

Рубрика: кардиостимуляция

© И.В. ПРОНИЧЕВА, С.Ю. СЕРГУЛАДЗЕ, 2019

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2019

УДК 616.124-008.318

DOI: 10.15275/annaritmol.2019.3.7

**РОЛЬ ПРОГРАММИРОВАННОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ
СТИМУЛЯЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ БРУГАДА: ВОЗМОЖНА
ЛИ ТОЧНАЯ ОЦЕНКА РИСКА АРИТМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ?***Тип статьи: обзорная статья***И.В. Проничева, С.Ю. Сергуладзе**

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

Проничева Ирена Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-кардиолог, orcid.org/0000-0003-2669-2474, E-mail: irene_pr@mail.ru;

Сергуладзе Сергей Юрьевич, доктор мед. наук, ст. науч. сотр., заведующий отделением

Синдром Бругада – редкое наследственное аритмогенное заболевание, характеризующееся блокадой правой ножки пучка Гиса с подъемом сегмента ST в правых грудных отведениях и высоким риском внезапной сердечной смерти, которая наступает вследствие злокачественных желудочковых аритмий. Ведение пациентов с синдромом Бругада зависит от стратификации риска. Однако до сих пор стратификация риска остается проблемой, особенно в случае отсутствия документированной остановки сердца или фибрилляции желудочков в анамнезе. Ценность результатов программированной электростимуляции сердца для прогнозирования риска развития аритмических событий при синдроме Бругада – самый спорный момент. Ряд авторов полагает, что индукция фибрилляции желудочков с помощью программированной электростимуляции является предиктором развития спонтанных жизнеугрожающих желудочковых аритмий во время последующего наблюдения, тогда как результаты других крупных исследований не подтверждают эту концепцию. Вопрос не в том, коррелирует ли индуцируемость фибрилляции желудочков с аритмическим риском; во всех сериях показатель индуцируемости фибрилляции желудочков самый высокий у пациентов, выживших после остановки сердца, промежуточный у лиц с обмороком и самый низкий у людей, которые не имеют симптомов. Главный вопрос заключается в том, достаточно ли надежна прогностическая информация, обеспечиваемая индуцируемостью фибрилляции желудочков, для принятия клинических решений. Поэтому в настоящем обзоре описаны прошлые и текущие результаты использования этого метода в прогнозировании сердечных событий при синдроме Бругада и обсуждается его роль в идентификации пациентов высокого риска.

Ключевые слова: синдром Бругада; программированная электростимуляция; стратификация риска; внезапная сердечная смерть; фибрилляция желудочков; имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; желудочковая тахикардия; верхушка правого желудочка; выводной тракт правого желудочка.

**THE ROLE OF PROGRAMMED VENTRICULAR STIMULATION
IN BRUGADA SYNDROME: WHETHER AN ACCURATE ASSESSMENT
OF RISK FOR ARRHYTHMIC EVENTS IS POSSIBLE?****I.V. Pronicheva, S.Yu. Serguladze**

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Irena V. Pronicheva, Cand. Med. Sc., Senior Researcher, Cardiologist, E-mail: irene_pr@mail.ru;
Sergey Yu. Serguladze, Dr. Med. Sc., Senior Researcher, Head of Department

Brugada syndrome is a rare hereditary arrhythmogenic disease characterized by the right bundle branch block with ST elevation in the right chest leads and a high risk of sudden cardiac death which occurs due to malignant ventricular arrhythmias. The treatment of patients with Brugada syndrome depends on the risk stratification. However, until now, risk stratification remains a problem, especially if there is no documented cardiac arrest or ventricular fibrillation in history. The value of the results of programmed cardiac electrical stimulation for predicting the risk of arrhythmic events in Brugada syndrome is the most controversial issue. Some authors suggest that the induction of ventricular fibrillation using programmed electrostimulation is a predictor of the development of spontaneous life-threatening ventricular arrhythmias during follow-up, while other large studies do not confirm this concept. The question is not whether the inducibility of ventricular fibrillation correlates with arrhythmic risk; in all series, the index of inducibility of ventricular fibrillation is highest for patients who survived after cardiac arrest, intermediate for people with syncope and the lowest for persons who have no symptoms. The main question is whether the prognostic information provided by the inducibility of ventricular fibrillation is reliable enough to make clinical decisions. In this review, past and current results of using this method for predicting cardiac events in Brugada syndrome are described, and its possibilities for identifying high-risk patients are discussed.

Keywords: Brugada syndrome; programmed electrical stimulation; risk stratification; sudden cardiac death; ventricular fibrillation; implantable cardioverter defibrillator; ventricular tachycardia; right ventricular apex; right ventricular outflow tract.

Введение

Синдром Бругада (СБ) является аритмогенным заболеванием, характеризующимся специфическими изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде сводчатой (coved-type) элевации сегмента *ST* в правых грудных отведениях (Бругада-паттерн 1 типа). Со времени первого сообщения о синдроме в 1992 г. [1] он был признан причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) из-за фибрилляции желудочков (ФЖ) у лиц среднего возраста, особенно у мужчин [2]. Истинная распространенность СБ точно не известна и оценивается приблизительно в 0,05% [3]. В Северной и Южной Америке, а также Европе встречаемость заболевания ниже, а в Азии, особенно в странах Юго-Восточной Азии, таких как Таиланд и Филиппины, — выше [4].

Стратификация риска при СБ по-прежнему является проблемой, особенно в бессимптомных случаях. Согласно общему мнению, пациентам с СБ, пережившим остановку сердца или имеющим документированные эпизоды ФЖ, должен быть имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (КВД), который эффективно предотвращает ВСС [5]. Однако для остальных больных с ЭКГ 1 типа без желудочковых аритмий (ЖА) или ВСС в анамнезе оптимальный подход к лечению все еще не найден. Поэтому факторы, связанные с повышенным риском ЖА и ВСС при СБ, остаются предметом непрекращающихся дискуссий.

Прогностическая значимость индукции ЖА с помощью программированной электрической стимуляции (ПЭС) в определении риска развития сердечных событий у пациентов с СБ является наиболее спорной темой. Авторы второго

согласительного отчета по СБ, опубликованного в 2005 г., рассматривают ПЭС как краеугольный камень терапевтической стратегии [3]. Тем не менее другие исследования не смогли идентифицировать индуцируемость устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) или ФЖ с помощью ПЭС как предиктора сердечных событий (кардиальный обморок, ЖТ/ФЖ или ВСС) [2, 6–8].

Исходя из вышесказанного, становится очевидным, что обсуждение текущих данных, касающихся проблемы ПЭС и ее эффективности в прогнозировании жизнеугрожающих аритмических событий у пациентов с СБ, крайне актуально, и это послужило основанием для данного исследования. Кроме того, в настоящем обзоре будут рассмотрены возможные причины расхождений в определении прогностической ценности результатов ПЭС.

Прогностическая значимость результатов ПЭС для определения риска аритмических событий при синдроме Бругада

Доказательства за

Педро и Жозеп Бругада (Pedro and Josep Brugada) были первыми, кто предложил в 2002 г. использовать для стратификации риска при СБ результаты инвазивного электрофизиологического исследования (ЭФИ), включавшего протоколы ПЭС. Этот подход был основан на регистре данных 252 пациентов, показавшем, что индуцируемость ЖА во время ЭФИ была предиктором рецидива аритмии как у больных с прерванной ВСС, так и у лиц с обмороком ($p=0,001$ и $p=0,03$ соответственно). У людей без симптомов наличие спонтанной ЭКГ 1 типа ($p=0,001$)

и индукция устойчивых ЖА во время ЭФИ ($p=0,007$) были предикторами возникновения аритмических событий во время наблюдения [9].

Затем P. Brugada et al. сообщили о самой большой на тот момент популяции пациентов с СБ, изученной с помощью ПЭС. Из 434 исследованных больных у 180 развились спонтанные симптомы (обмороки или прерванная ВСС), а 263 были бессимптомными на момент постановки диагноза. Устойчивая ЖА была индуцирована в 217 случаях (49%). У симптомных больных аритмии индуцировались чаще (126/180, 70%), чем у лиц без симптомов (91/263, 34%) ($p=0,0001$). Индуцируемость ЖА была статистически значимым предиктором аритмических событий во время наблюдения. У 60 из 217 (28%) пациентов с индуцируемыми ЖА отмечена спонтанная ФЖ по сравнению с 5 из 221 больного (2%), у которых ЖА не индуцировались ($p=0,0001$) [10].

Последующие наблюдения группы Brugada также показали, что у пациентов без предшествующей остановки сердца в случае индукции ФЖ частота аритмических событий была значительно выше, чем у больных без индуцируемых ЖА (13,9% против 1,1%; $p=0,008$), и что индуцируемость ЖА при ПЭС является независимым предиктором аритмических событий (отношение рисков (ОР) 8,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,8–25; $p=0,0001$) [11].

Это позволило авторам считать ПЭС полезной для выявления пациентов с высоким риском ВСС и рекомендовать имплантацию КВД симптомным больным с СБ, у которых ЖТ/ФЖ не была документирована, но развилась во время ПЭС в двух точках с двумя или тремя экстра-стимулами [10, 12]. В результате индуцируемость устойчивой ЖТ/ФЖ была в значительной степени принята группой опытных электрофизиологов в качестве фактора, управляющего тактикой лечения пациента с СБ [13].

В 2008 г. V. Venito et al. сообщили о результатах проспективного исследования, включавшего 384 пациента, за которыми велось наблюдение в течение 58 мес в среднем [14]. Частота сердечных событий была значительно выше у больных мужского пола с положительными результатами ПЭС, чем у пациентов мужского пола без индуцируемых ЖА (74,1% против 27,6%; $p<0,001$). Многофакторный анализ показал, что индуцируемость ЖА при ПЭС является независимым предиктором сердечных событий (ОР 2,93; 95% ДИ 1,14–7,55; $p=0,02$).

Обратной стороной вывода о связи положительных результатов ПЭС с риском спонтанной ФЖ явилось предположение о том, что отсутствие индукции ЖТ/ФЖ во время ЭФИ связано с низким риском развития спонтанной ФЖ. С. Giustetto et al. выявили прогностическую ценность отрицательной ПЭС, особенно у пациентов с предыдущими обмороками: ни у одного из больных с отрицательной ПЭС не развились аритмические события, при этом у 15% пациентов с положительным результатом ПЭС они были отмечены в течение 30 ± 21 мес наблюдения ($p=0,004$) [15].

P. Delise et al., исследовавшие 320 больных с Бругада-паттерном 1 типа без предшествующей остановки сердца, также сообщают об отрицательной ПЭС как о предикторе благоприятного прогноза. Электрофизиологическое исследование с ПЭС было выполнено в 245 случаях, средний период наблюдения составил 40 мес. Главные аритмические события (остановка сердца с реанимацией, ЖТ/ФЖ) произошли у 14% пациентов с положительными результатами ПЭС и у 5,3% больных, которым ПЭС не проводилась, в то время как у пациентов с отрицательными результатами ПЭС главные аритмические события вовсе не были отмечены [16]. Все главные аритмические события произошли в тех наблюдениях, в которых имелось по крайней мере два потенциальных фактора риска (обморок, семейная история ВСС и/или положительная ПЭС). Авторы заключили, что единственный клинический фактор риска, в том числе положительная ПЭС, не может идентифицировать больных с наибольшим риском и требуется многопараметрический подход для его оценки (включая обморок, семейную историю ВСС и положительную ПЭС), при этом пациентами с наибольшим риском являются те, у кого фиксируется спонтанный Бругада-паттерн 1 типа и по меньшей мере два фактора риска. Лучшей комбинацией, способной предсказать основные аритмические события, была комбинация спонтанной ЭКГ 1 типа, обморока, семейного анамнеза ВСС и положительной ПЭС (С-статистика 0,87; 95% ДИ 0,82–0,90). Таким образом, авторы сообщили об очень интересном комбинированном клиническом и электрофизиологическом подходе для стратификации риска при СБ.

В нашем последнем исследовании 2017 г., которое включало небольшую когорту из 46 пациентов, ПЭС была выполнена в 34 случаях (74%). У 12 (26%) больных, переживших клиническую

смерть с успешными реанимационными мероприятиями, ПЭС не проводили. Полиморфная ЖТ/ФЖ была индуцирована с нанесением до двух экстрастимулов у 27 (79%) пациентов, из них 19 (70%) синкопальных и 8 (30%) бессимптомных. Никаких существенных различий в частоте индуцируемости между двумя группами не наблюдалось ($p=0,31$). Индуцируемость ЖТ/ФЖ была полезна для прогнозирования сердечных событий в течение среднего периода наблюдения 72 мес ($p=0,02$ во всех случаях и $p=0,006$ при отсутствии документированных ФЖ). Кроме того, благодаря проведению ЭФИ удалось обнаружить, что носители мутаций в гене SCN5A имеют более выраженные нарушения проводимости, ассоциированные с аритмическим риском, чем генотип-отрицательные пробы (интервал A–H $168,0 \pm 28,9$ мс, интервал H–V $85,8 \pm 17,0$ мс; $p < 0,001$) [17].

Таким образом, все вышеперечисленные опубликованные исследования подтверждают прогностическую ценность ПЭС отдельно или в сочетании с другими факторами риска.

Доказательства против

Полемика началась, когда ни S.G. Priori et al. [2], ни L. Eckardt et al. [18] не смогли воспроизвести такие же результаты, как группа Brugada, и, соответственно, не подтвердили прогностическую ценность теста в своей когорте пациентов с СБ.

S.G. Priori et al. выполнили ПЭС у 86 больных с СБ, из них у 57 (66%) была индуцирована ФЖ или устойчивая ЖТ. В целом чувствительность и специфичность индукции ЖА составили 66 и 34% соответственно. Анализ Каплана–Мейера кумулятивной выживаемости после остановки сердца не смог продемонстрировать связь между индуцируемостью ЖТ/ФЖ и спонтанным возникновением ФЖ. Исследователи предположили, что использование ПЭС может привести к ненужной имплантации КВД из-за высокой частоты индуктивности ЖТ/ФЖ [2].

L. Eckardt et al. провели ПЭС у 188 пациентов с ЭКГ-паттерном Бругада 1 типа. В течение среднего периода наблюдения 40 мес в 9 случаях наблюдались аритмические события, из них 5 (56%) являлись индуцибельными ЖА. Положительные и отрицательные прогностические значения были низкими (5,4% и 95,7% с нанесением до трех экстрастимулов, 6,6% и 96,4% с нанесением до двух экстрастимулов). Индуцируемость ЖТ/ФЖ не была предиктором исхода по

анализу совокупной выживаемости сердечных событий по Каплану–Мейеру [18].

В 2005 г. вторая согласительная конференция отразила эти противоречия в уровне рекомендаций по использованию ПЭС у пациентов со спонтанной ЭКГ 1 типа (класс IIa) и у больных без спонтанной ЭКГ 1 типа (класс IIb) [3]. В 2006 г. рекомендации Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА), Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology – АСС) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по лечению желудочковых аритмий и предотвращению ВСС также отразили текущие дебаты и не дали строгих показаний к ПЭС при СБ (класс IIb) [5].

Полемика переросла в разочарование, когда результаты двух независимых метаанализов, опубликованных в 2006 г. и 2007 г., показали, что ПЭС не имеет большого значения для прогнозирования спонтанной ФЖ [19, 20]. А.К. Gehi et al. провели систематический обзор 30 проспективных исследований, аккумулирующих данные по 1545 пациентам. Они оценили относительный риск и разницу в риске события (обморок, ВСС или КВД-шок) для разнообразных факторов риска при СБ. У 785 больных была выполнена ПЭС. В течение среднего периода наблюдения 32 мес индукция ФЖ/ЖТ при ПЭС не была независимым предиктором этих событий (ОР 1,88; 95% ДИ 0,62–5,73; $p=0,27$) [19]. Другой метаанализ включил в общей сложности 1217 пациентов с СБ из 15 исследований. В течение среднего периода наблюдения 34 мес положительные результаты ПЭС не показали независимой прогностической ценности возникновения спонтанных ФЖ/ЖТ (ОР 1,5; 95% ДИ 0,05–4,06; $p=0,399$) [20].

Кроме того, в двух многоцентровых исследованиях, проведенных в Европе (исследование FINGER – France, Italy, Netherlands, GERmany) [8] и Японии [6], был поставлен вопрос о том, имеет ли ПЭС какую-либо прогностическую ценность при СБ.

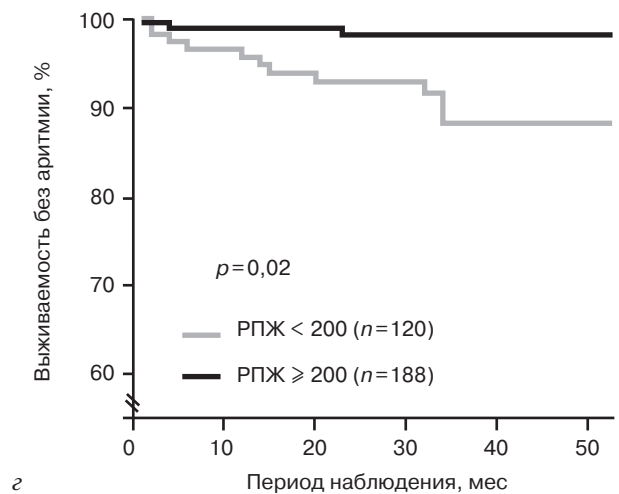
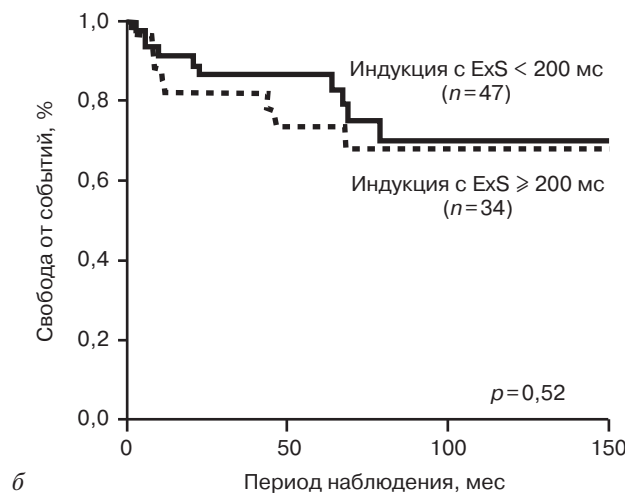
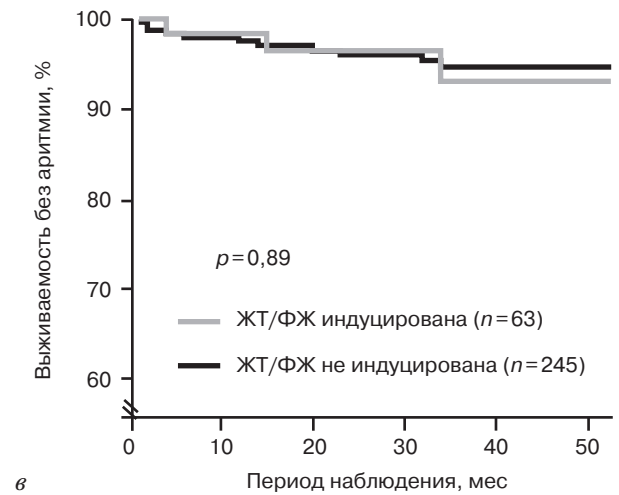
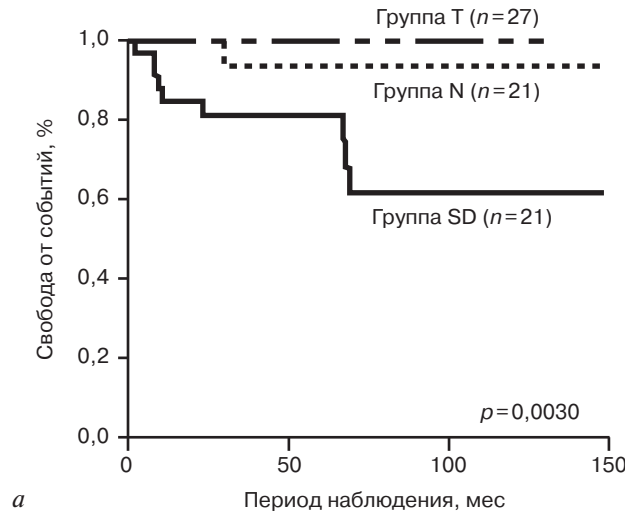
В регистре FINGER, крупнейшем многоцентровом европейском исследовании, включавшем 1029 пациентов, ПЭС была выполнена у 638 (62%) человек. В рамках регистра FINGER изучили самую большую серию больных, известную на сегодняшний день. В 262 случаях (41%) были индуцированы устойчивые ЖТ. Частота индуцируемой ЖТ была выше у симптомных пациентов (125/269, 46%), чем у бессимптомных

больных (137/369, 37%; $p=0,02$), но статистически не отличалась между группами с остановкой сердца, обмороком и бессимптомной группой (44%, 47% и 37% соответственно; $p=0,06$). Средний период наблюдения составил 31,9 мес. Однофакторный анализ выявил достоверную связь между индуцируемостью устойчивых ЖА и более коротким временем до развития первого аритмического события. Однако при многофакторном анализе связь между индуцируемостью ЖА и аритмическими событиями терялась ($p=0,48$) [8].

В исследовании S. Kamakura et al., которое включало 330 пациентов, ПЭС была выполнена у 232 человек (70%). Частота индукции ФЖ или полиморфной ЖТ была значительно выше у симптомных, чем у бессимптомных пробандов (61/123, 50%; $p<0,005$). Тем не менее среди

172 наблюдений Бругада-паттерна I типа частота индукции ФЖ или полиморфной ЖТ составила 66% (27/41) у пациентов с ФЖ, 78% (31/40) у лиц с обмороками и 57% (52/91) у бессимптомных больных, хотя эти значения и не были статистически значимыми. При многомерном анализе в течение среднего периода наблюдения 48,6 мес для пациентов с ЭКГ-паттерном Бругада I типа индуцируемость ФЖ/ЖТ не была независимым предиктором сердечных событий ($p=0,54$) [6].

В целях внесения ясности S.G. Priori et al. провели исследование PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation preDICTive value – прогностическая ценность программированной электрической стимуляции) – многоцентровый проспективный регистр, охвативший 308 больных с СБ без предшествующей истории ВСС [21].



Кривые выживаемости и свободы от аритмии у пациентов с синдромом Бругада и отсутствием предшествующей остановки сердца в соответствии с различными стратегиями стратификации риска:

а, б – в исследовании H. Makimoto et al. [22]; в, з – в исследовании S.G. Priori et al. [21]

Всем пациентам выполняли ПЭС для оценки индуцируемости устойчивых ЖТ/ФЖ. Исследователи не обнаружили никакой связи между индуцируемостью ЖА при ЭФИ и последующими аритмическими событиями в течение среднего периода наблюдения 36 мес (см. рисунок). Хотя индуцируемость ФЖ не была предиктором риска, авторы выявили сильную корреляцию между коротким эффективным рефрактерным периодом желудочков (<200 мс) и последующими аритмическими событиями (ОР 3,91; 95% ДИ 1,03–12,79). Эти показатели отличаются от данных Н. Makimoto et al., которые показали, что кривые выживаемости и свободы от ФЖ у 81 пациента с положительными результатами ПЭС были идентичны независимо от того, была ли ФЖ индуцирована с интервалом сцепления <200 мс или нет (см. рисунок) [22].

Согласно Н. Makimoto et al. (см. рис. а), риск спонтанной фибрилляции желудочков (ФЖ) выше для пациентов, у которых ФЖ была индуцирована однократной или двойной экстрасимуляцией (группа SD), чем для пациентов с ФЖ, индуцированной тройной экстрасимуляцией (группа Т), или для пациентов, у которых ФЖ не была индуцирована (группа N). Напротив, S.G. Priori et al. (см. рис. в) показывают идентичные кривые выживаемости, независимо от количества экстрасимулов, необходимых для индукции желудочковой тахикардии (ЖТ) или ФЖ во время электрофизиологического исследования. В исследовании S.G. Priori et al. пациенты с рефрактерным периодом желудочков (РПЖ) <200 мс имели более высокий риск спонтанной ФЖ (см. рис. г). В исследовании, проведенном Н. Makimoto et al., кривая выживаемости без аритмических событий для пациентов с ФЖ, индуцированной экстрасимуляцией с использованием интервалов сцепления <200 мс (что предполагает короткий рефрактерный период), не отличалась от таковой у пациентов, у которых ФЖ индуцировалась с более длинным интервалом сцепления (см. рис. б).

Результаты исследования PRELUDE в 2013 г. нашли отражение в Международном консенсусном экспертном заключении трех медицинских обществ, представляющих электрофизиологию в Северной Америке, Европе и Азиатско-Тихоокеанском регионе, – Общества сердечного ритма (Heart Rhythm Society – HRS), Европейской ассоциации ритма сердца (European Heart Rhythm Association – EHRA) и Азиатско-Тихоокеанского общества ритма сердца (Asia-Pacific

Heart Rhythm Society – APHRS). В соответствии с данным заключением ПЭС была рекомендована только асимптомным пациентам, а вопрос об имплантации КВД предлагалось рассматривать в отношении больных с диагностированным СБ, основываясь на индукции ФЖ во время ПЭС (класс IIb) [23]. Рекомендации HRS/EHRA/APHRS принципиально не расходятся с последующими рекомендациями ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике ВСС от 2015 г., в последних только уточняется, что ПЭС проводится в двух точках правого желудочка с двумя или тремя экстрасимулами, при этом эксперты ESC подчеркивали, что прогностическая значимость ПЭС у больных с СБ не доказана [24].

Таким образом, некоторые из приведенных выше исследований показали, что ПЭС имеет некоторую диагностическую ценность из-за более высокой частоты индукции ФЖ или полиморфной ЖТ у симптомных пациентов по сравнению с бессимптомными лицами. Тем не менее все упомянутые исследования отрицают прогностическую ценность ПЭС для сердечных событий.

Возможные причины расхождений

Причиной противоречивых результатов различных исследований [8, 23, 25, 26] и метаанализов [19, 20] в определении прогностической ценности ПЭС для стратификации риска, вероятно, является многофакторность, в первую очередь различия в популяциях пациентов (например, процент больных с симптомами на момент исследования, спонтанный или лекарственно-индуцированный ЭКГ-паттерн 1 типа), а также продолжительности наблюдения (см. таблицу).

Не менее важно, что протокол стимуляции отличается в каждом исследовании. Известно, что протокол стимуляции заметно влияет на степень индуцируемости ЖТ или ФЖ при СБ [18]. По данным М. Gasparini et al., у пациентов с СБ показатель индуктивности ЖА во время ПЭС был высоким (85%) и увеличивался с ростом агрессивности протокола, независимо от клинического проявления [28].

Методологические различия в протоколах стимуляции, используемых для ПЭС, включают количество дополнительных стимулов, минимальный используемый интервал сцепления (до 200 мс или до рефрактерности желудочков), место стимуляции (верхушка правого желудочка (ВПЖ) и/или выводной тракт правого желудочка

Электрофизиологическое исследование в прогнозировании сердечных событий

Регистр	Год	ЭФИ, <i>n</i> (всего 188)	Спонтанная ЭКГ I типа, <i>n</i> (%)	Симптомы, <i>n</i> (%)	ПЭС (+), <i>n</i> (%)	Протокол ПЭС	Средний период наблюдения, мес	События, <i>n</i> (%)	ОР
M. Takagi et al. [7]	2007	146 (всего 188)	143/188 (76)	83/188 (44)	114/146 (78)	2 сайта, 3 экстрастимула	37,0	13/166 (7,8)	н/д
S.G. Priori et al. (PRELUDE) [21]	2015	308	171 (56)	65 (21)	126 (41)	2 сайта, 2 длины цикла, 3 экстрастимула	34,0	14 (4,5)	н/д
V. Probst et al. (FINGER) [8]	2010	638	297 (47)	233 (36)	262 (41)	2 сайта, 2 длины цикла, 3 экстрастимула	31,9	23 (3,6)	н/д
J. Sierra et al. [25]	2015	403	101 (25)	121 (33)	71 (18)	1 сайт, 3 длины цикла, 3 экстрастимула	57,3	25 (6,2)	8,3
J. Sierra et al. [26]	2017	215	0 (0)	0 (0)	17 (8)	1 сайт, 3 длины цикла, 3 экстрастимула	52,8	5 (2,3)	3,5
J. Sroubek et al.* [27]	2016	1312	696 (47)	429 (33)	253 (19)**	1–2 сайта, 2–3 длины цикла, 1–3 экстрастимула	38,3	65 (5,0)	3,3**

* Сводный анализ восьми исследований, включая данные из регистров PRELUDE и FINGER.

** ≤2 экстрастимулов.

Примечание. ЭФИ – электрофизиологическое исследование; ПЭС – программируемая электрическая стимуляция; ОР – отношение рисков.

(ВТПЖ), а также амплитуду электрического импульса при стимуляции.

В исследовании FINGER [8] и двух многоцентровых проспективных исследованиях, выполненных в Японии в 2007 г. и 2009 г., использовался протокол стимуляции двух отделов правого желудочка (ВПЖ и ВТПЖ) с нанесением до трех дополнительных стимулов [6, 7]. Необходимо отметить, что минимальный интервал сцепления экстрасимулов (сильная детерминанта скорости индукции ФЖ) был сохранен выше 200 мс в исследовании FINGER, но был снижен вплоть до рефрактерности желудочков в японских регистрах. Следовательно, процент бессимптомных пациентов с индуцированной ФЖ в японских исследованиях был выше (до 57%), чем в исследовании FINGER (37%). Тем не менее процент больных, у которых была отмечена спонтанная ФЖ во время наблюдения в этих исследованиях, был ниже, чем прогнозировалось на основании данных, опубликованных P. Brugada et al. [10], и, как представляется, не зависит от результатов ПЭС.

В дальнейшем предпринимались попытки улучшить прогностическую точность программированной желудочковой стимуляции, ограничивая определение «положительная ПЭС» только устойчивой ЖТ/ФЖ, индуцированной одним или двумя экстрасимулами, не принимая во внимание индукцию ЖА с помощью трех экстрасимулов. Используя этот подход у 42 пациентов с бессимптомным СБ, H. Makimoto et al. сообщили, что у 2 из 17 (12%) больных, которые имели ФЖ, индуцированную одиночными или двойными экстрасимулами, прогноз был хуже (развилась ФЖ в течение 6 лет наблюдения), в отличие от 14 пациентов с ФЖ, индуцированной тройной стимуляцией ($p=0,004$), и 11 пациентов без индукции ФЖ ($p=0,001$), у которых аритмические события отмечены не были [22]. Положительные и отрицательные прогностические значения ФЖ и ЖТ, индуцированные нанесением до двух экстрасимулов (36% и 87% соответственно), были больше, чем при нанесении трех дополнительных стимулов (23% и 81% соответственно). H. Makimoto et al. пришли к выводу, что однократные или двукратные дополнительные стимулы при ПЭС обеспечивают адекватный прогностический показатель при СБ и что участок стимуляции и интервал сцепления дополнительных стимулов не являются прогностическим показателем при СБ.

Тем не менее по крайней мере два исследования показали, что нанесение однократных или

двойных экстрасимулов не лучше, чем тройная стимуляция для прогнозирования спонтанной ФЖ. Во-первых, M. Takagi et al. сообщили, что ни у одного из 30 пациентов, у которых ФЖ была индуцирована одним или двумя экстрасимулами, не развилась спонтанная ФЖ в течение 3 лет наблюдения [7]. Во-вторых, регистр PRELUDE, который использовал единый фиксированный протокол стимуляции в 10 центрах, также не показал преимущества определенного числа экстрасимулов. На тот момент не было соглашения о том, как ПЭС должна выполняться у больных с СБ, и ACC/АНА/ESC в руководстве по лечению ЖА и профилактике ВСС не рекомендовали какой-либо конкретный протокол [5].

В отсутствие рекомендаций S.G. Priori et al. [21] согласовали протокол стимуляции, состоящий из двух основных циклов базовой желудочковой стимуляции длительностью 600 и 400 мс (S1) и до трех экстрасимулов (S2–S4) в соответствии с протоколом, опубликованным P. Brugada et al. [11]. Был установлен минимальный интервал сцепления дополнительных стимулов, равный 200 мс при нанесении до двух экстрасимулов (S2 и S3) и равный желудочковой рефрактерности, если применялось до трех экстрасимулов (S4). Протокол стимуляции выполнялся сначала из ВПЖ, затем из ВТПЖ, если только у пациента не индуцировалась ЖТ в первом месте. У 126 из 308 (41%) больных была вызвана ФЖ или полиморфная ЖТ. В 5,5% случаев ЖА были индуцированы одиночными экстрасимулами, в 44,5% – двойными, в 50% – тройными экстрасимулами. Воспроизводимый результат ПЭС составил только 34%. В течение среднего периода наблюдения 36 мес индуцируемость ФЖ или полиморфной ЖТ не была связана с возникновением аритмических событий (3,9% у лиц с индуцированными ЖА против 4,9% у лиц без индуцированных ЖА; $p=0,67$). Хотя протокол стимуляции, используемый в этом исследовании, был более агрессивным, чем в исследовании P. Delise et al. [16], отрицательная прогностическая ценность ПЭС оказалась ниже, чем в исследовании последнего (100%). Исследование PRELUDE продемонстрировало практически идентичные кривые выживаемости без аритмии (см. рис. в, г), независимо от количества экстрасимулов, необходимых для индукции ФЖ во время ЭФИ, – для 63 пациентов без предшествующей остановки сердца, у которых ФЖ была индуцирована одним или двумя экстрасимулами, и для 245 больных, у которых ФЖ либо не

была индуцирована, либо была индуцирована тремя экстрастимулами ($p=0,89$). Чувствительность и специфичность ПЭС для прогнозирования последующих аритмических событий с использованием трех экстрастимулов составили 35,7% и 58,8% соответственно. Ограничение ПЭС одним-двумя экстрастимулами улучшило специфичность до 74,2%, но снизило чувствительность до 25%. Таким образом, в регистре PRELUDE не было подтверждено, что индуцируемость ЖТ/ФЖ является значимым фактором риска у всех пациентов, а также у тех, у кого аритмия была индуцирована с помощью двух экстрастимулов.

Этот вывод согласуется с результатами двух метаанализов, исследования FINGER и многоцентровых проспективных исследований в Японии, но отличается от результатов исследования Н. Makimoto et al. (см. рис. а, б). Одной из причин несоответствия результатов регистра PRELUDE и исследования Н. Makimoto et al. может являться различный порядок стимуляции сайтов (ВПЖ и ВТПЖ) в протоколе ПЭС, так как Н. Morita et al. показали, что ЖТ/ФЖ легче индуцируется из ВТПЖ, чем из ВПЖ [29]. Интересно, что, хотя частота индукции ФЖ или ЖТ была одинаковой в регистре PRELUDE и исследовании J. Brugada et al. [11], частота аритмических событий во время наблюдения была значительно ниже в регистре PRELUDE (1,5% в год) по сравнению с исследованием J. Brugada et al. (4,1% в год). Это противоречие может быть связано с соответствующей тенденцией в исследованиях группы авторов под руководством Brugada.

Можно привести веские аргументы в пользу ограничения стимуляции только одной областью правого желудочка – верхушкой, избегая стимуляции ВТПЖ, чтобы увеличить специфичность ПЭС. Следует отметить, что этот шаг протокола ПЭС стабильно различается в исследованиях существующих групп ученых: группа авторов под руководством Brugada на протяжении многих лет демонстрирует положительные данные [25, 26, 30, 31], а другие многоцентровые исследования представляют отрицательные результаты [6, 8]. J. Sieira et al. в 2015 г. обновила регистр данных долгосрочного (в течение около 15 лет) наблюдения за больными с СБ, в настоящее время включающий 273 пациента с бессимптомным СБ, у которых проводили стимуляцию только ВПЖ [25]. Использовали протокол стимуляции, предложенный группой Brugada в 2003 г. Три основные длительности цикла базовой

стимуляции составляли 600, 500 и 430 мс, а минимальные интервалы сцепления экстрастимулов (максимум три экстрастимула) составляли эффективный рефрактерный период (≥ 200 мс) [11]. Положительные и отрицательные прогностические значения индукции ФЖ из ВПЖ для прогнозирования аритмических событий составили 18% и 98% соответственно. Используя тот же протокол у 321 из 363 (88,4%) бессимптомных пациентов со спонтанным или лекарственно-индуцированным Бругада-паттерном 1 типа (выживаемость без событий составила 99,0% через 1 год, 96,2% через 5 лет и 95,4% через 10 и 15 лет), J. Sieira et al. в 2015 г. показали, что только индуцируемость ЖТ/ФЖ оставалась значимым фактором риска при многомерном анализе (ОР 9,1; $p < 0,01$) [31].

Эти впечатляющие результаты контрастируют с данными трех японских исследований, проведенных в 2009 г., 2012 г. и 2018 г. (в первом сообщалось о 330 пациентах [6], во втором – о 108 [22], а в третьем – о 224 [32]), которые показывают, что место индукции ФЖ (ВПЖ против ВТПЖ) не связано с последующей спонтанной ФЖ. В двух последних регистрах сообщалось об использовании единого менее агрессивного протокола ПЭС для стратификации риска у пациентов без предшествующей остановки сердца [22, 32]. В этих исследованиях правый желудочек стимулировали из верхушки и выводного отдела. Последовательность мест стимуляции и количество дополнительных стимулов были следующими: одинарные и двойные экстрастимулы в ВПЖ, одинарные и двойные в ВТПЖ, тройные в ВПЖ, а затем тройные экстрастимулы в ВТПЖ. Исследования показали, что протокол индукции, включающий нанесение до двух дополнительных стимулов, имеет значительную прогностическую ценность в определении будущих аритмических событий. Кроме того, самый последний японский регистр продемонстрировал, что даже один дополнительный стимул может быть полезен для стратификации риска у пациентов со спонтанной ЭКГ 1 типа и обмороком, независимо от выбора места стимуляции.

Наконец, в 2016 г. J. Sroubek et al. провели объединенный анализ восьми проспективных наблюдательных исследований с включением больных с СБ без внезапной остановки сердца в анамнезе, которым была выполнена ПЭС. Многомерный анализ данных на индивидуальном уровне, который объединил в общей слож-

ности 1312 случаев, хотя и не включал в себя предыдущую работу группы Brugada, показал, что индуцируемость ФЖ во время инвазивного ЭФИ связана с повышенным риском развития аритмических событий (ОР 2,66; 95% ДИ 1,44–4,92) [27]. Примечательно, что исследование J. Sroubek et al. связало индуцируемость ЖА двумя дополнительными стимулами с повышенным риском будущих аритмических событий, в то время как нанесение до трех дополнительных стимулов снижало специфичность теста. Кроме того, индуцируемость была значительно связана с событиями с поправкой на переменные, включая картину ЭКГ и симптомы. Возможно, не менее важным стало то, что отсутствие индукции ФЖ показало умеренную отрицательную прогностическую ценность, о чем ранее сообщали С. Giustetto et al. и Р. Delise et al. [15, 16]. Вместе с тем J. Sroubek et al. предостерегают, что отрицательные результаты ПЭС не следует использовать в качестве доказательства, позволяющего избежать имплантации КВД, особенно в случае наличия других факторов высокого риска, особенно таких, как спонтанный Бругада-паттерн 1 типа или обморок, предположительно сердечного генеза. Эти важные результаты привели к возрождению интереса к роли инвазивного ЭФИ как инструмента для стратификации риска СБ.

Таким образом, хотя в нескольких ранних исследованиях использовались два сайта стимуляции (ВПЖ и ВТПЖ), в настоящее время преобладает мнение, что применение менее агрессивной стратегии, включающей стимуляцию только ВПЖ, повышает специфичность теста. Интересно, что протокол, который на данный момент рекомендуют к использованию J. Sieira et al., не включает повторение экстрастимулов [33]. По сравнению с другими протоколами исследования протокол J. Sieira et al. может быть менее агрессивным, и тот факт, что их уровень индуктивности является одним из самых низких среди опубликованных в литературе, является отражением этой точки различия. Более агрессивный протокол мог бы уменьшить специфичность теста и объяснить расходящиеся результаты, найденные в литературе.

Возможность применения результатов ПЭС для определения тактики ведения бессимптомных пациентов

Учитывая приведенные выше данные, в настоящее время вопрос состоит не в том, коррелирует ли индуцируемость ФЖ с аритмическим рис-

ком у больных СБ; во всех сериях показатель индуцируемости ФЖ является самым высоким у выживших после остановки сердца, промежуточным для лиц с обмороком и самым низким у асимптомных пациентов [20]. Центральный вопрос заключается в том, является ли прогностическая информация, обеспечиваемая индукцией ФЖ, достаточно надежной для принятия клинических решений, особенно у бессимптомных больных.

Согласно данным упомянутых многоцентровых исследований, риск спонтанной ФЖ через 4–6 лет был выше для больных с индуцированной ФЖ, хотя абсолютная разница (4,5% против 1,4%) слишком мала, чтобы с уверенностью рекомендовать различные стратегии лечения. Также очевидны существенные расхождения между результатами различных исследований. В многоцентровых исследованиях с длительными периодами наблюдения частота КВД-шоков при спонтанной ФЖ среди бессимптомных пациентов с индуцированной ФЖ составила 7% через 7 лет (1% в год) в Европе [34] и 3% через 5 лет (0,5% в год) в Японии [35], но 20% через 10–15 лет наблюдения в самой последней серии группы Brugada [25].

Одной из потенциально важных причин расхождений результатов у бессимптомных лиц является относительно низкая частота развития фатальных ЖА во всех сериях наблюдений за исключением исследований группы Brugada. В большинстве опубликованных серий (средний период наблюдения составил около 3,5 лет) у пациентов без симптомов со спонтанной ЭКГ 1 типа частота сердечных событий составила от 0% до 2,8%. Число случаев с аритмическими событиями во время наблюдения среди бессимптомных больных все еще слишком мало, чтобы оценить прогностическую значимость нескольких параметров, включая значение ПЭС. В двух многоцентровых исследованиях, проведенных в Европе [8] и Японии [6], только у 2,6% пациентов с бессимптомным течением болезни и индуцированной ФЖ, а также у 1,8% больных с отрицательной ПЭС спонтанная ФЖ наблюдалась в течение 4–5 лет наблюдения ($p=0,56$). Тем не менее на основе полученных данных будет преждевременно делать вывод о том, что долгосрочный риск для пациентов с бессимптомным СБ является незначительным, по следующим причинам:

1) Хотя 460 больных с бессимптомным СБ, которые перенесли ПЭС в обоих исследованиях, представляют собой самую большую когорту,

о которой когда-либо сообщалось, ограниченный размер популяции препятствует сужению доверительного интервала любого прогноза. Используя параметр 95% ДИ, из этих исследований можно только сделать вывод, что риск возникновения спонтанной ФЖ через 4–5 лет наблюдения, вероятно, составит 1–6% у бессимптомных взрослых с СБ и индуцированной ФЖ и 1–4% у лиц с отрицательными результатами ПЭС.

2) Хотя периоды наблюдения продолжают увеличиваться, их длительность все еще недостаточна для точной оценки долгосрочного риска этой врожденной патологии. Другими словами, мы просто не знаем, можно ли сопоставить риск 2,6% за 4 года с риском 26% за 40 лет.

Сейчас мы наблюдаем увеличение числа диагностированных случаев СБ наряду с экспоненциальным ростом научных статей, каждая из которых вносит свой вклад в наши знания о синдроме. Одновременно сложность этого заболевания также становится все более очевидной. Несмотря на растущий объем знаний, инвазивное ЭФИ с ПЭС по-прежнему не имеет определяющего значения в рамках тактики лечения и остается показанием класса IIb у пациентов с бессимптомным СБ и спонтанной электрокардиографической картиной Бругада 1 типа в качестве инструмента для стратификации риска, согласно рекомендациям по лечению ЖА и профилактике ВСС, выпущенным ACC/АНА в 2017 г. совместно с HRS [36].

Эти рекомендации поддерживаются несколькими крупными проспективными регистрами и недавним объединенным анализом индивидуальных данных пациентов, включившим 8 проспективных исследований. Относительно условий индукции ФЖ во время ПЭС между рекомендациями ESC от 2015 г. и АНА/ACC/HRS от 2017 г. есть небольшое различие: последние указывают, что необходимо использование одиночных и двойных экстрастимулов, а не двойных и тройных. Это уточнение опирается на выводы, которые сделали J. Sroubek et al. [32].

Необходимо заметить, что при более мягком клиническом профиле СБ, который пациенты демонстрируют в последнее время по сравнению с более ранними годами, индуцируемость ЖА во время ПЭС может потерять свою способность к прогнозированию из-за значительно более низкой предтестовой вероятности и необходимости более длительного периода наблюдения [37]. С другой стороны, отрицательные результаты ПЭС не устраняют будущий риск ЖА,

за исключением потенциально бессимптомных пациентов с лекарственно-индуцированным ЭКГ-паттерном 1 типа [26, 32].

Недавнее многоцентровое международное исследование SABRUS (Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome – обзор аритмических событий при синдроме Бругада), в которое были включены больные с СБ и аритмическими событиями, показало, что среди пациентов с СБ, у которых наблюдались аритмические события после имплантации КВД с целью первичной профилактики, 25% не соответствовали критериям показаний II класса для имплантации КВД [38]. Эта группа либо имела отрицательные результаты ПЭС, либо ПЭС им не выполнялась.

Для углубления нашего понимания предикторов сердечных событий у бессимптомных пациентов с СБ необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Роль инвазивного ЭФИ с протоколами ПЭС в стратификации риска пациентов с СБ горячо обсуждается уже второе десятилетие, однако все еще остается неопределенной, с разногласиями относительно клинической полезности этого метода диагностики. Большинство предыдущих исследований и два метаанализа предоставили доказательства того, что результаты ПЭС не имеют прогностической значимости для определения риска аритмических событий при СБ. Однако объединенный анализ результатов ЭФИ у пациентов с СБ (общее число больных 1312, средний период наблюдения 38 мес) показал, что ПЭС может предсказывать будущие аритмические события.

Причины, лежащие в основе противоречивых результатов исследований, остаются неясными, но предположительно связаны с многофакторностью. Последние данные говорят о том, что особенности протоколов стимуляции, применяемых в разных центрах, могут обуславливать различные выводы в отношении роли ПЭС в стратификации риска больных с СБ. Использование протокола стимуляции, описанного в регистре PRELUDE, для стратификации риска у пациентов без документированной ФЖ, в настоящее время нецелесообразно. Менее агрессивный протокол ПЭС для индукции ЖТ/ФЖ является предпочтительным для оценки риска у больных с СБ без предшествующей остановки сердца. Согласно последним исследованиям, следует проводить стимуляцию только одного сайта

(ВПЖ), причем использовать длину цикла базовой стимуляции (S1) 500 мс с последующим нанесением до двух экстрастимулов.

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что проблема ПЭС у пациентов с СБ — это развивающаяся история, которая постоянно меняется по мере накопления данных. В настоящее время в рекомендациях отражено мнение, что ЭФИ имеет показания класса Ib в качестве инструмента для стратификации риска. Важно отметить, что ЭФИ является не диагностическим тестом, а скорее инструментом, помогающим стратифицировать пациентов. В этом контексте отсутствие индукции ЖА во время ЭФИ является обнадеживающим фактором, учитывая, что отрицательное прогностическое значение ПЭС составляет 0,98. Одновременно индуцируемая ЖА не означает, что больной обязательно будет иметь аритмические события в дальнейшем, а говорит только о том, что пациент подвергается более высокому риску.

В любом случае проведение ПЭС и интерпретация результатов исследования требует осторожности и комплексной оценки. Кроме того, необходимы большие проспективные регистры с единообразными диагностическими критериями и протоколами ПЭС, чтобы оценить, насколько стимуляция только одного сайта может быть полезна для стратификации риска, особенно у бессимптомных лиц с СБ.

Очевидно, что на данный момент для прогнозирования риска при СБ должен использоваться комбинированный клинический и электрофизиологический подход. Каждого пациента следует оценивать индивидуально, уделяя особое внимание таким известным факторам риска, как пол, другие характеристики ЭКГ и семейный анамнез ВСС.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

- Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20 (6): 1391–6. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90253-j
- Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M., Pappone C., Della Bella P., Giordano U. et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation.* 2002; 105 (11): 1342–7. DOI: 10.1161/hc1102.105288
- Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M., Brugada J., Brugada R., Corrado D. et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation.* 2005; 111 (5): 659–70. DOI: 10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51
- Mizusawa Y., Wilde A.A. Brugada syndrome. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012; 5 (3): 606–16. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.964577
- Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M., Buxton A.E., Chaitman B., Fromer M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (5): e247–346. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.010
- Kamakura S., Ohe T., Nakazawa K., Aizawa Y., Shimizu A., Horie M. et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1–V3. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009; 2 (5): 495–503. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.816892
- Takagi M., Yokoyama Y., Aonuma K., Aihara N., Hiraoka M. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with Brugada syndrome: multicenter study in Japan. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007; 18 (12): 1244–51. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2007.00971.x
- Probst V., Veltmann C., Eckardt L., Meregalli P.G., Gaita F., Tan H.L. et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation.* 2010; 121 (5): 635–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887026
- Brugada J., Brugada R., Antzelevitch C., Towbin J., Nademanee K., Brugada P. 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 (1): 73–8. DOI: 10.1161/hc0102.101354
- Brugada P., Brugada R., Mont L., Rivero M., Geelen P., Brugada J. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14 (5): 455–7. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2003.02517.x
- Brugada J., Brugada R., Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation.* 2003; 108 (25): 3092–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000104568.13957.4F
- Brugada P., Brugada R., Brugada J. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation.* 2005; 112 (2): 279–92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.485326
- Wilde A.A., Antzelevitch C., Borggrefe M., Brugada J., Brugada R., Brugada P. et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation.* 2002; 106 (19): 2514–9. DOI: 10.1161/01.cir.0000034169.45752.4a
- Benito B., Sarkozy A., Mont L., Henkens S., Berrueto A., Tamborero D. et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (19): 1567–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.052
- Giustetto C., Drago S., Demarchi P.G., Dalmaso P., Bianchi F., Masi A.S. et al. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. *Eurpace.* 2009; 11 (4): 507–13. DOI: 10.1093/europace/eup006
- Delise P., Allocca G., Marras E., Giustetto C., Gaita F., Sciarra L. et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (2): 169–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq381
- Бокерия Л.А., Проничева И.В., Сергуладзе С.Ю., Ломидзе Н.Н., Темботова Ж.Х., Котанова Е.С. Опыт диагностики и десятилетние результаты лечения пациентов с синдромом Бругада. *Анналы аритмологии.* 2017; 14 (2): 60–72. DOI: 10.15275/annaritm.2017.2.1 [Bockeria L.A., Pronicheva I.V., Serguladze S.Yu., Lomidze N.N., Tembotova Z.K., Kotanova E.S. Diagnostic's experience and

- ten-year treatment outcomes of patients with Brugada syndrome. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2017; 14 (2): 60–72 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2017.2.1]
18. Eckardt L., Probst V., Smits J.P., Bahr E.S., Wolpert C., Schimpf R. et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*. 2005; 111 (3): 257–63. DOI: 10.1161/01.CIR.0000153267.21278.8D
 19. Gehi A.K., Duong T.D., Metz L.D., Gomes J.A., Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17 (6): 577–83. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00455.x
 20. Paul M., Gerss J., Schulze-Bahr E., Wichter T., Vahlhaus C., Wilde A.A. et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (17): 2126–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm116
 21. Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C., Della Bella P., Ottoneilli A.G., Sassone B. et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELEctrical stimULATION preDICTive valuE) registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (1): 37–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.064
 22. Makimoto H., Kamakura S., Aihara N., Noda T., Nakajima I., Yokoyama T. et al. Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm*. 2012; 9 (2): 242–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.09.053
 23. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C. et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013; 10 (12): e85–108. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.07.021
 24. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur. Heart J.* 2015; 36 (41): 2793–867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
 25. Sieira J., Conte G., Ciconte G., de Asmundis C., Chierchia G.B., Baltogiannis G. et al. 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
 26. Sieira J., Ciconte G., Conte G., de Asmundis C., Chierchia G.B., Baltogiannis G. et al. Long-term prognosis of drug-induced Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2017; 14 (10): 1427–33. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.04.044
 27. Sroubek J., Probst V., Mazzanti A., Delise P., Castro Hevia J., Ohkubo K. et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: a pooled analysis. *Circulation*. 2016; 133 (7): 622–30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017885
 28. Gasparini M., Priori S.G., Mantica M., Coltorti F., Napolitano C., Galimberti P. et al. Programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: how reproducible are the results? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13 (9): 880–7. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2002.00880.x
 29. Morita H., Fukushima-Kusano K., Nagase S., Takenaka-Morita S., Nishii N., Kakishita M. et al. Site-specific arrhythmogenesis in patients with Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14 (4): 373–9. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2003.02365.x
 30. Brugada P., Geelen P., Brugada R., Mont L., Brugada J. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12 (9): 1004–7. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2001.01004.x
 31. Sieira J., Ciconte G., Conte G., Chierchia G.B., de Asmundis C., Baltogiannis G. et al. Asymptomatic Brugada syndrome: clinical characterization and long term prognosis. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015; 8 (5): 1144–50. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.003044
 32. Takagi M., Sekiguchi Y., Yokoyama Y., Aihara N., Hiraoka M., Aonuma K. et al. The prognostic impact of single extra-stimulus on programmed ventricular stimulation in Brugada patients without previous cardiac arrest: multi-centre study in Japan. *Europace*. 2018; 20 (7): 1194–200. DOI: 10.1093/europace/eux096
 33. Sieira J., Dendramis G., Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13 (12): 744–56. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.143
 34. Sacher F., Probst V., Maury P., Babuty D., Mansourati J., Komatsu Y. et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study – part 2. *Circulation*. 2013; 128 (16): 1739–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001941
 35. Takagi M., Sekiguchi Y., Yokoyama Y., Aihara N., Hiraoka M., Aonuma K. Long-term prognosis in patients with Brugada syndrome based on Class II indication for implantable cardioverter-defibrillator in the EHRA/APHRS Expert Consensus Statement: multicenter study in Japan. *Heart Rhythm*. 2014; 11 (10): 1716–20. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.06.033
 36. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B. et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018; 15 (10): e190–252. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.10.035
 37. Casado-Arroyo R., Berne P., Rao J.Y., Rodriguez-Mañero M., Levinstein M., Conte G. et al. Long-term trends in newly diagnosed Brugada syndrome: implications for risk stratification. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68 (6): 614–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.073
 38. Milman A., Andorin A., Gourraud J.B., Postema P.G., Sacher F., Mabo P. et al. Profile of patients with Brugada syndrome presenting with their first documented arrhythmic event: data from the Survey on Arrhythmic Events in BRUGADA Syndrome (SABRUS). *Heart Rhythm*. 2018; 15 (5): 716–24. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.01.014

Поступила 09.07.2019

Принята к печати 25.07.2019