильное расположение электродов на грудной поверхности. Даже небольшие смещения грудных электродов могут привести к неверным результатам. Отклоне-

Типы изменений сегмента ST в отведениях V_1 , V_2 и V_3 (1 мм=0,1 мВ)

Параметры	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Амплитуда волны J	≥2 мм	≥2 мм	≥2 мм
T-зубец	Отрицательный	Положительный или двухфазный	Положительный
Конфигурация ST	coved	saddleback	saddleback
Конечная часть ST	Постоянно отрицательный	Элевация ≥1 мм	Элевация <1 мм

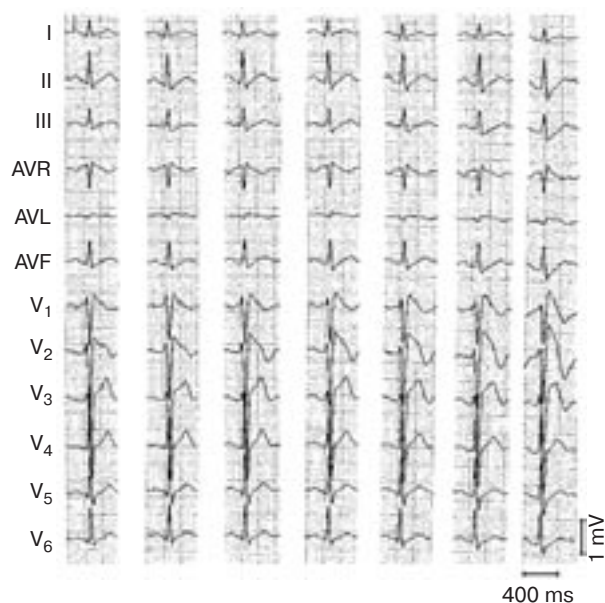


Рис. 3. ЭКГ 35-летнего больного, успешно реанимированного. Слева направо: контрольная ЭКГ и ЭКГ на 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й минуте введения аймалина. ЭКГ типа «saddle back» (тип 2) на левых ЭКГ преобразуется в «coved» (тип 1) на последней ЭКГ справа.

ния сегмента *ST* в отведениях V_4 – V_6 должны интерпретироваться с осторожностью, так как изменения в этих отведениях не свойственны электрофизиологическим эффектам при синдроме Бругада. Характерные изменения в правых прекардиальных отведениях отражают более значимое укорочение длительности фазы реполяризации в субэпикардальных отделах правого желудочка по сравнению с левым, что объясняется меньшей представленностью тока I_{to} в последнем. Также не следует рассматривать морфологические изменения на ЭКГ для диагностирования синдрома Бругада сразу после проведения дефибрилляции и в течение нескольких часов после клинической смерти [29].

Из других параметров ЭКГ обращает на себя внимание заметное укорочение интервала *QT*, которое связывают с особенностями электрофизиологии кардиомиоцитов – значительным укорочением 2-й фазы трансмембранного потенциала действия в клетках эпикарда [3], но может также наблюдаться и удлинение интервала *QT*. В первых описаниях, представленных Р. Brugada и J. Brugada, 3 из 6 мужчин имели удлинение интервала QT_c более 440 мс [11]. Описана группа пациентов с блокадой правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и элевацией сегмента *ST*, у которых средние значения QT_c были немного увеличены [19]. Выявлены семьи с лекарственно индуцированной элевацией сегмента *ST* и удлинением *QT*-интервала [24]. Таким образом, ни одно из значений интервала *QT*, превышающее нормативные показатели в ту или иную сторону, нельзя отнести к четким диагностическим критериям.

Признаки нарушений внутрижелудочковой проводимости, очевидно, не носят истинный характер. Высокое начало элевации сегмента *ST* может маскироваться под БПНПГ, но отсутствие уширенного зубца *S* в отведениях V_5 , V_6 указывает на сомнительность истинного наличия БПНПГ.

PR-интервал часто увеличен (более или равен 200 мс) и, по-видимому, отражает присутствие задержки *HV*-проводимости (более или равной 55 мс). Нормальные значения интервала *HV* у взрослых колеблются в пределах от 35 до 55 мс. Однако сведения о продолжительности интервала *PR* весьма противоречивы. Недавно были представлены описания увеличения *HV*-проводимости до 110 мс [23]. В другом исследовании сообщалось о средних значениях интервала *HV*, равных 49 ± 12 мс, у 35 пациентов с синдромом Бругада, из которых только 6 имели интервал более 60 мс [16].

Необходимо принимать во внимание, что ЭКГ-признаки не являются постоянными, зачастую синдром имеет скрытое течение, и для его выявления необходимо проводить нагрузочные пробы (например, с прокаинамидом) и/или электрофизиологическое исследование.

При пробе с дозированной физической нагрузкой и лекарственной пробе с симпатомиметиками ЭКГ-проявления синдрома Бругада уменьшаются, в то время как при проведении нагрузочных фармакологических проб с антиаритмиками I класса – увеличиваются. Официальный протокол провоцирующей фармакологической пробы у больных с синдромом Бругада включает внутривенное введение трех препаратов: гилуритмала (аймалина) в дозе 1 мг/кг в течение 5 минут (см. рис. 3), новокаинамида (прокаинамида) в дозе 10 мг/кг в течение 10 минут или флекаинида в дозе 2 мг/кг, максимально до 150 мг за 10 мин. Фармакопробы усиливают существующую элевацию или вызывают ее в случае отсутствия при скрытом течении заболевания. В случае наличия 1-го типа изменений на ЭКГ провоцирующие пробы не имеют дополнительного диагностического значения. Для пациентов со 2-м и 3-м типом рекомендуется проведение фармакопроб для уточнения диагноза. В этих случаях проба считается положительной в случае достижения *J*-волны абсолютной амплитуды более 2 мм в отведениях V_1 и/или V_2 и/или V_3 , с БПНПГ или без нее. Преобразование 2-го или 3-го типа ЭКГ-изменений в 1-й тип считают положительным (см. рис. 3) [29]. Увеличение амплитуды *J*-волны больше 2 мм без развития «сводчатой» конфигурации также считают положительной пробой. Преобразование 3-го типа ЭКГ во 2-й тип считают сомнительной пробой. Учитывая опасность индукции во время нагрузочных проб жизнеугрожающих аритмий вплоть до ФЖ, их рекомендуется проводить в условиях готов-

ности к оказанию экстренной медицинской помощи или реанимационных мероприятий. Допустимость приравнивания чувствительности и специфичности фармакотестов к генетическому сканированию, которое считается золотым стандартом в диагностике синдрома Бругада, оспаривается [12]. Однако существует общее мнение относительно меньшей чувствительности и эффективности флекаинида и прокаинамида в выявлении синдрома Бругада по сравнению с аймалином. Воспроизводимость теста с прокаинамидом точно не установлена, и сравнительно недавнее исследование предполагает, что она может быть меньше 100%, в то время как воспроизводимость тестов с аймалином и флекаинидом расценивается как высокая [9, 22].

Электрофизиологический эффект провоцирующих проб объясняется усугублением генетически детерминированного поражения натриевых каналов при введении антиаритмических препаратов, подавляющих быстрый деполяризирующий натриевый ток I_{Na} , направленный внутрь клетки. Предполагается, что чем менее выражено снижение натриевого тока, особенно у бессимптомных пациентов, которое требует большего введения блокаторов натриевых каналов для положительной пробы, тем меньше у пациента готовность к развитию жизнеугрожающих аритмий [29].

Помимо блокады натриевых каналов, антиаритмические препараты I класса также замедляют процесс их восстановления и, как следствие, удлиняют эффективный рефрактерный период (ЭРП) в различной степени: препараты подкласса IA (новокаинамид, аймалин, хинидин) умеренно удлиняют ЭРП, препараты подкласса IB (мексилетин) воздействуют в минимальной степени, препараты подкласса IC (флекаинид) значительно замедляют скорость проведения, почти не изменяя продолжительность ЭРП. Подобные электрофизиологические воздействия и проаритмогенный эффект, оказываемые препаратами I класса, делают сомнительным их участие в лечении заболевания, вызванного снижением суммарного натриевого тока I_{Na} , однако имеется сообщение об эффективности применения хинидина у больных с синдромом Бругада [9]. Любопытно отметить, что поражение натриевых каналов, наблюдаемое при синдроме удлиненного интервала QT 3-го типа, обусловленное мутациями в том же гене *SCN5A*, имеет противоположный характер, и назначение препаратов I класса, таких как флекаинид или мексилетин, оказывает положительный лечебный эффект [21].

У пациентов с неясными обмороками и предполагаемым синдромом Бругада, у которых не удается зафиксировать ЖТ с помощью неинвазивных методов исследования, проводится электрофизиологическое исследование (ЭФИ) с целью воспро-

изведения тахикардии. Есть мнение, что проведение ЭФИ может быть полезным в стратификации риска и в некоторых случаях для установления диагноза [2, 4, 11]. Данный метод позволяет при использовании различных видов стимуляции индуцировать и купировать тахикардию. Предложен протокол, использующий стимуляцию двух областей – в области верхушки правого желудочка и выводного тракта правого желудочка, с длиной цикла 600, 430 и 330 мс, с нанесением одного, двух или трех экстрасимулов, с прогрессивным уменьшением интервала сцепления до минимальных значений (200 мс) [29]. Приблизительно у 50% пациентов ЖТ индуцируется из выводного тракта правого желудочка. Диагностическое значение ЭФИ окончательно не определено. Положительная прогностическая значимость колеблется от 50 до 37%, а отрицательная прогностическая значимость – от 46 до 97% [13, 14, 22]. Недавно установлено, что программируемая электростимуляция не позволяет достаточно точно идентифицировать больных с высоким риском развития ВСС, так как чувствительность и специфичность данного метода исследования имеют между собой обратную зависимость, связанную прежде всего с агрессивностью протокола исследования, а интерпретация неустойчивых пароксизмов ЖТ с высокой частотой, полиморфной ЖТ и ФЖ в большинстве случаев затруднительна, и прогностическая ценность этих событий не является значимой [1, 22].

Таким образом, роль электрофизиологического исследования в оценке риска развития ВСС у больных с синдромом Бругада окончательно не определена, и прогностическая значимость программируемой электрической стимуляции продолжает оспариваться.

При анализе особенностей суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру у больных с синдромом Бругада обращает на себя внимание увеличение циркадного индекса более 1,5, что характерно также для больных с катехоламинергической ЖТ [3]. Как правило, увеличение циркадного индекса отмечается у больных с повышением чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям. Интересно отметить, что возраст клинической манифестации (30–45 лет) совпадает с возрастной инволюцией симпатических нервных волокон в миокарде, начинающейся в этот период, а десимпатизация ведет к повышению чувствительности к катехоламинам, что у больных с синдромом Бругада может являться пусковым фактором жизнеугрожающих аритмий [3].

Дифференциальную диагностику синдрома Бругада необходимо проводить в первую очередь с синдромом ранней реполяризации, проявляющимся элевацией сегмента ST, которая похожа на 2-й или 3-й типы изменений ЭКГ при синдроме

Бругада. Основные отличия заключаются в том, что при синдроме ранней реполяризации подобные изменения затрагивают все грудные отведения и заканчиваются положительно направленной волной *T* [2]. Предполагается определенная близость этих синдромов, отличия между которыми могут заключаться в разной степени выраженности параметров рефрактерности в толще сократительного миокарда желудочков.

Наиболее схожие ЭКГ-изменения и клинические симптомы отмечаются при аритмогенной дисплазии миокарда правого желудочка (ARVD). При ARVD наблюдается фиброзно-жировое замещение миокарда правого желудочка, которое может быть как минимальным, выявляемым только при гистологическом исследовании, так и выраженным, с разной степенью вовлеченности в процесс межжелудочковой перегородки и миокарда левого желудочка. ARVD характеризуется ЖТ, развивающейся, как правило, по механизму риентри, с циркуляцией волны возбуждения вокруг анатомического препятствия — очага фиброзно-жирового замещения. В отличие от синдрома Бругада, характеризующегося развитием полиморфной ЖТ, желудочковая аритмия при ARVD носит монормфный, гемодинамически стабильный и в ряде случаев асимптоматичный характер [2]. При ARVD может отмечаться так называемая эпсилон-волна, сочетающаяся с негативно направленной волной *T* в отведениях V_1 и V_2 . Для ARVD не специфично наличие конфигурации комплекса *QRS* типа БПНПГ, а также удлинение *PR/HV*, выявляемое у 50% больных с синдромом Бругада [2, 17]. Также сочетание ЖТ и суправентрикулярных аритмий, выявляемое у одного больного, более характерно для синдрома Бругада, а не для ARVD.

Актуален вопрос разграничения или объединения синдрома внезапной необъяснимой смерти и синдрома Бругада вследствие идентичности фенотипических проявлений. Синдром внезапной необъяснимой ночной смерти (SUNDS — Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome), регистрирующийся преимущественно в регионах Юго-Восточной и Восточной Азии, характеризуется элевацией сегмента *ST* в отведениях V_1 – V_3 , неустойчиво связанной с БПНПГ на ЭКГ, и внезапной смертью из-за ФЖ. Смерть наступает преимущественно в ночные часы, при аутопсии не выявляют органических поражений сердца. Результаты генетических исследований показали, что речь идет об одном заболевании [28]. Коллектив авторов обследовал 10 семей с SUNDS с помощью молекулярно-генетических методов исследования на предмет выявления мутаций в гене *SCN5A*, ответственном за синдром Бругада, и мутации в гене *SCN5A* были идентифицированы в 3-х семьях (M030, M032, M033).

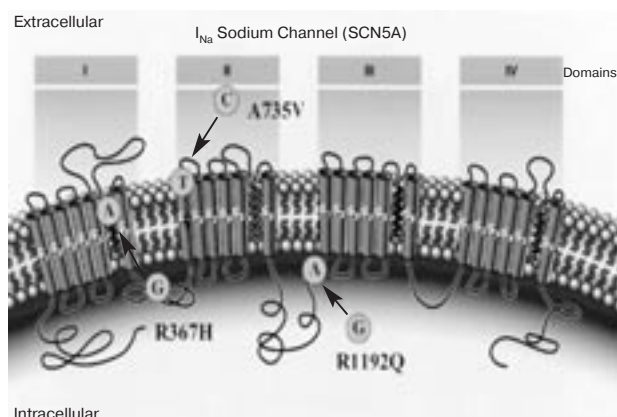


Рис. 4. Схема белка натриевого канала, кодируемого геном *SCN5A*, с указанием места локализации выявленных мутаций (A735V, R1192Q, R367H) [28].

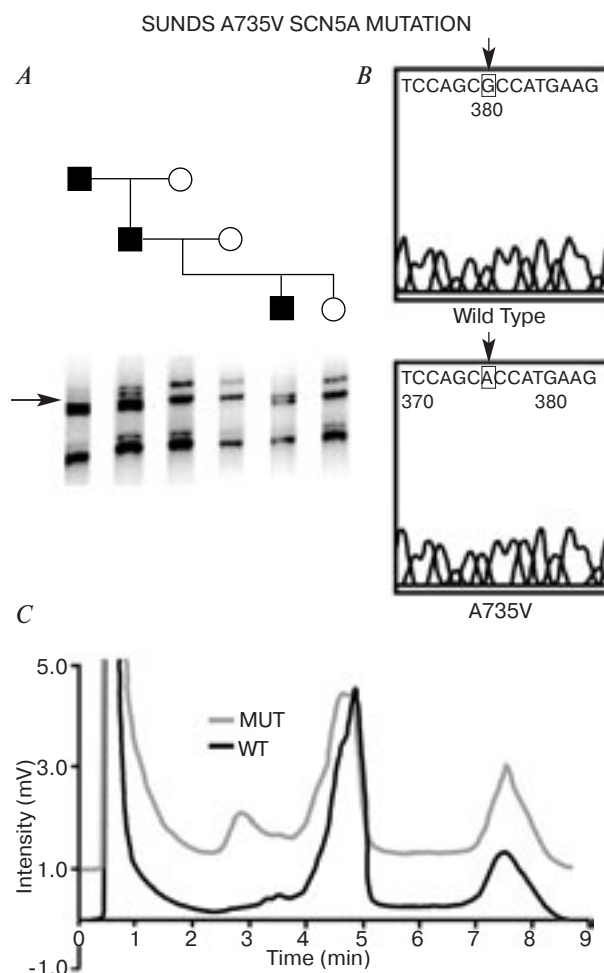


Рис. 5. Фрагмент геля с измененной электрофоретической подвижностью образцов 14 экзона гена *SCN5A* у пробанда семьи M032 (A). Фрагменты с аномальной SSCP-подвижностью указаны стрелками. Родословная указывает трех затронутых мужчин; B — прямое секвенирование фрагмента с измененной электрофоретической подвижностью. Показана измененная нуклеотидная последовательность 14 экзона гена *SCN5A* (место нуклеотидной замены указано стрелкой); C — DHPLC подтверждает аномальную хроматографическую подвижность у пробанда [28].

Мутации разнообразно затрагивают структуру белка натриевого канала: мутация R367H затрагивает мембраносвязанный домен I между субъединицами S5 и S6. Вторая мутация, A735V, затрагивает домен II, ближе к внеклеточному пространству между субъединицами S1 и S2. Третья мутация, R1192Q, расположена во внутриклеточной части белка, в части, соединяющей II и III домены белка (рис. 4). Каждая из мутаций приводит к изменению свойств белка и соответственно к изменению электрофизиологических свойств натриевого канала, в различной степени уменьшая натриевый ток I_{Na} в конце фазы 1 потенциала действия, аналогично описанным эффектам для синдрома Бругада. В качестве примера приводится семья M032 с анамнезом ВСС, у которой методами конформационного полиморфизма однонитовой ДНК (SSCP) (рис. 5, А) и жидкостной хроматографии (DHPLC) (рис. 5, С) была идентифицирована нуклеотидная замена в экзоне 14 гена *SCN5A* (C2204T) (рис. 5, В), приводящая к аминокислотной замене аланина на валин в положении 735 (мутация A735V) в белке натриевого канала [28]. Суммируя вышесказанное, можно заключить, что SUNDS и синдром Бругада являются фенотипически, генетически и функционально одним и тем же нарушением.

Ведение пациентов

Эффективного фармакологического лечения синдрома Бругада на сегодняшний день не существует. Единственным методом лечения, имеющимся в арсенале кардиолога и кардиохирурга, является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), который используется в качестве профилактики ВСС [6].

Учитывая недавно продемонстрированную низкую предсказательную точность электрофизиологического исследования, ИКД следует устанавливать больным, перенесшим клиническую смерть и/или синкопе, а также при наличии случаев ВСС у родственников молодого возраста. Симптоматическим пациентам с 1-м типом изменений на ЭКГ и клинической смертью в анамнезе рекомендуется имплантация ИКД без необходимости проведения ЭФИ (I класс рекомендаций). Подобный подход применим к пациентам с обмороками, судорогами, ночным агональным дыханием после исключения несердечных причин данных симптомов (IIa класс рекомендаций). Интервенционное лечение бессимптомного течения синдрома Бругада остается спорным. В таких случаях рекомендуют проведение ЭФИ у пациентов со спонтанным (IIa класс рекомендаций) или лекарственно-индуцированным 1-м типом ЭКГ-изменений при наличииотягощенного семейного анамнеза (IIb класс рекомендаций). Предложенные рекомендации

основываются на результатах небольших многоцентровых нерандомизированных исследований с коротким периодом наблюдения [5, 6].

Если пациенту планируется имплантация ИКД, то при проведении ЭФИ определяют антероградную точку Венкебаха, что позволяет спрогнозировать возможную частоту желудочкового ритма при сопутствующей наджелудочковой тахикардии, периодически встречающейся у больных с синдромом Бругада, и выбрать правильный алгоритм дискриминации, а в случае имплантации двухкамерной системы узнают, имеется ли ретроградная проводимость и какова она при типичном пароксизме ЖТ. Первая операция имплантации ИКД 5-го поколения в России по поводу полиморфной ЖТ и «бругадоподобных» изменений на ЭКГ была выполнена в 2004 г. в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН член-корр. РАМН А. Ш. Ревишвили. Пациентке с неоднократной клинической смертью и успешными реанимационными мероприятиями в анамнезе был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор GEM III DR («Medtronic»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Неминуций Н. М. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы. — М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2005.
2. Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Ардашев А. В., Кочович Д. З. Желудочковые аритмии. — М.: Медпрактика, 2002.
3. Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование. — М.: Медпрактика, 2003.
4. Ревишвили А. Ш., Пантелева Е. А., Проничева И. В. Роль электрофизиологического исследования в стратегии интервенционного лечения синдрома Бругада // Анналы аритмол. — 2005. — № 2 (Приложение). — С. 82.
5. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M. 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. — P. 659–670.
6. Antzelevitch C., Brugada P., Brugada J. et al. Brugada Syndrome. A decade of progress // Circ. Research. — 2002. — Vol. 91. — P. 1114.
7. Antzelevitch C., Brugada J., Brugada R. et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada Syndrome // Eur. Heart J. — 2002. — Vol. 23 (Issue 21).
8. Antzelevitch C. Molecular Genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2003. — Vol. 14. — P. 1259–1272.
9. Belhassen B. et al. Effects of electrophysiologic-guided therapy with classes IA antiarrhythmic drugs on the long term outcome of patient with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome // Ibid. — 1999. — Vol. 10. — P. 1301–1312.
10. Benson W., Wang D. W., Dymont M. et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A) // J. Clin. Investig. — 2003. — Vol. 112, № 102. — P. 1019–1028.
11. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, present ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 20. — P. 1391–1396.
12. Brugada R., Brugada J., Antzelevitch C. et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 510–515.

13. *Brugada J., Brugada R., Antzelevitch C.* et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in pre-cordial leads V1 to V3 // *Ibid.* – 2002. – Vol. 105. – P. 73–78.
14. *Brugada P., Geelen P., Brugada R.* et al. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 1004–1007.
15. *Di Diego J. M., Cordeiro J. M., Antzelevitch C.* et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2004–2011.
16. *Eckardt L., Kirchhof P., Loh P.* et al. Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: A novel association? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 680–685.
17. *Frank R., Al Daoud Zenner M., Tonet J.* et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia and sudden cardiac death // *Ann. Cardiol. Angiol.* – 2005. – Vol. 54, № 1. – P. 21–25.
18. *Marban E.* Cardiac channelopathies // *Nature.* – 2002. – Vol. 105, № 10. – P. 213–218.
19. *Nademanee K., Veerakul G., Nimmannit S.* et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 2595–2600.
20. *Olson T., Michels V., Ballew J.* et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. – P. 447–455.
21. *Priori S., Napolitano C.* LQT3 and Brugada syndrome. Are they similar or the same? First International Symposium on Long QT Syndrome. – <http://www.lqts-symposium.org>.
22. *Priori S. G., Napolitano C., Gasparini M.* et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 2509–2515.
23. *Priori S. G., Napolitano C., Giordano U.* et al. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 808–809.
24. *Priori S. G., Napolitano C., Schwartz P. J.* et al. The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome: The role of flecainide challenge // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 945–947.
25. *Schulze-Bahr E., Neu A., Friederich P.* et al. The cardiac pacemaker channel gene, HCN2, is not linked with congenital sinus node dysfunction and AV-conduction block // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol. 65 (Suppl. S). – P. 2787 (Abstr.).
26. *Splawski I., Shen J., Timothy K. W.* et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. *KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2* // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1178–1185.
27. *Splawski I., Shen J., Timothy K. W.* et al. Genomic structure of three long QT syndrome genes: *KVLQT1, HERG, and KCNE1* // *Genomics.* – 1998. – Vol. 51. – P. 86–97.
28. *Vatta1 M., Dumaine R., Shimizu W., Aihara N.* Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome // *Hum. Mol. Genetics.* – 2002. – Vol. 11, № 3. – P. 337–345.
29. *Wilde A., Antzelevitch C., Borggreffe M.* Proposed diagnostic criteria for the Brugada Syndrome // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2514–2519.
30. *Wlodarska E. K., Konka M., Kepski R.* et al. Familial form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Kardiol. Pol.* – 2004. – Vol. 60, № 1. – P. 1–14.
31. *Zaklyazminskaya E., Chuprova S., Kovalevskaya T., Polyakov A.* Molecular genetic analysis of long QT syndrome in 67 Russian families // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24 (Abstr. Suppl.). – P. 44.