УДК 616.12-008.311/.313-036.886

СИНДРОМ БРУГАДА

В.А. Снежицкий, Т.В. Шаблыко

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В лекции приводятся основные сведения о этиологии, эпидемиологии, патогенезе, диагностике, клинических проявлениях, лечении и прогнозе синдрома Бругада.

Ключевые слова: *синдром Бругада, внезапная смерть, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков*

In the lecture are described etiology, pathogenesis, epidemiology, diagnosis, clinical signs, treatment and prognosis of Brugada syndrome.

Key words: *Brugada syndrome, sudden death, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation*

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания и, в первую очередь, ишемическая болезнь сердца являются ведущей причиной смертности в экономически развитых странах мира. Однако следует отметить, что в последние годы все большую остроту приобретает проблема внезапной смерти при отсутствии явных заболеваний миокарда или коронарных сосудов, особенно в молодом возрасте. Под внезапной сердечной смертью (ВСС) понимают смерть, развившуюся моментально или наступившую в течение часа с момента возникновения острых изменений в клиническом статусе пациента [1].

В клинической практике такие заболевания встречаются довольно редко. Это связано с тем, что больные умирают внезапно, часто среди полного здоровья. Иногда внезапной сердечной смерти может предшествовать незначительная симптоматика. Поэтому диагноз часто ставится посмертно и обычно имеет формулировку острая сердечно-сосудистая недостаточность. А при аутопсии поражений мышцы сердца или коронарных сосудов не выявляется. У детей чаще всего посмертно диагностируется острая респираторная вирусная инфекция, минимальными проявлениями которой пытаются объяснить ВСС [10]. Это говорит о том, что выявляемость людей с данным диагнозом невелика, поэтому отсутствует и достаточный опыт наблюдения и лечения данных пациентов. В современной клинической медицине выделен ряд заболеваний и синдромов, тесно ассоциированных с высоким риском внезапной смерти в молодом возрасте. К ним относятся синдром внезапной смерти младенцев (sudden infant death syndrome), синдром удлиненного интервала QT, синдром внезапной необъяснимой смерти (sudden unexplained death syndrome), аритмогенная дисплазия правого желудочка, идиопатическая фибрилляция желудочков и ряд других [9].

Также в данный ряд синдромов и заболеваний можно включить и синдром Бругада (СБ) – относительно недавно описанное и поэтому мало изученное заболевание. Несмотря на то, что во всем мире опубликованы сотни работ, посвященных данному заболеванию, а на крупнейших международных кардиологических конгрессах регулярно проводятся тематические секции, в отечественной литературе имеются лишь единичные описания синдрома, далеко не всегда полностью отражающие типичную картину заболевания. Вместе с тем именно СБ является, по мнению многих специалистов, «ответственным» за более чем 50% внезапных, некоронарогенных смертей в молодом возрасте [9].

В настоящее время синдромом Бругада называют клинико-электрокардиографический синдром, характеризующийся синкопальными состояниями и эпизодами внезапной смерти у пациентов без органических изменений в сердце, проявляющийся на ЭКГ подъемом сегмента ST в правых грудных отведениях (V1 – V3) и изменением комплекса QRS, сходным с таковым при блокаде правой ножки пучка Гиса (которые могут транзиторно исчезать) с возникновением на этом фоне эпизодов полиморфной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, обусловливающих клиническую картину [10, 13].

В литературе также встречаются описания «приобретённого» СБ. В настоящее время описаны следующие состояния и заболевания, вызывающие СБ [2, 4, 8]: лихорадка, гиперкалиемия, гиперкальциемия, дефицит тиамина, отравление кокаином, гиперпаратиреоидизм, гипертестостеронемия, опухоли средостения, аритмогенная дисплазия правого желудочка, перикардит, инфаркт миокарда, стенокардия Принцметала, механическая обструкция выходящего тракта правого желудочка опухолями или при гемоперикарде, тромбоэмболия лёгочной артерии, расслаивающая аневризма аорты, различные аномалии центральной и вегетативной нервной системы, мышечная дистрофия Дюшенна, атаксия Фредерика. Приём лекарственных препаратов, ингибирующих натриевые каналы, также может вызывать СБ. Лекарственно-индуцированный СБ описан при лечении месалазином, ваготоническими препаратами, α-адренергическими агонистами, β-адреноблокаторами, антигистаминовыми препаратами 1-го поколения, антималярийными средствами, седативными, антиконвульсантами, нейролептиками, три- и тетрациклическими антидепрессантами, препаратами лития [8].

Впервые данный синдром стал выделяться как самостоятельное заболевание в 80-х годах XX века, когда Американским центром контроля за заболеваемостью в Атланте (США) был зарегистрирован необычно высокий (25 на 100 000 человек) уровень внезапной смертности у молодых людей, выходцев из Юго-Восточной Азии [2, 9, 10].Однако случаи внезапной смерти регистрировались и значительно раньше. Так, в 1960 году патолог военно-морского госпиталя в Гуаме доктор Гонзало Апонте описал 11 случаев смерти во сне молодых филиппинцев. Все смерти были очень похожи. На вскрытии Г. Апонте не нашел никаких признаков, которые могли послужить причиной смерти, в том числе видимых аномалий сердца и сосудов [5].

Официальная дата открытия синдрома – 1992 год. Именно в это время испанские кардиологи, братья P. и J. Brugada, работающие в настоящее время в различных клиниках мира, описали клинико-электрокардиографический синдром, объединяющий частые семейные случаи синкопальных состояний или внезапной смерти вследствие полиморфной желудочковой тахикардии, и регистрацию специфического электрокардиографического паттерна. Впервые данный синдром был описан у трехлетней польской девочки, имевшей частые эпизоды

потери сознания и впоследствии внезапно погибшей, несмотря на активную антиаритмическую терапию и имплантацию кардиостимулятора. В 1992 г. братья P. и J. Brugada опубликовали наблюдение за 8 пациентами (6 мужчин и 2 женщины), имевшими в анамнезе синкопальные состояния и эпизоды клинической смерти [16].

Эпидемиология

В настоящее время трудно установить реальную распространенность синдрома Бругада и оценить популяционную частоту. Точной оценке препятствуют несколько причин: во-первых, в связи с недавним описанием синдрома лишь немногие специалисты хорошо знают его клинические проявления, во-вторых, наличие интермиттирующих и скрытых форм затрудняет диагностику этого заболевания [2, 3, 9, 15, 16]. Поскольку ЭКГ динамична и часто латентна, достаточно сложно оценить достоверность доли синдрома Бругада в общей популяции. Данные исследований говорят, что синдром Бругада встречается во всем мире.

Считается, что у мужчин синдром Бругада встречается в 8-10 раз чаще, чем у женщин [8, 10]. Схожие с СБ электрокардиографические изменения описаны при синдроме внезапной необъяснимой смерти (sudden unexplained death syndrome), который регистрируется преимущественно у выходцев из стран Юго-Восточной Азии. Существует даже мнение, что до 50% случаев ВС среди пациентов без органических поражений сердца в этом регионе может быть вызвано синдромом Бругада [9, 14].

При сопоставлении статистических данных, накопленными в странах Юго-Восточной Азии и Дальнего Востока, было отмечено, что в данном регионе значительно распространены случаи внезапной ночной смерти в молодом возрасте (в год от 4 до 10 случаев на 10 000 жителей, в том числе в Лаосе – 1 случай на 10 000 жителей; в Таиланде – 26-38 на 100 000). В этих странах для обозначения людей, умерших внезапно во сне, даже существуют специальные названия – bangungut на Филиппинах, что в переводе означает ночные кошмары; pokkuri в Японии, lai-tai («вдовий призрак») в Таиланде. В Тайланде даже существует местная легенда, по которой «вдовий призрак» забирает мужчин под покровом ночи, и те, в целях защиты, укладываясь спать, переодеваются в женские одежды [5]. Также отмечено, что заболевание не регистрируется у афро-американцев; с другой стороны, в Европе СБ чаще выявляется у представителей так называемого «кавказского» этнического типа, к которому, согласно международным градациям, относятся и выходцы из стран Восточной Европы [2, 5, 9, 10, 14]. В исследовании Д.В. Дуплякова и соавторов (2007) была изучена распространенность синдрома Бругада при проведении ЭКГ в условиях МСЧ крупного промышленного предприятия. Признаки синдрома Бругада были обнаружены на 20 ЭКГ из 42 779 (0,047%), зарегистрированных в течение года у пациентов в возрасте 22-68 лет. При этом тип 1 синдрома Бругада был отмечен только у 4 пациентов, тогда как остальные имели тип 2 синдрома. Мужчины составили 90% пациентов.

Классификация

Общепринятой классификации синдрома Бругада в настоящее время нет. Предприняты по крайней мере несколько попыток классификаций этого синдрома [2, 6, 7, 9, 10, 17], в основу которых положены различные принципы.

Выделяются следующие клинико-электрокардиографические формы синдрома Бругада [9]:

1. Полная форма (типичная электрокардиографическая картина с синкопе, пресинкопе, случаями клинической или внезапной смерти вследствие полиморфной желудочковой тахикардии).

2. Клинические варианты:

- типичная электрокардиографическая картина у асимптоматичных больных без семейной истории внезапной смерти или синдрома Бругада;
- типичная электрокардиографическая картина у асимптоматичных больных, членов семей больных с полной формой синдрома;
- типичная электрокардиографическая картина после проведения фармакологических тестов у асимптоматичных обследуемых, членов семей больных с полной формой синдрома;
- типичная электрокардиографическая картина после проведения фармакологических тестов у больных с повторными синкопе или идиопатической фибрилляцией предсердий.

3. Электрокардиографические варианты:

- типичная электрокардиографическая картина с явной блокадой правой ножки пучка Гиса, элевацией сегмента ST и удлинением PR-интервала;
- типичная электрокардиографическая картина с элевацией сегмента ST, но без удлинения PR-интервала и блокады правой ножки пучка Гиса;
- неполная блокада правой ножки пучка Гиса с умеренной элевацией сегмента ST;
- изолированное удлинение интервала PR.

Наиболее удобной в практическом использовании клиницистами является следующая классификация[2].

1. По клиническим проявлениям:

- симптомный (синкопальный) – наличие синкопальных приступов или ВС в анамнезе;
- бессимптомный (бессинкопальный) – наличие только электрокардиографических признаков синдрома Бругада без его клинических проявлений (может трансформироваться в симптомный).

2. По наличию изменений ЭКГ:

- классический (явный) – признаки синдрома на ЭКГ присутствуют постоянно;
- интермиттирующий – электрокардиографические проявления периодически появляются и исчезают спонтанно;
- скрытый – типичные изменения на ЭКГ возникают только после медикаментозной или другой стимуляции.

Генетика

Синдром Бругада наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ген SCN5A, кодирующий α-субъединицу натриевого канала, является в настоящее время единственным геном, мутации в котором приводят к развитию синдрома Бругада [2, 5, 6, 9, 19].

В 2002 году второй локус для синдрома Бругада был найден на 3 хромосоме. Ответственный ген идентифицирован не был. Более того, может существовать гетерогенность локуса, но взаимосвязь исследований осложняется по следующим причинам [2]:

1. Синдром Бругада является причиной внезапной смерти у лиц молодого возраста, которые не всегда могут успеть оставить потомство, ограниченный размер семьи и, соответственно, ограниченная возможность для компоновки исследований.

2. Применение инструментальной клинической диагностики ограничено из-за не всегда возможной идентификации пораженных индивидов.

3. Следствием ряда мутаций в гене SCN5A является подъем ST сегмента в грудных отведениях и других изме-

нениях на ЭКГ, такие как нарушение проводимости весьма распространены в общей популяции.

Молекулярно-генетическое исследование подтверждает клинический диагноз.

Мутации в гене SCN5A обнаруживаются приблизительно у 20-25% индивидов с синдромом Бругада. Мутации в этом гене также могут приводить к синдрому удлиненного интервала QT (LQT 3) и нарушениям сердечной проводимости. Совсем недавно Ч. Антжелевич и соавторы открыли 2 новых гена, вызывающих элевацию сегмента ST и укорочение интервала QT, что приводит к комбинации СБ с синдромом короткого интервала QT [19].

Взаимосвязь между геном SCN5A и синдромом Бругада была обнаружена в 1998 году. Ген SCN5A кодирует α-субъединицу натриевого канала в сердце, ответственного за 0 фазу сердечного потенциала действия. Идентификация в гене SCN5A причинных для заболевания мутаций и снижение работоспособности потока натрия означает, что сдвиг ионного баланса в сторону кратковременного подъема наружной концентрации натрия во время первой фазы потенциала действия, что является конечной причиной заболевания [10, 19].

Пенетрантность при синдроме Бругада составляет 30%. Приблизительно у 30% индивидов с синдромом Бругада имеется мутация в SCN5A гене и диагностическая ЭКГ. Использование блокаторов натриевых каналов для идентификации пораженных людей увеличивает пенетрантность до 80% [18].

Патогенез

Ионным механизмом синдрома Бругада при мутации SCN5A является уменьшение количества или ускоренная инактивация натриевых каналов в клетках эпикарда правого желудочка, что приводит к уменьшению плотности потока натрия и преждевременной реполяризации эпикарда [2, 7, 10]. Кроме того, при этом синдроме было обнаружено перемещение натриевых каналов с поверхности клеток в эндоплазматический ретикулум, что также нарушает их функцию. На некоторых участках эпикарда вершина потенциала действия падает, в то время как в эндокарде его величина остается нормальной, что создает дисперсию реполяризации стенки желудочка. Это приводит к трансмуральному градиенту напряжения, который проявляется на ЭКГ подъемом сегмента ST. Вероятно, вследствие указанных выше процессов образуется «уязвимое окно», во время которого может возникнуть механизм re-entry, запускающий ЖТ и ФЖ. Таким образом, мутация в гене приводит к потере функции каналов, что создает гетерогенность рефрактерных периодов – идеальный субстрат для механизма re-entry и желудочковых аритмий [2,15].

При записи ЭКГ непосредственно от эпи- и эндокарда правого желудочка у больных с синдромом Бругада с так называемым coved type подъемом сегмента ST от эпикарда был получен ПД в форме spike-and-dome («шип и купол»), а ПД от эндокарда не отличался от полученного в контроле, что служило проявлением трансмурального градиента напряжения. Конфигурация «шип и купол» также может удлинять ПД эпикарда и способствовать быстрой реверсии трансмуральных градиентов, что приводит к записи на ЭКГ инвертированного зубца T [2].

Однако далеко не всегда синдром Бругада сопровождается выявлением при генетическом анализе мутации в SCN5A. По данным некоторых исследователей, этот ген обусловливает от 10% до 20% случаев заболевания. В связи с этим предполагается, что синдром Бругада может быть вызван и другими мутациями, которые еще не идентифицированы [19].

Предполагается, что, помимо генетических нарушений, важную роль в развитии полиморфной ЖТ и ФЖ при синдроме Бругада играет активность автономной нервной системы. В исследовании были получены данные, доказывающие стимулирующее влияние вагуса на развитие ФЖ [2]. В этом исследовании у 6 пациентов на фоне синдрома Бругада эпизоды ФЖ имели место во время сна, отдыха или мочеиспускания, т.е. в моменты замедления синусового ритма и возрастания значения HF (высокочастотной составляющей спектра ритмограммы) и не возникали во время физической нагрузки. На ЭКГ признаки синдрома Бругада появлялись после введения пропранолола, гипервентиляции и, наоборот, исчезали после физической нагрузки и инфузии изопротеренола. Таким образом, было показано, что активация парасимпатической или торможение симпатической нервной системы играет роль в аритмогенезе при синдроме Бругада. Об этом же свидетельствует увеличение подъема сегмента ST при введении холиномиметиков.

Кроме того, в патогенезе синдрома Бругада, возможно, играет роль дисбаланс между α- и β-адренергической стимуляцией. Так, при введении пациентам α-адреномиметиков или β-адреноблокаторов наблюдалось увеличение подъема сегмента ST, а при введении α-адреноблокаторов и β-адреномиметиков – его уменьшение.

Таким образом, необходимо исследование пре- и пост-синаптической функции симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы для решения вопроса, является ли это первичной симпатической дисфункцией или дисбалансом между этими двумя отделами.

Клиника

Иногда первым и последним проявлением синдрома Бругада является внезапная смерть. Однако около 80% больных, перенесших внезапную смерть, в анамнезе имели до этого синкопальные состояния. Обмороки могли быть как легкими, т.е. сопровождаться слабостью, бледностью, перебоями в работе сердца, сердцебиениями и даже быть без потери сознания, так и тяжелыми, когда, кроме всего перечисленного, возникали судороги [2].

Чаще всего клиническая картина при синдроме Бругада объясняется желудочковыми нарушениями ритма сердца – желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков [6], но иногда может быть связана с наджелудочковыми тахиаритмиями (в частности, с фибрилляцией предсердий) [2].

Выраженность клинических проявлений зависит от степени повреждения натриевых каналов, что имеет место при синдроме Бругада. Так, при повреждении более 25% натриевых каналов значительно увеличивается риск внезапной смерти, в то время как при повреждении менее 25% натриевых каналов нарушения ритма наблюдаются только после введения блокаторов натриевых каналов [8].

Эпизоды желудочковых аритмий чаще возникают у взрослых мужчин (средний возраст 38 лет), однако могут наблюдаться и у детей (описаны ЖТ и ФЖ у ребенка в возрасте 6 мес) и пожилых лиц (73,5 года). ЖТ и ФЖ, как правило, возникают во время отдыха или сна, при брадикардии, однако могут вызываться физической нагрузкой (до 15% случаев). Иногда приступы желудочковых аритмий при синдроме Бругада могут провоцироваться приемом алкоголя и лихорадкой [2].

В 93,3% случаев приступы при синдроме Бругада возникают в вечернее и ночное время (с 18 до 06 часов), причем чаще во второй половине ночи [8, 9]. Это, не-

сомненно, подтверждает роль усиления вагусных влияний в возникновении фибрилляции желудочков при синдроме Бругада. Данный циркадный паттерн свидетельствует также о различиях в патогенезе возникновения фатальных аритмий у пациентов с синдромом Бругада и ишемической болезнью сердца, когда основной циркадный пик внезапной смерти приходится на ранние утренние часы.

Диагностика

Основным методом диагностики СБ является электрокардиография. Обнаружение признаков БПНПГ (может быть неполной) и подъем сегмента ST в отведениях $V_1 – V_3$ при соответствующей клинической картине служит подтверждением диагноза синдрома Бругада. В этих же отведениях может отмечаться также инверсия зубца Т. Характерные изменения на ЭКГ имеются постоянно или появляются периодически, возможно, до и после эпизодов аритмий, что можно зарегистрировать при холтеровском мониторировании ЭКГ [2, 10]. При холтеровском мониторировании может отмечаться высокий циркадный индекс (ЦИ – отношение средней дневной к средней ночной ЧСС) – более 1,45 (норма от 1,24 до 1,44) [2].

Известны два типа подъема сегмента ST при синдроме Бругада: сводчатая (А) и седловидная (В) (рис. 1) [2, 3]. Седловидная форма подразделяется еще на два варианта в зависимости от величины смещения подъема ST.

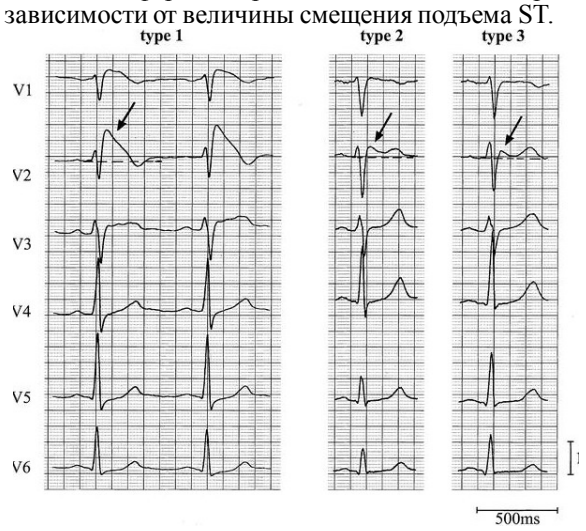


Рисунок 1 – Электрокардиограмма при синдроме Бругада

Обнаружена взаимосвязь между типом подъема сегмента ST и возникновением желудочковых нарушений ритма. Так, сводчатый подъем достоверно преобладает у пациентов с симптомными формами синдрома Бругада, у которых в анамнезе есть указания на ФЖ или синкопальные приступы, кроме того, у этих пациентов значительно чаще наблюдается ВС в сравнении с лицами, у которых преобладает седловидный подъем сегмента ST и чаще отмечается бессимптомный вариант синдрома Бругада [2].

Однако характер изменений на стандартной ЭКГ является непостоянным, чем создает значительные трудности для диагностики. Поэтому необходимо искать более надежные и достоверные методы для верификации данного диагноза.

Также у пациентов с СБ, по наблюдениям некоторых клиницистов [9], нередко регистрируется эпсилон-волна – eW, характеризующая замедленную деполяризацию в области выводного тракта правого желудочка. Данный признак представляет собой «большой» диагностический критерий другого заболевания, сопряженного с высоким риском внезапной смерти, – аритмогенной дисплазии правого желудочка. Однако, учитывая единый источник возникновения аритмии при обоих заболеваниях – выводной тракт правого желудочка, его можно отнести и к диагностически значимым ЭКГ-проявлениям СБ. У больных с риском внезапной смерти большое внимание уделяется удлинению интервала QT как фактору риска желудочковых аритмий. Но ряд наблюдений, проводившихся в последнее время, показал, что проаритмогенную роль играет и укорочение QT, наблюдаемое именно у больных с СБ и идиопатической фибрилляцией желудочков. I. Gussak предлагает даже термин «синдром укороченного интервала QT».

Имеются данные, что у всех больных с СБ отмечены значения интервала QT менее 50 процентили, а у наиболее тяжелых больных – менее 5. Эти изменения могут быть связаны с особенностями электрофизиологии кардиомиоцита при СБ – значительным укорочением 2-й фазы потенциала действия в эпикарде правого желудочка (при удлинении интервала QT задействован противоположный электрофизиологический меха низм). Очевидно, асинхронизм реполяризации любой природы повышает аритмогенную готовность миокарда[10, 13].

Для диагностики синдрома Бругада предлагается также использовать высокие правые грудные отведения, зарегистрированные на один или два межреберных промежутка выше стандартных. При исследовании пациентов, реанимированных после ВС неясной этиологии, и их родственников, признаки синдрома Бругада на стандартной ЭКГ были зарегистрированы у 69,2% пациентов и 3,4% их родственников. При использовании указанных выше дополнительных отведений эти цифры существенно возрастали (до 92,3 и 10,2%, соответственно) [2].

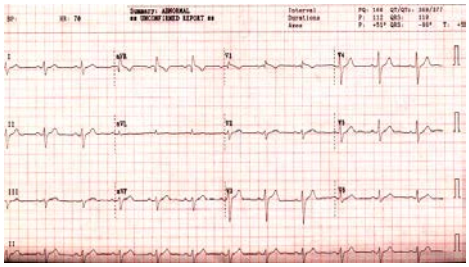
Также в качестве диагностики синдрома Бругада можно применять метод регистрации ЭКГ (стандартных отведений и высоких правых грудных) на фоне введения блокаторов натриевых каналов (антиаритмических препаратов класса IA и IC) [2, 10, 15]. Здесь представлен официальный протокол выполнения фармакологической пробы (проводится в/венное введение одного из препаратов):

1. Аймалин 1 мг/кг, в течение 5 минут.
2. Прокаинамид 10 мг/кг, в течение 10 минут.
3. Флекаинид 2 мг/кг, в течение 10 минут.

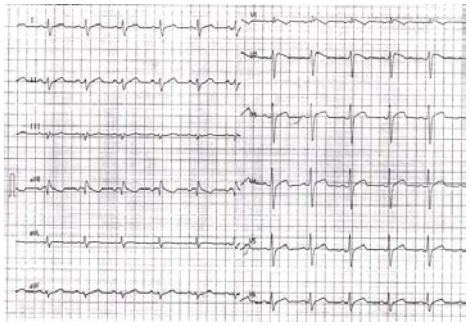
Так, в описанном выше исследовании после введения прокаинамида частота обнаружения БПНПГ в сочетании с подъемом сегмента ST на стандартной ЭКГ составила 70% среди больных и 14,6% среди их родственников, а при использовании высоких грудных отведений ЭКГ признаки синдрома Бругада регистрировались еще чаще – 90,0 и 47,9%, соответственно [2,10].

Так как проведение вышеописанных проб чревато опасностью развития желудочковой тахиаритмии (рис. 2), вплоть до фибрилляции, то выполнять их можно только в условиях полной готовности к оказанию неотложной помощи. Но, несмотря на это, пробы являются наиболее достоверным методом определения СБ.

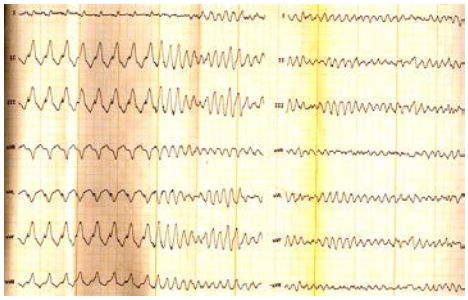
Для диагностики синрома Бругада также можно использовать метод инвазивного электрофизиологического исследования (ЭФИ). Однако данный метод не является оптимальным, т.к. при его проведении у больных с синдромом Бругада часто индуцируются желудочковые аритмии. До 1992 года нередко описывались случаи наблюдения молодых больных с типичным ЭКГ-паттерном синдромом Бругада, синкопальными состояниями и нормальными показателями ЭФИ. В дальнейшем такие больные, оставленные без лечения, внезапно погибали.



А. Исходная ЭКГ



Б. После введения новокаинамида



В. Индукция желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков при электрофизиологическом исследовании сердца

Рисунок 2 – Демаскирование проявлений синдрома Бругада после введения новокаинамида

В то же время имеются наблюдения, свидетельствующие о нормализации сегмента ST при назначении пациентам с синдромом Бругада антиаритмических препаратов класса IA. Кроме того, описано проявление скрытого синдрома Бругада на фоне приема антиаритмических препаратов класса IC при отсутствии подобного действия препаратов класса IA [2, 9].

Обнаружению скрытого синдрома Бругада может способствовать прием некоторых других препаратов, например, дименгидрината. Введение α-адреномиметиков, β-адреноблокаторов и М-холиномиметиков часто увеличивает подъем сегмента ST у больных с синдромом Бругада [2].

При анализе вариабельности ритма сердца у больных с синдромом Бругада разные авторы получали противоречивые данные: как увеличение симпатической активности после эпизода ФЖ и снижение тонуса вагуса, так и повышение тонуса парасимпатической нервной системы [2, 8, 9].

При проведении проб с физической нагрузкой у пациентов с этим синдромом возможны нормализация сегмента ST в момент нагрузки и появление его подъема в восстановительном периоде.

В связи с наследственным характером заболевания необходимо тщательное обследование родственников больного для выявления скрытых и бессимптомных форм синдрома.

Генетические методы исследования являются решающими в установлении диагноза СБ, но только в случае обнаружения мутации в гене SCN5A (только у 20-25% больных). А так как мутации других генов пока недостаточно изучены, генетические методы слабо внедрены в клиническую практику, выявление скрытых форм СБ пока затруднено.

Электрокардиографическими предикторами наличия мутации SCN5A являются [2]:

1. Более длинный интервал P – Q (>21 мс).
2. Более длинный интервал H – V(>60 мс).
3. Значительно большее увеличение продолжительности комплекса QRS при введении антиаритмических препаратов I класса, что согласуется с предполагаемым нарушением функции натриевых каналов.

Дифференциальная диагностика

Необходимо проводить дифференциальную диагностику СБ с рядом заболеваний, которые могут стать причиной схожих электрокардиографических проявлений: аритмогенной дисплазией правого желудочка, миокардитами, кардиомиопатиями, болезнью (миокардитом) Чагаса (Chagas), опухолями средостения.

Другие состояния, которые могут сопровождаться подъемом сегмента ST в грудных отведениях включают в себя следующие заболевания. Заболевания, при которых может отмечаться подъем сегмента ST в правых грудных отведениях [18]:

- блокада правой или левой ножки пучка Гиса, гипертрофия левого желудочка;
- острая ишемия миокарда или инфаркт миокарда (однако нет характерной стадийности процесса, отражающейся в ЭКГ);
- правожелудочковая ишемия или инфаркт;
- расслаивающаяся аневризма аорты;
- острая тромбоэмболия легочной артерии;
- различные заболевания центральной и вегетативной нервной системы;
- при передозировке гетероциклических антидепрессантов;
- при мышечной дистрофии Дюшена;
- при атаксии Фридрейха;
- при дефиците тиамина (витамина B1);
- при гиперкальциемии;
- при гиперкалиемии;
- кокаиновой интоксикации;
- при сдавлении опухолью средостения правожелудочкового проводящего тракта (RVOT);
- правожелудочковая дисплазия с аритмией/кардиомиопатией (ARVD/C);
- синдром ранней реполяризации желудочков;
- у пожилых мужчин как вариант нормы.

Выделяют также генетически родственные заболевания. Мутации в гене SCN5A ответственны также за следующие состояния [18]:

1. Синдром LQT тип 3 (LQT3, Romano-Ward syndrome)- этот синдром характеризуется пролонгированным QT интервалом и аномальным T зубцом на ЭКГ, эти изменения сочетаются с тахиаритмией, включая желудочковую тахикардию и torsade de pointes(TdP), которые могут явиться причиной синкопальных состояний или перерасти в фибрилляцию желудочков, являющихся причиной абортивной остановки сердца (у пациента с дефибрилляцией) или внезапной смерти. В нескольких сообщениях о семьях, где некоторые родственники имели проявления LQTS, другие проявления синдрома Бругада, ведущей опорной концепцией было то, что оба этих

состояния относятся к спектру заболеваний, именуемых « натриевые каналопатии».

2. Прогрессирующие поражения проводящей системы сердца (PCCD, Lenegre disease, isolated cardiac conduction disease).Это заболевание манифестирует замедленной внутримиокардиальной проводимостью и в некоторых случаях прогрессирующей атриовентрикулярной (AV) блокадой от первой степени до полной AV блокады.

Лечение

До настоящего времени медикаментозная терапия при синдроме Бругада не нашла широкого применения в связи с отсутствием препаратов, достоверно снижающих смертность таких больных. По результатам японских исследователей (Ogawa Y., Shimada M. и др.) в ходе тестирования антиаритмических препаратов неплохой эффект в плане предупреждения желудочковых нарушений ритма сердца был получен только при использовании пропранолола и дизопирамида, хотя и они могут приводить к еще более выраженному подъёму сегмента ST. Положительного результата от применения других антиаритмических препаратов получено не было [6].

Есть наблюдение, свидетельствующее о предотвращении рецидивирования ФЖ при внутривенном введении изопротеренола. Предпринимались попытки назначения таким пациентам амиодарона, однако, по данным П. Бругада, прием амиодарона и β-блокаторов не предупреждает внезапную смерть у таких больных (26% в течение 3 лет, что достоверно не отличается от смертности больных, не получавших лечение, которая составляет 31%) [2]. В последнее время более активно ведется поиск препаратов, которые зможно будет применять для лечения данного синдрома.

Единственным достоверно эффективным методом лечения больных с симптомным вариантом синдрома Бругада в настоящее время считается имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), предотвращающего эпизоды ВС. Впервые концепция создания имплантируемого прибора возникла в 1970 году у M. Mirowski и M. Mower после внезапной смерти их коллеги. В 1980 году M. Mirowski впервые успешно выполнил имплантацию кардиовертера-дефибриллятора молодой женщине с рецидивирующими эпизодами остановки кровообращения вследствие фибрилляции желудочков [1]. В процессе работы ИКД постоянно модернизировался, увеличился срок его эксплуатации, усовершенствовалась методика имплантции и многое другое.

Большинство антиаритмических препаратов для лечения и профилактики фибрилляции желудочков у больных с синдромом Бругада либо малоэффективны (амиодарон, бета-блокаторы), либо противопоказаны (прокаинамид, флекаинид, дизопирамид). Исключением является хинидин, препарат, угнетающий I_{to} – каналы и способствующий восстановлению нарушений потенциала действия и реполяризации при синдроме Бругада, который показал высокую клиническую эффективность как в виде основного средства, так и в сочетании с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора [17].

По некоторым данным, прием амиодарона на фоне имплантированного кардиовертера-дефибриллятора может уменьшить частоту его разрядов (хотя эффективность амиодарона в предотвращении аритмий, как было сказано выше, не доказана)[2].

Вопрос об имплантации кардиовертера-дефибриллятора пациентам с бессимптомным вариантом синдрома Бругада в настоящее время подвергается всестороннему обсуждению. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана бессимптомным пациентам мужского пола в возрасте 30-40 лет, имеющим семейный анамнез по внезапной смерти, либо мутацию в гене SCN5A, спонтанные изменения в отведениях $V_1 – V_3$ ЭКГ.

Прогноз

Прогноз при синдроме Бругада серьезный: больные часто умирают во время приступов вследствие ФЖ. Частота ВС при отсутствии адекватного лечения, по данным разных авторов, колеблется от 10 до 40% в год, причем риск у больных с постоянными и периодическими изменениями ЭКГ является одинаковым [2].

Литература

1. Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Джанджгава А.О., Кузнецов Ю.В., Волошко С.В. Использование имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов у пациентов категории высокого риска внезапной сердечной смерти. Кардиология 2008; 2:25-34.

2. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В. Синдром Бругада. Кардиология 2003;11:80-85.

3. Воротняк А.Д. Синдром Бругада. Medicus Amicus.

4. Генерозов Э.В., Гиляров Н. А., Новикова М.В. и др. Синдром Бругада: обзор литературы и клиническое наблюдение необычного течения заболевания. Кардиология 2006; 46(9): 77-87.

5. Гордиенко С. Смерть без видимой причины. Еженедельник « 2000». 2005; № 27-28.

6.Дупляков Д.В. Блокада правой ножки пучка Гисса, подъём сегмента ST в отведениях V1-V2(V3) и опасные для жизни нарушения сердечного ритма. Кардиология 2001; 8:93-96.

7.Иванов Г.Г., Сметнёв А.С., Сыркин А.Л., Дворников В.Е. и др. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти. Кардиология 1998; 12:64-73.

8. Лиманкина И.Н. Синдром Бругада и бругадоподобные изменения на ЭНГ при лечении психотропными препаратами. ВА 2008; № 50: 40-46.

9.Макаров Л.М. Синдром Бругада. Медицина неотложных состояний. Специализированный научно-практический журнал 2008; 1(14): 96-99.

10.Макаров Л.М., Бругада П., Чупрова С.Н. и др. Клинико-электрокардиографические особенности синдрома Бругада (клиническое наблюдение семейного случая и обзор литературы). Кардиология 2002; 11: 94-100.

11. Макаров Л.Н., Чупрова С.Н., Киселева И.И. Укорочение интервала Q-T в семьях с отягощенным анамнезом по случаям внезапной смерти в молодом возрасте. Издательство «Медиа Сфера» 2005.

12. Решотько Д. От лечения ишемической болезни сердца к профилактике внезапной смерти. Медицинская газета «Здоровье Украины».2003; №69.

13. Шубик Ю.В., Яшин С.М. Синдром Бругада: клинико-электрофизиологические проявления. Вестник аритмологии 1999; 14: 49-52.

14. Antzelevitch C., Brugada P., Brugada J et al. The Brugada syndrome. New York: Futura Pbl Co Ink 1999: 99.

15. Brugada R. Use of intravenous antiarrhythmics to identify concealed Brugada syndrome. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2000; 11: 45-47.

16. Brugada J., Brugada R., Brugada P. Brugada syndrome. Arch Mal Coeur Vaiss 1999; 92: 847-850.

17. 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 precordial leads V1 to V3. Circulation 2002; 105: 73—78.

18. Brugada P., Brugada R., Antzelevitch C., Brugada J. The Brugada syndrome . Arch Mal Coeur Vaiss 2005; 98(2): 115-122.

19.Gussak I., Antzelevich C., Bjerregaard P. et al. The Brugada syndrome: clinical, electrophisiologic and genetic aspects. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 5-15.

20. Jeffrey A, Towbin JA. Наследственные и приобретенные причины внезапной смерти. Medicus Amicus, 2008.

Поступила 29.10.09