

© О.Л. БОКЕРИЯ, А.В. СЕРГЕЕВ, 2015

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2015

УДК 616.124.7-008.311

DOI: 10.15275/annaritmol.2015.1.5

СИНДРОМ БРУГАДА

Тип статьи: лекция

О.Л. Бокерия, А.В. Сергеев

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия); Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., зам. заведующего отделением; Сергеев Алексей Викторович, канд. мед. наук, науч. сотр.; e-mail: sergeev_av@list.ru

Синдром Бругада характеризуется внезапной смертью, ассоциированной с одним из ЭКГ-проявлений, включающих неполную блокаду правой ножки пучка Гиса и подъем сегмента ST в передних грудных отведениях. По ЭКГ-критериям выделяют три типа синдрома Бругада. Синдром Бругада является генетически детерминированной патологией и передается по аутосомно-доминантному пути наследования примерно в 50% семейных случаев. Пациенты с синдромом Бругада подвержены высокому риску внезапной сердечной смерти. Единственным доказанным методом профилактики является имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Ключевые слова: синдром Бругада; патофизиология, лечение; имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД).

BRUGADA SYNDROME

O.L. Bockeria, A.V. Sergeev

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Bockeria Ol'ga Leonidovna, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Research Associate, Deputy Chief of Department; Sergeev Aleksey Viktorovich, MD, PhD, Research Associate; e-mail: sergeev_av@list.ru

Brugada syndrome is characterized by sudden death associated with one of several ECG patterns including incomplete right bundle-branch block and ST-segment elevation in the anterior precordial leads. According to the ECG patterns there are three types of Brugada syndrome. Brugada syndrome is genetically determined and has an autosomal dominant pattern of transmission in about 50% of familial cases. Nowadays implantation of cardioverter-defibrillator is the only proven method of sudden cardiac death prevention.

Key words: Brugada syndrome; pathophysiology, treatment; implantable cardioverter-defibrillator (ICD).

Введение

Синдром Бругада характеризуется внезапной смертью, ассоциированной с одним из ЭКГ-проявлений, включающих неполную блокаду правой ножки пучка Гиса и подъем сегмента ST в передних грудных отведениях. В соответствии с ЭКГ-изменениями выделяют три типа подъема сегмента ST при синдроме Бругада (рис. 1). При I типе отмечается выраженный подъем точки J, сводчатое изменение сегмента

ST и инверсия T-волны в отведениях V1 и V2. При II типе регистрируется седловидный подъем сегмента ST (более 1 мм). При III типе отмечается подъем сегмента ST менее 1 мм. В соответствии с согласительным документом I тип ЭКГ-изменений является показателем для выставления диагноза синдром Бругада [1, 2].

В первоначальном сообщении о синдроме Бругада приведены данные о том, что сердце было структурно нормальным, однако потом приведенные данные были оспорены. Выявле-

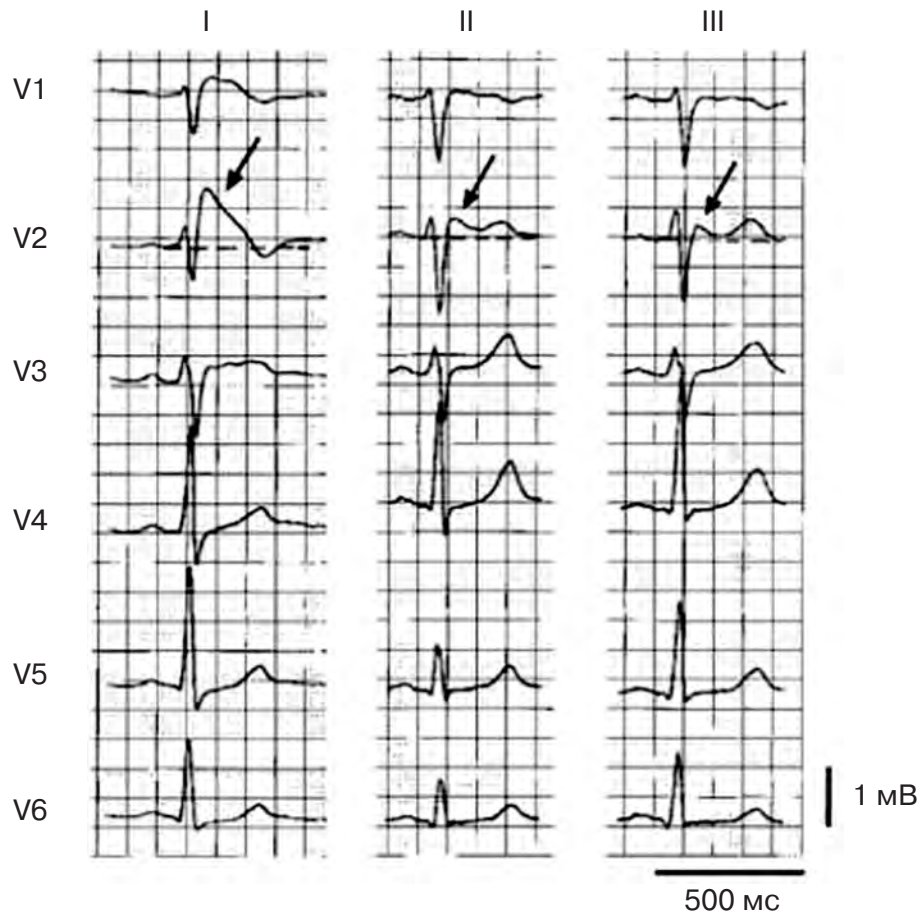


Рис. 1. Три типа электрокардиографических изменений при синдроме Бругада

ны незначительные структурные изменения в выводном отделе правого желудочка.

Синдром Бругада является генетически детерминированной патологией и передается по аутосомно-доминантному пути наследования примерно в 50% семейных случаев. Типичным пациентом с синдромом Бругада является молодой мужчина без сопутствующей патологии. При общем медицинском обследовании и исследовании сердечно-сосудистой системы патология не выявляется [3].

Пациенты с синдромом Бругада подвержены развитию желудочковых тахикардий, которые могут привести к развитию синкопе, остановке сердечной деятельности и внезапной сердечной смерти [4]. Могут также выявляться задержка интрагиссального проведения и фибрилляция предсердий.

Примерно у 5% пациентов, переживших внезапную сердечную смерть, не обнаруживаются какие-либо сердечные аномалии. Примерно у половины этих пациентов причиной является синдром Бругада [5].

Патофизиология

Синдром Бругада является примером каналопатии, то есть заболевания, обусловленного измененными трансмембранными ионными токами, которое реализуется в электрических особенностях миокарда, приводящих к аритмии. В 10–30% случаев выявляют мутации гена *SCN5A*, кодирующего натриевый канал *NaV1.5*. Данные мутации, которые приводят к потере функции, снижают натриевый ток, ответственный за 0-ю (деполяризация) и 1-ю (ранняя реполяризация) фазы потенциала действия.

Снижение натриевого тока по-разному проявляется в эндокардиальном и эпикардиальном слоях миокарда правого желудочка. Данные изменения лежат в основе ЭКГ- и клинических проявлений синдрома Бругада (рис. 2).

До сих пор остается предметом дискуссий точный механизм ЭКГ-изменений и аритмогенеза при синдроме Бругада. В основе теории нарушения реполяризации лежит тот факт, что у клеток эпикардиального слоя миокарда

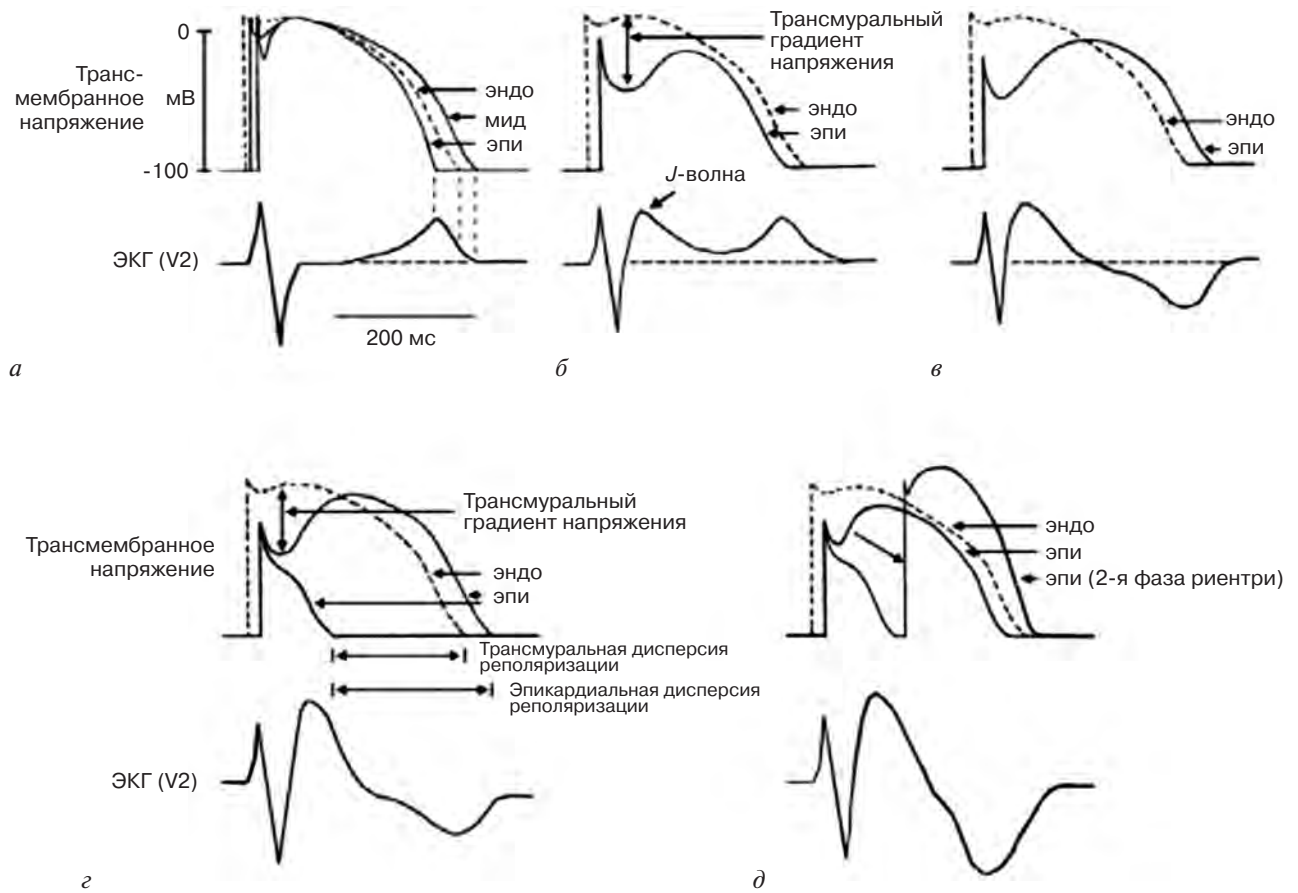


Рис. 2. Схематическое представление изменения потенциала действия в миокарде правого желудочка при манифестации ЭКГ-проявлений синдрома Бругада:

a – потенциал действия в норме; *б* – потенциал действия при седловидной деформации *ST-T*; *в* – потенциал действия при сводчатой деформации *ST-T*; *г* – потенциал действия при гетерогенной потере сводчатости; *д* – потенциал действия во 2-й фазе риентри;

эндо – эндокардиальный слой миокарда, эпи – эпикардиальный слой миокарда, мид – средний слой миокарда (так называемый мид-миокард)

правого желудочка имеется более выраженная зазубрина потенциала действия, чем в эндокардиальном слое. Это, вероятно, связано с большим вкладом сходящего тока I_{to} в потенциал действия в эпикардиальном слое [6].

Снижение тока I_{Na} усиливает данные различия, приводя к возникновению градиента вольтажных значений при реполяризации и появлению изменений на ЭКГ.

При относительно нормальном времени реполяризации волн *T* остаются направленными вверх, приводя к развитию седловидных изменений сегмента *ST* (II или III тип). При более выраженных изменениях реполяризации, приводящих к появлению градиента реполяризации, происходит инверсия волн *T* и появляются сводчатые изменения сегмента *ST*. Изменения реполяризации могут способствовать развитию аритмий по механизму риентри, названных риентри

2-й фазы. Клинически данные аритмии проявляются развитием желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков.

В основе альтернативной гипотезы о причинах нарушения процессов деполяризации/проведения лежит предположение, что типичные ЭКГ-изменения при синдроме Бругада можно объяснить медленным проведением импульсов и их задержкой в миокарде правого желудочка (в особенности в выводном отделе правого желудочка).

Этиология

Синдром Бругада ассоциирован с мутациями в гене *SCN5A*, причем описано около 300 подобных мутаций. В основе развития варианта синдрома Бругада лежат мутации в других генах, кодирующих альфа-1 и бета-2b субъединицы каль-

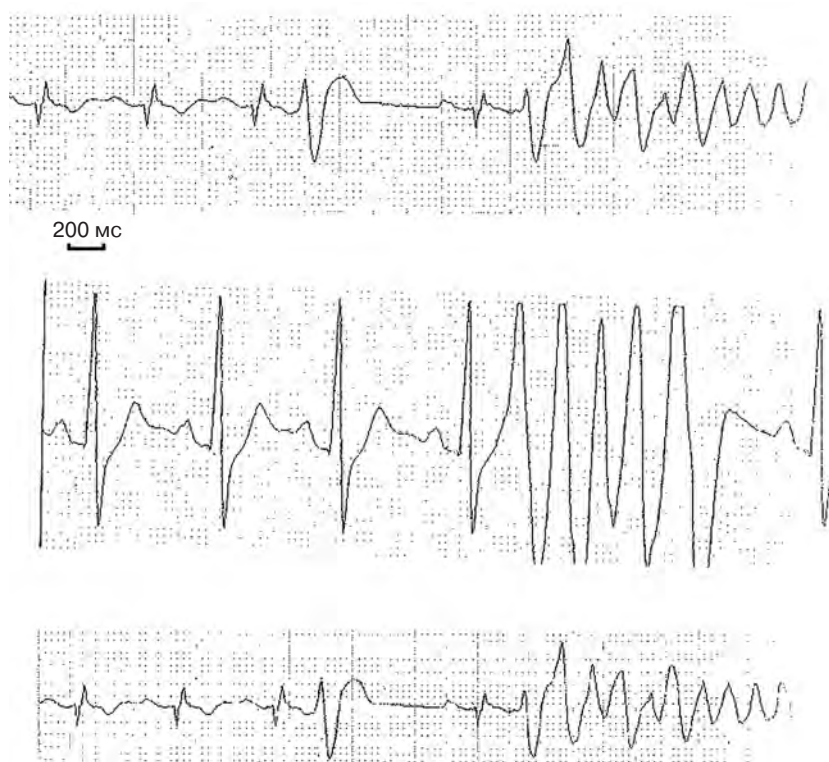


Рис. 3. Полиморфные желудочковые тахикардии при синдроме Бругада. При этом возможно развитие так называемого «электрического шторма» с трансформацией в фибрилляцию желудочков

циевого канала L-типа (*CACNA1C* и *CACNB2*) [7]. При данных мутациях развивается синдром, проявляющийся подъемом сегмента *ST* в прекардиальных отведениях, внезапной смертью и укорочением интервала *Q–T*. Мутации в генах *GPD1L* и *SCN1B* выявлены в нескольких семейных случаях.

Во многих клинических ситуациях при синдроме Бругада могут появиться или усугубиться ЭКГ-изменения – к примеру, при фебрильной лихорадке, гиперкалиемии, гипокалиемии, гиперкальциемии, употреблении алкоголя или кокаина, а также при применении лекарств (блокаторов натриевых каналов, ваготонических препаратов, альфа-адренергических веществ, бета-блокаторов, гетероциклических антидепрессантов и комбинаций глюкозы и инсулина).

Эпидемиология

Международная статистика

В части стран Азии (например, на Филиппинах, в Таиланде, Японии) синдром Бругада является наиболее частой причиной естественной смерти молодых мужчин. Он известен как *LaiTai* (Таиланд), *Bangnognot* (Филиппины) и *Роккурү* (Япония). В северо-восточной части Таиланда

летальность от *LaiTai* составляет примерно 30 случаев на 100 000 населения в год [8].

Расовая и половая принадлежность, возрастные особенности

Синдром Бругада наиболее распространен в Азии. Данный факт не совсем понятен, но может быть обусловлен последовательностью в промоторе гена *SCN5A*, специфичной для людей азиатской расы.

Данный синдром встречается у женщин в 8–10 раз чаще, чем у мужчин, хотя вероятность получения мутантного гена не различается по половому признаку. Пенетрантность мутации у мужчин во много раз выше, чем у женщин.

Синдром Бругада наиболее часто встречается у здоровых людей в возрасте 30–50 лет, однако имеются сообщения о его проявлении в возрасте от 0 до 84 лет. Средний возраст внезапно умерших пациентов составляет 41 год.

Прогноз

При синдроме Бругада развиваются полиморфные желудочковые тахикардии, которые могут перейти в фибрилляцию желудочков и вызвать остановку сердечной деятельности (рис. 3) [9, 10].

Гипоксия во время остановки сердечной деятельности может иметь неврологические последствия. Часто для лечения синдрома Бругада пациентам имплантируют кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД), хотя данный метод и ассоциирован с некоторыми осложнениями (инфекции ложа аппарата, ложные шоки ИКД) [11].

Анамнез

Синкопе и остановка сердечной деятельности являются наиболее частыми проявлениями синдрома Бругада. Ночью человека могут беспокоить кошмарные сновидения. Однако некоторые пациенты остаются бессимптомными, а диагноз синдрома Бругада предполагается на основании рутинной ЭКГ (подъем сегмента *ST* в отведениях V1–3).

Часто в анамнезе выявляют внезапную сердечную смерть, однако синдром может развиваться спорадически. Примерно у 20% пациентов в качестве сопутствующей аритмии может выявляться фибрилляция предсердий, а также диагностироваться АВ-узловая реинтри тахикардия [12].

Во многих случаях остановка сердечной деятельности происходит во сне или состоянии покоя. Случаи развития синдрома Бругада при физической нагрузке очень редки. Сообщается, что лихорадка может индуцировать или усугубить клинические проявления синдрома Бругада.

Продромальные явления часто отсутствовали у пациентов с документированной фибрилляцией желудочков в качестве причины синкопе [13].

Физикальное обследование

Физикальное обследование у пациентов с синдромом Бругада обычно дает нормальные результаты. Тем не менее оно необходимо для исключения других возможных причин синкопе или остановки сердечной деятельности при отсутствии подтвержденных сопутствующих заболеваний (гипертрофической кардиомиопатии или клапанных пороков сердца).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика остановки сердечной деятельности у пациента без сопутствующих заболеваний различна, но включает ишемию миокарда по причине атеросклероза или аномалии коронарных артерий, гипертрофическую кардиомиопатию, катехоламинерги-

ческую полиморфную желудочковую тахикардию, синдром удлиненного интервала *Q–T* и аритмогенную дисплазию правого желудочка. Многие заболевания могут быть дифференцированы на основании анамнеза и физикального обследования. Однако иногда требуется проведение дополнительных исследований.

Варианты дифференциального диагноза подъема сегмента *ST* в правых прекардиальных отведениях:

- атипичная блокада правой ножки пучка Гиса;
- гипертрофия левого желудочка;
- ранняя реполяризация;
- острый перикардит;
- острая ишемия миокарда или инфаркт;
- стенокардия Принцметла;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- расслаивающая аневризма аорты;
- опухоль средостения или гемоперикард, сдавливающий выводной отдел правого желудочка;
- аритмогенная дисплазия правого желудочка;
- различные нарушения центральной и автономной нервной системы;
- передозировка гетероциклических антидепрессантов;
- интоксикация кокаином;
- мышечная атрофия Дюшена;
- атаксия Фридрейха;
- гиперкальциемия по причине дефицита тиамина;
- гиперкалиемия;
- гипотермия;
- воронкообразная деформация грудной клетки;
- интенсивные атлетические тренировки.

Обследование

Синдром Бругада часто развивается в молодом возрасте при отсутствии сопутствующих заболеваний. Часто манифестацией синдрома является синкопе. У пациентов с синкопе необходимо всегда делать ЭКГ в 12 отведениях.

Провокационный тест с блокатором натриевого канала можно проводить у пациентов с синкопе без явной на то причины. Анализировать ЭКГ должен опытный врач, в частности электрофизиолог [14].

Электрокардиография

Увеличить чувствительность ЭКГ в выявлении изменений при синдроме можно, поместив пра-

ЭКГ-изменения при синдроме Бругада

Характеристика	I тип	II тип	III тип
Волна <i>J</i>	≥ 2 мм	≥ 2 мм	≥ 2 мм
Волна <i>T</i>	отрицательная	положительная или бифазная	положительная
Конфигурация <i>ST-T</i>	сводчатая	седловидная	седловидная
<i>ST</i> -сегмент, конечная часть	постепенно нисходящая	подъем ≥ 1 мм	подъем < 1 мм

вые прекардиальные отведения во второе межреберье. Нагрузочный стресс-тест может привести к исчезновению ЭКГ-изменений и аритмий [15].

В соответствии с ЭКГ-изменениями выделяют три типа подъема сегмента *ST* при синдроме Бругада. I тип – выраженный подъем точки *J*, сводчатые изменения сегмента *ST* и инверсия *T*-волны в отведениях V1 и V2. При II типе отмечается седловидный подъем сегмента *ST* более чем на 1 мм. При III типе отмечается подъем сегмента *ST* менее чем на 1 мм (см. таблицу). В соответствии с согласительным документом I тип ЭКГ-изменений является показателем для выставления диагноза синдрома Бругада [1, 2, 16].

Продолжительность комплекса *QRS* по ЭКГ в 12 отведениях была недавно предложена в качестве маркера развития жизнеугрожающих аритмий. Нижнебоковые изменения реполяризации также предложены в качестве маркера риска.

Асимптомный пациент с I типом ЭКГ-изменений представляет собой сложную клиническую задачу. В соответствии с последними согласительными документами в данной ситуации пациент должен оцениваться клиническим электрофизиологом. Необходимо провести стратификацию риска по методикам, которые будут описаны позже, и принять решение о необходимости ИКД.

Сигнал-усредненная ЭКГ

В некоторых случаях сложно провести дифференциальную диагностику между аритмогенной дисплазией правого желудочка и синдромом Бругада. Поздние потенциалы по сигнал-усредненной ЭКГ могут помочь выявить фиброзно-жировую дегенерацию правого желудочка при его аритмогенной дисплазии.

Провокационная проба с блокатором натриевого канала

У части пациентов внутривенное введение блокатора натриевого канала может привести к манифестации ЭКГ-проявлений или их изме-

нению, что позволяет поставить диагноз и/или провести стратификацию риска. Внутривенно вводят флекаинид в дозе 2 мг/кг (максимально 150 мг) в течение 10 мин, прокаинамид 10 мг/кг на протяжении 10 мин, аймалин 1 мг/кг на протяжении 5 мин или пилсикаинид 1 мг/кг на протяжении 10 мин. Данная проба должна проводиться при постоянном мониторинге сердечной деятельности и готовности к реанимационным мероприятиям [17].

У пациентов с нормальной исходной ЭКГ результат пробы считается положительным, когда лекарственный препарат приводит к повышению волны *J* в абсолютном значении не менее чем на 2 мм в отведениях V1, V2 и/или V3 с блокадой правой ножки пучка Гиса или без нее. Введение препарата следует прекратить при положительном результате, развитии желудочковых аритмий или при расширении комплекса *QRS* более чем на 30%.

Изопротеренол или лактат натрия могут быть эффективными антидотами, если блокатор натриевого канала привел к развитию аритмии. Ответ на введение изопротеренола также может иметь диагностическое значение.

Данный лекарственный тест не проводится у пациентов с I типом ЭКГ-проявлений, так как он не приносит новых данных по диагностике.

У пациентов со II и III типами ЭКГ-проявлений проведение провокационного теста рекомендовано для постановки диагноза. Чувствительность и специфичность данной пробы до сих пор не установлены. В исследовании, в которое были включены пациенты со II и III типами ЭКГ-проявлений, было показано, что положительный провокационный лекарственный тест у симптомных пациентов ассоциировался с нежелательными событиями. Однако у бессимптомных пациентов с положительным результатом имелся меньший риск нежелательных событий. Это свидетельствует о том, что провокационная проба может помочь стратифицировать риск

у симптомных пациентов с диагностически не значимой ЭКГ. Однако этого не происходит у бессимптомных пациентов.

Электрофизиологическое исследование

Некоторые исследователи использовали электрофизиологическое исследование (ЭФИ) для выявления индуцибельности аритмий с целью стратификации риска при синдроме Бругада. Однако диагностическая ценность данного исследования до сих пор обсуждается. В 2001 г. P. Brugada показал, что индуцибельность может быть хорошим предиктором исхода. Однако в 2002 г. S.G. Priori сообщил о низкой диагностической ценности инвазивного тестирования. В исследовании, проведенном A.K. Gehi, было показано, что ЭФИ не влияет на принятие решения в диагностике и лечении пациентов с синдромом Бругада [18].

В недавно проведенном исследовании независимо оценивали большие группы пациентов из Европы и Японии и не смогли выявить какой-либо диагностической ценности ЭФИ. В большом регистре пациентов с синдромом Бругада в Европе только симптомы и I тип ЭКГ-проявлений, но не ЭФИ, обладали диагностической ценностью для определения риска аритмических событий. В небольшом японском регистре только внезапная сердечная смерть в семейном анамнезе в возрасте моложе 45 лет и нижнебоковые ранние реполяризационные изменения были предикторами кардиальных событий.

Концентрация калия и кальция

У пациентов с подъемом сегмента *ST* в правых грудных отведениях необходимо определить концентрации калия и кальция.

Гиперкальциемия и гиперкалиемия могут приводить к развитию бругадоподобных изменений на ЭКГ.

Концентрация КФК-МВ и тропонина

У пациентов с симптомами острого коронарного синдрома необходимо определить концентрации КФК-МВ и тропонина. При повышении их уровней имеется повреждение сердечной мышцы.

Генетическое тестирование

У пациентов с вероятным синдромом Бругада возможно проведение генетического тестирования на предмет мутаций гена *SCN5A*. Резуль-

таты генетического тестирования позволяют подтвердить или опровергнуть клинический диагноз. Генетическое тестирование важно для раннего выявления членов семей с потенциальным риском. Однако результаты тестирования на сегодняшний момент остаются относительно низкими, так как мутации гена *SCN5A* обнаруживаются только в 11–28% случаев [19].

Эхокардиография и/или МРТ

Эхокардиография и/или МРТ проводятся преимущественно для исключения аритмогенной дисплазии правого желудочка. Также эти исследования используются для оценки других возможных причин аритмий (гипертрофическая кардиомиопатия, неподозреваемое повреждение миокарда, миокардит или aberrantное отхождение коронарных артерий).

Лечение

На сегодняшний день единственным методом лечения желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, а также профилактики внезапной сердечной смерти у людей с синдромом Бругада является имплантация автоматического кардиовертер-дефибриллятора (ИКД). Для лечения синдрома Бругада не существует лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, которые позволили бы снизить частоту развития желудочковых аритмий и внезапной смерти [20].

Показания для ИКД опубликованы в согласительном документе по диагностике и лечению синдрома Бругада [1, 2].

Пациентам с синдромом Бругада и остановкой сердечной деятельности в анамнезе ИКД необходима. Асимптомных пациентов без данных о внезапной сердечной смерти в семейном анамнезе можно лечить консервативно и тщательно наблюдать за ними. ИКД не рекомендована. Пациенты с умеренными клиническими проявлениями представляют собой особую сложность.

Ограничения повседневной деятельности

В связи с тем что регулярная физическая активность может привести к повышению тонуса блуждающего нерва, у атлетов с синдромом Бругада спортивные занятия могут увеличить вероятность развития фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти в покое или при восстановлении после физической нагрузки.

Поэтому исследователи не рекомендуют пациентам с подтвержденным синдромом Бругада заниматься соревновательным спортом [21, 22].

Однако четких доказательств этому нет. Остается неясным, необходимо ли отстранять от соревнований асимптомных спортсменов с носительством мутаций гена SCN5A.

Лечение синкопе и остановки сердечной деятельности

Пациентов с синкопе или остановкой сердечной деятельности и предположением о наличии синдрома Бругада необходимо госпитализировать. Непрерывный мониторинг гемодинамики необходим до выбора надлежащего метода лечения (например, ИКД).

Профилактика осложнений

При наличии показаний применение ИКД может предотвратить внезапную сердечную смерть. Члены семьи пациента и люди, работающие вместе с ним, должны быть осведомлены о синдроме Бругада и обучены основам проведения сердечно-легочной реанимации. Генетическое консультирование проводится по желанию пациента и членов его семьи.

Консультации

Пациентов с предполагаемым синдромом Бругада должен обследовать сертифицированный кардиолог, специализирующийся на диагностике и лечении аритмий. Возможно проведение генетического консультирования для скрининга.

Длительное наблюдение

Сертифицированный электрофизиолог должен внимательно наблюдать за пациентами с синдромом Бругада. Необходимо тщательный сбор анамнеза, так как не все синкопе являются следствием синдрома Бругада. Например, четкие продромальные явления могут свидетельствовать о вазовагальном синкопе и не указывать на неблагоприятный прогноз у асимптомного пациента с синдромом Бругада.

Лекарства

Теоретически, лекарственные препараты, которые устраняют ионный дисбаланс при синдроме Бругада, могут в какой-то степени способствовать его лечению. Может применяться хинидин, который блокирует кальций-зависимый исходящий кальциевый ток (I_{Ca}). При его приме-

нении отмечена нормализация ЭКГ у пациентов с синдромом Бругада. Однако хинидин также блокирует натриевый ток, при этом может проявляться обратный эффект.

Тедисамил, который является мощным блокатором тока I_{Ca} без сильного влияния на натриевые каналы, может быть более эффективным, чем хинидин. Изопротеренол, который ускоряет ток через кальциевые каналы L-типа, может также противодействовать ионному дисбалансу.

На сегодняшний день лекарственное лечение синдрома Бругада не рекомендовано, так как в клинических исследованиях не смогли доказать эффективность лекарственных препаратов. Некоторые лекарства могут вызвать манифестацию ЭКГ-проявлений при синдроме Бругада и усугубить клиническое течение синдрома. Для получения более подробной информации можно перейти на сайт www.BrugadaDrugs.org [23].

Заключение

Синдром Бругада характеризуется внезапной смертью, ассоциированной с одним из ЭКГ-проявлений, включающих неполную блокаду правой ножки пучка Гиса и подъем сегмента ST в передних грудных отведениях. По ЭКГ-критериям выделяют три типа данного синдрома. Синдром Бругада является генетически детерминированной патологией и передается по ауто-сомно-доминантному пути наследования примерно в 50% семейных случаев. Пациенты с синдромом Бругада подвержены высокому риску внезапной сердечной смерти. Единственным доказанным методом профилактики является ИКД. Среди лекарственных методов лечения можно выделить хинидин — антиаритмик группы Ia. Было показано, что он предотвращает индукцию фибрилляции желудочков и ингибирует спонтанные желудочковые аритмии в клинических условиях.

Библиографический список

1. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C., Blom N., Brugada J., Chiang C.E., Huikuri H., Kannankeril P., Krahn A., Leenhardt A., Moss A., Schwartz P.J., Shimizu W., Tomaselli G., Tracy C. HRS/EHRA/APHR expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APhRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPSC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013; 10 (12): 1932–63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014.
2. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C., Blom N., Brugada J., Chiang C.E., Huikuri H., Kannankeril P., Krahn A., Leenhardt A., Moss A., Schwartz P.J., Shimizu W., Tomaselli G., Tracy C. et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHR expert consensus statement on the diagnosis and

- management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*. 2013; 15 (10): 1389–406. DOI: 10.1093/europace/eut272.
3. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C., Blom N., Brugada J., Chiang C.E., Huikuri H., Kannankeril P., Krahn A., Leenhardt A., Moss A., Schwartz P.J., Shimizu W., Tomaselli G., Tracy C. Executive summary: HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013; 10 (12): e85–108.
 4. Li A., Behr E.R. Brugada syndrome: an update. *Future Cardiol.* 2013; 9 (2): 253–71.
 5. Antzelevitch C., Yan G.X. J-wave syndromes: Brugada and early repolarization syndromes. *Heart Rhythm*. 2015; 12 (8): 1852–66. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.04.014.
 6. Bayés de Luna A., Brugada J., Baranchuk A., Borggrefe M., Breithardt G., Goldwasser D., Lambiasi P., Riera A.P., Garcia-Niebla J., Pastore C., Oreto G., McKenna W., Zareba W., Brugada R., Brugada P. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J. Electrocardiol.* 2012; 45 (5): 433–42. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2012.06.004.
 7. Betzenhauser M.J., Pitt G.S., Antzelevitch C. Calcium channel mutations in cardiac arrhythmia syndromes. *Curr. Mol. Pharmacol.* 2015; 8 (2): 133–42.
 8. Sarkozy A., Paparella G., Boussy T., Casado-Arroyo R., Yazaki Y., Chierchia G.B., De Asmundis C., Bayrak F., Namdar M., Richter S., Brugada J., Brugada P. The usefulness of the consensus clinical diagnostic criteria in Brugada syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2013; 10; 167 (6): 2700–4.
 9. Elger B.S., Michaud K., Fellmann F., Mangin P. Sudden death: ethical and legal problems of post-mortem forensic genetic testing for hereditary cardiac diseases. *Clin. Genet.* 2010; 77 (3): 287–92.
 10. Шомахов Р.А., Макаренко В.Н., Бокерия Л.А. Эволюция методов диагностики и прогнозирования некоронарогенных желудочковых аритмий. *Креативная кардиология*. 2014; 2: 36–47.
 11. Sacher F., Arsac F., Wilton S.B., Derval N., Denis A., de Guillebon M., Ramoul K., Bordachar P., Ritter P., Hocini M., Clémenty J., Jaïs P., Haïssaguerre M. Syncope in Brugada syndrome patients: prevalence, characteristics, and outcome. *Heart Rhythm*. 2012; 9 (8): 1272–9.
 12. Hasdemir C., Payzin S., Kocabas U., Sahin H., Yildirim N., Alp A., Aydin M., Pfeiffer R., Burashnikov E., Wu Y., Antzelevitch C. High prevalence of concealed Brugada syndrome in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Heart Rhythm*. 2015; 12 (7): 1584–94. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.015.
 13. Paparella G., Sarkozy A., Brugada P. Brugada syndrome: the prognostic dilemma and value of syncope. *Minerva Med.* 2009; 100 (4): 307–19.
 14. Letsas K.P., Liu T., Shao Q., Korantzopoulos P., Giannopoulos G., Vlachos K., Georgopoulos S., Trikas A., Efremidis M., Deftereos S., Sideris A. Meta-analysis on risk stratification of asymptomatic individuals with the Brugada phenotype. *Am. J. Cardiol.* 2015; 116 (1): 98–103. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.044.
 15. Bayés de Luna A., Brugada J., Baranchuk A., Borggrefe M., Breithardt G., Goldwasser D., Lambiasi P., Riera A.P., Garcia-Niebla J., Pastore C., Oreto G., McKenna W., Zareba W., Brugada R., Brugada P. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J. Electrocardiol.* 2012; 45 (5): 433–42. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2012.06.004.
 16. Peters S. Association between arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada syndrome – The influence of novel electrocardiographic features of Brugada syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2015; 191: 301–2.
 17. Veltmann C., Wolpert C., Sacher F., Mabo P., Schimpf R., Streitner F., Brade J., Kyndt F., Kuschyk J., Le Marec H., Borggrefe M., Probst V. Response to intravenous ajmaline: a retrospective analysis of 677 ajmaline challenges. *Europace*. 2009; 11 (10): 1345–52.
 18. Sieira J., Conte G., Ciconte G., de Asmundis C., Chierchia G.B., Baltogiannis G., Di Giovanni G., Saitoh Y., Irfan G., Casado-Arroyo R., Julià J., La Meir M., Wellens F., Wauters K., Van Malderen S., Pappaert G., Brugada P. Prognostic value of programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: 20 years experience. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015; 8 (4): 777–84. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.002647.
 19. Sarquella-Brugada G., Campuzano O., Arbelo E., Brugada J., Brugada R. Brugada syndrome: clinical and genetic findings. *Genet. Med.* 2015; Apr 23. DOI:10.1038/gim.2015.35.
 20. Tadros R., Cadrin-Tourigny J., Abadir S., Rivard L., Nattel S., Talajic M., Khairy P. Pharmacotherapy for inherited arrhythmia syndromes: mechanistic basis, clinical trial evidence and practical application. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2015; 20: 1–14.
 21. Masrur S., Memon S., Thompson P.D. Brugada syndrome, exercise, and exercise testing. *Clin. Cardiol.* 2015; 38 (5): 323–6.
 22. Nakajima T., Kaneko Y., Kurabayashi M. Unveiling specific triggers and precipitating factors for fatal cardiac events in inherited arrhythmia syndromes. *Circ. J.* 2015; 79 (6): 1185–92.
 23. Postema P.G., Wolpert C., Amin A.S., Probst V., Borggrefe M., Roden D.M., Priori S.G., Tan H.L., Hiraoka M., Brugada J., Wilde A.A. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm*. 2009; 6 (9): 1335–41.

References

1. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C., Blom N., Brugada J., Chiang C.E., Huikuri H., Kannankeril P., Krahn A., Leenhardt A., Moss A., Schwartz P.J., Shimizu W., Tomaselli G., Tracy C. HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPCC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013; 10 (12): 1932–63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014.
2. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C., Blom N., Brugada J., Chiang C.E., Huikuri H., Kannankeril P., Krahn A., Leenhardt A., Moss A., Schwartz P.J., Shimizu W., Tomaselli G., Tracy C. et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*. 2013; 15 (10): 1389–406. DOI: 10.1093/europace/eut272.
3. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C., Blom N., Brugada J., Chiang C.E., Huikuri H., Kannankeril P., Krahn A., Leenhardt A., Moss A., Schwartz P.J., Shimizu W., Tomaselli G., Tracy C. Executive summary: HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013; 10 (12): e85–108.
4. Li A., Behr E.R. Brugada syndrome: an update. *Future Cardiol.* 2013; 9 (2): 253–71.
5. Antzelevitch C., Yan G.X. J-wave syndromes: Brugada and early repolarization syndromes. *Heart Rhythm*. 2015; 12 (8): 1852–66. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.04.014.
6. Bayés de Luna A., Brugada J., Baranchuk A., Borggrefe M., Breithardt G., Goldwasser D., Lambiasi P., Riera A.P., Garcia-Niebla J., Pastore C., Oreto G., McKenna W., Zareba W., Brugada R., Brugada P. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J. Electrocardiol.* 2012; 45 (5): 433–42. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2012.06.004.
7. Betzenhauser M.J., Pitt G.S., Antzelevitch C. Calcium channel mutations in cardiac arrhythmia syndromes. *Curr. Mol. Pharmacol.* 2015; 8 (2): 133–42.
8. Sarkozy A., Paparella G., Boussy T., Casado-Arroyo R., Yazaki Y., Chierchia G.B., De Asmundis C., Bayrak F., Namdar M., Richter S., Brugada J., Brugada P. The usefulness of the consensus clinical diagnostic criteria in Brugada syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2013; 10; 167 (6): 2700–4.
9. Elger B.S., Michaud K., Fellmann F., Mangin P. Sudden death: ethical and legal problems of post-mortem forensic genetic testing for hereditary cardiac diseases. *Clin. Genet.* 2010; 77 (3): 287–92.
10. Shomakhov R.A., Makarenko V.N., Bockeria L.A. Evolution of diagnostic methods and prediction of noncoronary ventricular arrhythmias. *Креативная кардиология*. 2014; 2: 36–47 (in Russian).

11. Sacher F, Arsac F, Wilton S.B., Derval N., Denis A., de Guebledon M., Ramoul K., Bordachar P., Ritter P., Hocini M., Clémenty J., Jaïs P., Haïssaguerre M. Syncope in Brugada syndrome patients: prevalence, characteristics, and outcome. *Heart Rhythm*. 2012; 9 (8): 1272–9.
12. Hasdemir C., Payzin S., Kocabas U., Sahin H., Yildirim N., Alp A., Aydin M., Pfeiffer R., Burashnikov E., Wu Y., Antzelevitch C. High prevalence of concealed Brugada syndrome in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Heart Rhythm*. 2015; 12 (7): 1584–94. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.015.
13. Paparella G., Sarkozy A., Brugada P. Brugada syndrome: the prognostic dilemma and value of syncope. *Minerva Med*. 2009; 100 (4): 307–19.
14. Letsas K.P., Liu T., Shao Q., Korantzopoulos P., Giannopoulos G., Vlachos K., Georgopoulos S., Trikas A., Efremidis M., Deftereos S., Sideris A. Meta-analysis on risk stratification of asymptomatic individuals with the Brugada phenotype. *Am. J. Cardiol*. 2015; 116 (1): 98–103. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.044.
15. Bayés de Luna A., Brugada J., Baranchuk A., Borggrefe M., Breithardt G., Goldwasser D., Lambiase P., Riera A.P., Garcia-Niebla J., Pastore C., Oreto G., McKenna W., Zareba W., Brugada R., Brugada P. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J. Electrocardiol*. 2012; 45 (5): 433–42. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2012.06.004.
16. Peters S. Association between arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada syndrome – The influence of novel electrocardiographic features of Brugada syndrome. *Int. J. Cardiol*. 2015; 191: 301–2.
17. Veltmann C., Wolpert C., Sacher F., Mabo P., Schimpf R., Streitner F., Brade J., Kyndt F., Kuschyk J., Le Marec H., Borggrefe M., Probst V. Response to intravenous ajmaline: a retrospective analysis of 677 ajmaline challenges. *Europace*. 2009; 11 (10): 1345–52.
18. Sieira J., Conte G., Ciconte G., de Asmundis C., Chierchia G.B., Baltogiannis G., Di Giovanni G., Saitoh Y., Irfan G., Casado-Arroyo R., Julià J., La Meir M., Wellens F., Wauters K., Van Malderen S., Pappaert G., Brugada P. Prognostic value of programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: 20 years experience. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2015; 8 (4): 777–84. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.002647.
19. Sarquella-Brugada G., Campuzano O., Arbelo E., Brugada J., Brugada R. Brugada syndrome: clinical and genetic findings. *Genet. Med*. 2015; Apr 23. DOI:10.1038/gim.2015.35.
20. Tadros R., Cadrin-Tourigny J., Abadir S., Rivard L., Nattel S., Talajic M., Khairy P. Pharmacotherapy for inherited arrhythmia syndromes: mechanistic basis, clinical trial evidence and practical application. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2015; 20: 1–14.
21. Masrur S., Memon S., Thompson P.D. Brugada syndrome, exercise, and exercise testing. *Clin. Cardiol*. 2015; 38 (5): 323–6.
22. Nakajima T., Kaneko Y., Kurabayashi M. Unveiling specific triggers and precipitating factors for fatal cardiac events in inherited arrhythmia syndromes. *Circ. J*. 2015; 79 (6): 1185–92.
23. Postema P.G., Wolpert C., Amin A.S., Probst V., Borggrefe M., Roden D.M., Priori S.G., Tan H.L., Hiraoka M., Brugada J., Wilde A.A. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm*. 2009; 6 (9): 1335–41.

Поступила 02.03.2015 г.

Подписана в печать 15.03.2015 г.