

Рубрика: клиническая электрофизиология

© С.Ю. СЕРГУЛАДЗЕ, И.В. ПРОНИЧЕВА, 2020

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2020

УДК 616.124-008.318-07

DOI: 10.15275/annaritmol.2020.1.6

**СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА И КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ
СИНДРОМА БРУГАДА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ
И РАЗВИВАЮЩИЕСЯ ИДЕИ***Тип статьи: обзор***С.Ю. Сергуладзе, И.В. Проничева**

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

Сергуладзе Сергей Юрьевич, доктор мед. наук, ст. науч. сотр., заведующий отделением;
Проничева Ирена Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., кардиолог, E-mail: irene_pr@mail.ru

Ведение пациентов с синдромом Бругада зависит от стратификации риска. На сегодняшний день имплантация кардиовертера-дефибриллятора является наиболее приемлемой терапией для профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов с синдромом Бругада высокого риска с прерванной остановкой сердца и/или гемодинамически значимыми желудочковыми аритмиями. Пациенты только с медикаментозно индуцированными изменениями на электрокардиограмме и без каких-либо других клинических проявлений находятся в группе очень низкого уровня риска развития внезапной сердечной смерти. Пациенты с историей обморока находятся в группе промежуточного риска. Их стратификация риска зависит прежде всего от предполагаемой причины потери сознания (аритмической или неаритмической). Однако у большинства пациентов синдром Бругада протекает бессимптомно. Для них общепринятый подход к оценке аритмического риска недоступен, соответственно, показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора остаются неясными. Вместе с тем первым и единственным клиническим проявлением заболевания может стать остановка сердца. Следовательно, необходимы средства для стратификации риска у всех пациентов с синдромом Бругада. Поэтому выявление факторов, способных предсказать риск развития аритмических событий при синдроме Бругада, в последние годы оказывается в фокусе исследовательского внимания. Это также обуславливает постоянный интерес к обновлению критериев диагностики заболевания, и сейчас продолжаются дебаты относительно необходимости включения дополнительных идентифицируемых клинических признаков, выходящих за рамки характерных изменений на электрокардиограмме. В этом обзоре обсуждаются текущие данные, касающиеся улучшения диагностики и стратификации риска синдрома Бругада, включая последние важные уточнения, предложенные на Шанхайской конференции в 2016 г.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть; фибрилляция желудочков; спонтанный Бругада-паттерн I типа; нагрузочный медикаментозный тест; факторы риска; стратификация риска; кардиовертер-дефибриллятор.

**RISK STRATIFICATION AND CRITERIA FOR DIAGNOSIS
IN BRUGADA SYNDROME: CURRENT STATUS AND DEVELOPING IDEAS****S.Yu. Serguladze, I.V. Pronicheva**

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

Sergey Yu. Serguladze, Dr. Med. Sc., Senior Researcher, Head of Department;

Irena V. Pronicheva, Cand. Med. Sc., Senior Researcher, Cardiologist, E-mail: irene_pr@mail.ru

Management of patients with Brugada syndrome depends on risk stratification. To date, implantation of a cardioverter-defibrillator is the most appropriate therapy for the prevention of sudden death in patients with high-risk Brugada syndrome with interrupted heart failure and/or hemodynamically significant ventricular arrhythmias. Patients only with drug-induced changes in the electrocardiogram and without any other clinical manifestations are at a very low risk of sudden cardiac death. Patients with a history of syncope are at intermediate risk. Their risk stratification depends primarily on the alleged cause of loss of consciousness (arrhythmic or non-arrhythmic). However, most patients with Brugada syndrome are asymptomatic. For them, the generally accepted approach to assessing arrhythmic risk is not available; accordingly, indications for implantation of a cardioverter-defibrillator remain unclear. At the same time, cardiac arrest may be the first and only clinical manifestation of the disease. Therefore, risk stratification tools are needed for all patients with Brugada syndrome. So, the identification of factors that can predict the risk of arrhythmic events in Brugada syndrome has been the focus of research attention in recent years. This also leads to a constant interest in updating the criteria for diagnosing the disease, and debate is ongoing regarding the need to include additional identifiable clinical signs that go beyond the characteristic changes in the electrocardiogram. This review discusses current data on improving the diagnosis and risk stratification of Brugada syndrome, including the latest important refinements proposed at the Shanghai Conference in 2016.

Key words: sudden cardiac death; ventricular fibrillation; spontaneous Brugada pattern of the 1st type; exercise drug test; risk factors; risk stratification; cardioverter-defibrillator.

Введение

Синдром Бругада (СБ), одна из наиболее распространенных причин внезапной сердечной смерти (ВСС) у лиц без структурной патологии сердца, является достаточно молодой нозологией в современной медицине. Истинная распространенность СБ точно не известна, по примерным оценкам достигает 0,05% [1]. Впервые охарактеризован в 1992 г. испанскими кардиологами Педро Бругада и Джозепом Бругада как клиничко-электрокардиографический симптомокомплекс, проявляющийся блокадой правой ножки пучка Гиса (ПНПГ), элевацией сегмента ST в правых грудных отведениях сводчатой конфигурации (так называемый Бругада-паттерн I типа) на электрокардиограмме (ЭКГ) и случаями ВСС вследствие развития фибрилляции желудочков (ФЖ).

Предполагается, что СБ составляет 4–12% всех случаев ВСС и 20% ВСС у лиц без структурной болезни сердца [2]. Эти показатели могут быть недооценены, как предполагает крупнейшее проспективное исследование на сегодняшний день по семейной оценке синдрома внезапной аритмической смерти (sudden death syndrome – SADS) [3].

Принято считать, что надлежащее применение имплантированного кардиовертера-дефибрилятора (КВД) у пациентов высокого риска с прерванной ВСС и гемодинамически значимыми желудочковыми аритмиями (ЖА) является жизненно важным. Однако у большинства пациентов синдром Бругада протекает бессимптомно. Их риск ВСС низок, но не тривиален. В отличие от пациентов с синдромом удлинённого интервала Q–T, которые часто имеют пре-

дупреждающие симптомы в виде рецидивирующего синкопе, прежде чем у них разовьётся остановка сердца, у пациентов с СБ аритмии часто приводят к летальному исходу, когда они впервые возникают. Вместе с тем абсолютный риск развития спонтанной ФЖ среди бессимптомных пациентов ниже, чем предполагалось ранее, а риск долгосрочных осложнений, связанных с имплантацией КВД, является значительным [4]. В связи с этим изучение информации, касающейся прогнозирования аритмических событий при СБ, представляется актуальным.

В данном обзоре описывается эволюция представлений об аритмическом риске различных групп пациентов и рассматриваются существующие и новые подходы к диагностике и стратификации СБ, в том числе последние важные уточнения по диагностике СБ, предложенные на Шанхайской конференции в 2016 г.

Изолированная ЭКГ-картина синдрома Бругада: заболевание или ЭКГ-феномен

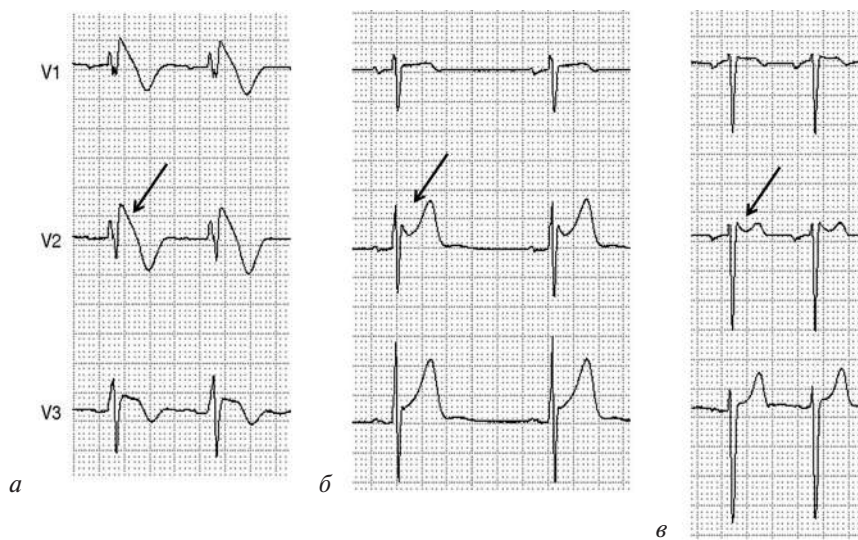
Прежде чем дорабатывать стратегии стратификации риска, важно уточнить, как именно усугубляют диагноз СБ и остановиться на спорных моментах.

Основа диагностики – регистрация в правых грудных отведениях (V1 и/или V2) ЭКГ-изменений в виде признаков псевдоблокады ПНПГ с элевацией сегмента ST и амплитудой точки J 2 мм и более с последующей негативной направленностью T-зубца с небольшим изоэлектрическим разделением, что придает сегменту ST «сводчатую» конфигурацию (coved) – так называемый Бругада-паттерн I типа (табл. 1, см. рисунок) [5]. Помимо I типа ЭКГ-изменений при СБ описаны II и III типы. ЭКГ-паттерн II типа

Типы ЭКГ-изменений при синдроме Бругада

Изменение ЭКГ	I тип	II тип	III тип
Амплитуда волны J	≥ 2 мм*	≥ 2 мм	≥ 2 мм
T-зубец	Отрицательный	Положительный или двухфазный	Положительный
Конфигурация ST	Сводчатая (coved)	Седловидная (saddleback)	Седловидная (saddleback)
Конечная часть ST	Постоянно отрицательный	Элевация ≥ 1 мм	Элевация < 1 мм

* 1 мм = 0,1 мВ.



Изменения ЭКГ при различных типах синдрома Бругада. Стрелки указывают на элевацию сегмента ST «сводчатой формы» при I типе (а), «седловидной формы» – при II типе (б) и низкоамплитудную, близкую к «седловидной форме» – при III типе (в)

также имеет высокое начало элевации ST 2 мм и более в аналогичных отведениях, но в этом случае амплитуда J-волны дает начало постепенному убыванию элевации сегмента ST, застывающего на уровне более 1 мм выше изолинии, в сопровождении положительной или двухфазной T-волны, что в результате приводит к «седловидной» конфигурации (saddleback) [1]. III тип характеризует элевация сегмента ST менее 1 мм, которая может быть обеих конфигураций, но чаще отмечают «седловидную».

В 2013 г. Международное консенсусное экспертное заключение трех медицинских обществ, представляющих электрофизиологию в Северной Америке, Европе и Азиатско-Тихоокеанском регионе: Общество сердечного ритма (Heart Rhythm Society – HRS), Европейская ассоциация сердечного ритма (European Heart Rhythm Association – EHRA) и Азиатско-Тихоокеанское общество сердечного ритма (Asia Pacific Heart Rhythm Society – APHRS), – предложили регистрацию Бругада-паттерна I типа на ЭКГ – спонтанного, индуцированного лихорадкой или лекарствами – в качестве единственного диагностического критерия СБ [5]. При морфологических изменениях сегмента ST II и III типов

в отведениях V1–V2 для постановки диагноза СБ требуется проведение нагрузочных фармакологических проб с блокаторами натриевых каналов, выявляющих фенотип заболевания.

Однако другие эксперты утверждают, что без наличия симптомов характерные изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ указывают лишь на электрокардиографический феномен СБ, а не на само заболевание. Этот аргумент проистекает из того факта, что ежегодная частота сердечных событий у таких пациентов составляет всего 0,5% по сравнению с 1,9% у пациентов с обмороком в анамнезе [6]. Так как ежегодный риск смерти по любой причине составляет около 0,4% среди мужской популяции среднего возраста [7], дополнительный риск остановки сердца, вызванной СБ, кажется минимальным в бессимптомной популяции [8].

Таким образом, можно утверждать, что постановка диагноза СБ у пациентов, имеющих изолированные ЭКГ-признаки Бругада I типа в отсутствие клинических проявлений заболевания (синкопе, документированные аритмии), и тем более ожидание у них высокого риска развития ВСС не совсем уместны. Для этой когорты пациентов, вероятнее всего, будет достаточно

проводить агрессивное лечение лихорадки, отказаться от препаратов, провоцирующих ЭКГ I типа, и осуществлять наблюдение за манифестацией симптомов. Это мнение подтверждается современными руководствами, в которых рекомендация о наблюдении без терапии у этих пациентов соответствует показаниям I класса [9].

Однако был установлен целый спектр рисков. F. Sacher et al. показали, что 12% пациентов с бессимптомным течением СБ на момент имплантации КВД в течение 10-летнего периода наблюдения имели мотивированные срабатывания [8]. Также показано, что наличие только спонтанного ЭКГ-паттерна I типа ассоциировано с более низкой кумулятивной выживаемостью [10] и более коротким временем до первого аритмического события [6] по сравнению с медикаментозно индуцированным Бругада-паттерном I типа на ЭКГ. Очевидно, что прогностическое значение спонтанного и вызванного медикаментами Бругада-паттерна I типа будет различаться.

Спонтанный и медикаментозно индуцированный Бругада-паттерн I типа

В нескольких исследованиях сообщалось, что у пациентов со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа риск возникновения аритмических событий в два раза выше, чем у пациентов, у которых развивается такая же картина ЭКГ на фоне введения блокаторов натриевых каналов [6, 11]. Это наблюдение было верно как для бессимптомных пациентов, так и для пациентов с обмороком [6, 11, 12]. Во всех исследованиях с многомерным анализом спонтанный ЭКГ-паттерн I типа является независимым предиктором ФЖ [6, 11, 12].

В крупнейшем многоцентровом исследовании FINGER (France, Italy, Netherlands, Germany – Франция, Италия, Нидерланды, Германия) частота аритмических событий во время наблюдения среди изначально бессимптомных пациентов составила 0,8% в год, когда ЭКГ I типа наблюдалась спонтанно, но только 0,4% в год, когда для ее выявления был необходим медикаментозный тест с применением антиаритмических препаратов (ААП) I класса [6]. В исследовании PRELUDE ни у одного из бессимптомных пациентов с медикаментозно индуцированной ЭКГ I типа не развились спонтанные аритмии в течение 3 лет наблюдения, независимо от индуцируемости ФЖ при программированной электрической стимуляции (ПЭС) сердца [12].

Из вышеизложенного вытекает, что Бругада-паттерн I типа, выявленный с помощью блокаторов натриевых каналов (например, во время теста с прокаинамидом), подразумевает низкий аритмический риск. Даже положительный семейный анамнез внезапной смерти у бессимптомного пациента с медикаментозно индуцированным ЭКГ-паттерном I типа в соответствии с текущими рекомендациями не является основанием для имплантации КВД [5].

Одновременно последние данные поднимают вопросы о специфичности нагрузочных фармакологических тестов [13].

При рутинном применении провокационного теста с аймалином и оценке ЭКГ-изменений в правых прекардиальных отведениях СБ оказался наиболее распространенным диагнозом (n=85,28% семей) среди наследственных заболеваний сердца, выявленных в семьях с SADS (n=128,42% семей) [3].

Из-за высокой чувствительности теста с аймалином для обнаружения СБ [14] предполагается, что пациенты с отрицательным тестом имеют благоприятный прогноз, несмотря на то что доказательств этого утверждения крайне мало [15]. Ранее обсуждалось [13], что неопределенная специфичность теста (которая может быть меньше, чем принято оценивать) и связанные с ним проаритмические риски (с провокацией ФЖ максимально у 1,8% обследованных пациентов) [15] должны уменьшить энтузиазм по поводу проведения теста. Если тест выполнен, следует обратить внимание на особенности ЭКГ, которые могут иметь прогностическое, а не только диагностическое значение. Например, характеристики ЭКГ могут включать появление сводчатой элевации сегмента ST в отведениях от конечностей [16] и макроскопическую альтернацию T-волны в любом отведении [17]. Желудочковые аритмии редко провоцируются во время тестов с блокаторами натриевых каналов (в диапазоне 0,15–1,8%), и их долгосрочное прогностическое значение остается неясным [18, 19].

Таким образом, диагноз изолированной картины ЭКГ по типу Бругада потенциально должен быть ограничен пациентами с медикаментозно индуцированной ЭКГ I типа и исключать пациентов со спонтанной ЭКГ I типа. Кроме того, поскольку наличие спонтанного ЭКГ-паттерна I типа и синкопе связаны со значительно более высоким риском остановки сердца по сравнению с изолированным спонтанным

ЭКГ-паттерном I типа, синкопальные пациенты со спонтанной ЭКГ I типа потенциально должны быть отнесены к группе высокого риска, а бессинкопальные пациенты со спонтанной ЭКГ I типа — к группе промежуточного риска [6]. В любом случае оценка риска развития жизнеугрожающих аритмий у лиц с ЭКГ-паттерном I типа очень важна и в случае бессинкопального течения сильно зависит от условий возникновения ЭКГ-изменений.

Аритмический риск

Представления о риске развития жизнеугрожающих аритмий у лиц с Бругада-паттерном I типа заметно эволюционировало за последние два десятилетия.

В первой когорте больных с СБ, описанной в литературе, отмечалась самая высокая частота аритмических событий (случаи ФЖ и ВСС) — до 32% в течение трехлетнего периода наблюдения [20]. Первые наблюдения за клинической картиной многих недавно открытых первичных аритмических синдромов сообщали о тревожно высокой частоте аритмических событий, которые теперь, как полагают, отражают закономерности среди когорты пациентов, состоящей из случаев с более тяжелыми фенотипами. По мере роста информированности врачей о заболевании и с созданием реестров, включающих более широкий спектр фенотипических особенностей, стало очевидно, что риск развития аритмических событий у бессимптомных лиц на самом деле является довольно низким. Здесь необходимо учитывать, что рекомендации в отношении ведения большинства этих лиц ограничиваются наблюдением.

Регистр FINGER представлял собой многоцентровое исследование с участием 1029 пациентов, которые демонстрировали на ЭКГ спонтанную или лекарственно индуцированную элевацию сегмента ST I типа. В течение среднего периода наблюдения, который составил 32 мес (14–54,4 мес), 44 пациента испытали мотивированные шоки имплантированного КВД, а 7 умерли внезапно [6]. В этом исследовании выявленная годовая частота сердечных аритмических событий была самой высокой среди пациентов, выживших после остановки сердца (7,7%), в то время как пациенты с необъяснимыми обмороками и бессимптомные пациенты имели частоту событий 1,9 и 0,5% соответственно. Симптомы и спонтанный ЭКГ-паттерн I типа были предикторами аритмических событий. Благода-

ря изучению этой самой большой на сегодняшний день серии пациентов с СБ было установлено, что частота случаев аритмических событий у бессимптомных пациентов является низкой.

Сопоставимые результаты были также обнаружены в исследовании PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE — прогностическая ценность программированной электрической стимуляции), в рамках которого проспективно наблюдали 308 пациентов с СБ без остановки сердца в прошлом [12]. В этом исследовании за время среднего периода наблюдения (36 мес) общий ежегодный уровень аритмических событий составил 1,5%, что соответствовало частоте событий 3,6 и 1,0% среди пациентов с предшествующими случаями кардиальных обмороков и бессимптомных лиц соответственно.

Недавнее исследование группы Бругада по изучению 447 пробандов с СБ, выявленных с 1986 г. и в последующие 28 лет, показало аналогичные результаты, хотя заметная временная дихотомия наблюдается среди лиц в двух когортах, включенных в исследование с 1986 по 2002 гг. и с 2003 по 2014 гг. [21]. Интересно, что к первому периоду относились пациенты, которые были частью начальной когорты, ставшей консенсусным документом по СБ в 2002 г. (ранняя группа). Ежегодная частота событий составила 2,5% в более ранней группе по сравнению с 1,8% в более поздней группе ($p < 0,001$). Примечательно, что бессимптомные пациенты с медикаментозно индуцированным ЭКГ I типа также имели жизнеугрожающие аритмические эпизоды, частота которых составила 0,51% в год.

Результаты исследования группы Бругада свидетельствуют об интригующем сдвиге в нашем представлении о заболевании с момента его первого описания. Среди пациентов, которым СБ был диагностирован недавно, отмечено снижение ВСС как первого проявления заболевания. Похоже, что эта группа пациентов имеет более благоприятный профиль. Тем не менее наблюдение за всеми пациентами до смерти необходимо для того, чтобы сделать правильные выводы. В любом случае такое отклонение от первоначальных представлений о СБ имеет важные клинические последствия. Это может объяснить, почему в некоторых сериях такие тесты, как ПЭС, не имели прогностической ценности, поскольку предтестовая вероятность тяжелого исхода (например, ВСС), возможно, не была достаточно высокой, чтобы позволить распознать существенные различия.

Эволюция представлений о диагностических критериях синдрома Бругада

Наряду с изменением представлений об аритмическом риске критерии диагностики СБ также эволюционировали с момента первоначального описания заболевания, и сейчас продолжаются дебаты относительно необходимости включения дополнительных идентифицируемых клинических признаков, выходящих за рамки характерных ЭКГ-изменений, особенно у пациентов, которые развивают ЭКГ I типа только под действием блокаторов натриевых каналов.

Первые согласительные конференции, посвященные диагностическим критериям СБ, были проведены в 2000 [22] и 2005 гг. [1].

В ответ на растущий объем знаний рекомендации по диагностике и лечению СБ были обновлены в международном консенсусном заключении HRS/EHRA/APHRS по лечению и диагностике первичных наследственных аритмий в 2013 г. [5].

В отличие от предыдущих критериев HRS/EHRA 2005 г., в консенсусном заявлении HRS/EHRA/APHRS 2013 г. перечислены некоторые различия.

Во-первых, критерии ЭКГ для диагностики СБ различны. Критерии 2005 г. требовали повышения ST в двух и более правых грудных отведениях (V1–V3) в стандартном положении (четвертое межреберье) для диагностики СБ [22]. В совместном руководстве экспертов HRS/EHRA/APHRS в 2013 г. было предложено идентифицировать ЭКГ-признаки СБ в меньшем числе правых грудных отведений – в одном или максимум двух: V1 и/или V2, но при этом располагать электроды не только в стандартной, но и в более высокой позиции (второе и третье межреберье) [5].

Таким образом, критерии ЭКГ теперь можно обнаружить не только в стандартных, но и более высоких положениях, что повышает чувствительность диагностики СБ. Опираясь на новые критерии, недавнее исследование показало 16% прирост диагностики СБ в дополнительных 49 семьях с SADS за счет повышения эффективности ЭКГ-исследования при использовании высоких правых грудных отведений [3].

Во-вторых, критерии 2005 г. требовали наличия по крайней мере одного из клинических проявлений (документированная желудочковая

тахикардия (ЖТ) или ФЖ, обмороки, семейный анамнез ночного агонального дыхания при ВСС/ЭКГ I типа или индукция ЖТ/ФЖ во время ПЭС) для диагностики [22]. Тем не менее клинические проявления (синкопе, документированные ФЖ/ЖТ и т. д.) больше не важны для диагностики в обновленных рекомендациях 2013 г. Эксперты HRS/EHRA/APHRS предлагают окончательно диагностировать СБ на основе ЭКГ-картины и после исключения других дифференциальных диагнозов (например, атипичная блокада правой ножки пучка Гиса, ранняя реполяризация, инфаркт миокарда, аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия) [5].

В-третьих, в консенсусном заявлении 2013 г. ослаблена важность дифференциации спонтанных ЭКГ II и III типов и подчеркнута важность ЭКГ I типа, независимо от того, является ли ЭКГ-паттерн I типа спонтанным или лекарственным [5].

Эти обновления впоследствии были приняты и включены в рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по лечению желудочковых аритмий и профилактике ВСС в 2015 г. (табл. 2) [23].

Таким образом, согласно рекомендациям 2013 г., наличие на ЭКГ покоя в правых грудных отведениях Бругада-паттерна I типа, который может быть как лекарственно индуцированным, так и спонтанным, является достаточным основанием для постановки диагноза СБ, даже если изменения присутствуют только в единственном отведении [5].

С тех пор появилось много новой информации относительно результатов диагностических подходов и внедрения новых методов диагностики. Последние исследования выдвинули на передний план проблему завышенной диагностики СБ, особенно в случае использования ай-малина. Регистр PRELUDE показал, что пациенты, демонстрирующие ЭКГ I типа только после введения ААП I класса, имеют очень низкий риск аритмических событий и что предполагаемая высокая частота ложноположительных результатов фармакологических нагрузочных проб не является тривиальной [12].

Несмотря на тщательный процесс разработки критериев диагностики СБ рабочей группой экспертов HRS/EHRA/APHRS в 2013 г., по-прежнему не существует «золотого стандарта» для установления диагноза, особенно у малосимптомных пациентов, что делает эту проблему сложной для объективной оценки [13].

Таблица 2

Международные экспертные рекомендации по диагностике синдрома Бругада

Рекомендации	Класс	Уровень
<i>Рекомендации HRS/EHRA/APHRs (2013 г.)</i>		
СБ диагностируется у пациентов с подъемом сегмента ST с морфологией I типа ≥ 2 мм в ≥ 1 отведении среди правых прекардиальных отведений V1, V2, расположенных во втором, третьем или четвертом межреберьях, возникающей спонтанно либо после провокационной медикаментозной пробы с внутривенным введением антиаритмических препаратов I класса	–	–
СБ диагностируется у пациентов с подъемом сегмента ST II или III типа в отведении ≥ 1 среди правых прекардиальных отведений V1, V2, расположенных во втором, третьем или четвертом межреберьях, когда провокационный фармакологический тест с в/в введением антиаритмических препаратов I класса индуцирует морфологию ЭКГ I типа	–	–
<i>Рекомендации ESC (2015 г.)</i>		
СБ диагностируется у пациентов с элевацией сегмента ST ≥ 2 мм с морфологией I типа в одном или нескольких правых грудных отведениях (V1 и/или V2, при наложении их во втором, третьем или четвертом межреберьях), которая регистрируется спонтанно или после медикаментозных провокационных тестов с в/в введением блокаторов натриевых каналов (таких как аймалин, флекаинид, прокаинамид или пилсикаинид)	I	C

Вышеприведенные сведения убедительно доказывают, что все еще необходимы дальнейшие усилия для улучшения диагностики и стратификации риска.

Обновления по диагностике синдрома Бругада

С целью оценки новой информации и освещения возникающих концепций в отношении дифференциальной диагностики, прогноза и подходов к терапии ведущие эксперты, в том числе члены HRS/EHRA/APHRs и Латиноамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECCE)) встретились в Шанхае (Китай) в апреле 2015 г. Целевой группе было поручено провести обзор новых концепций и оценку новых данных, подтверждающих или опровергающих конкретные диагностические процедуры и методы лечения.

Обеспокоенные гипердиагностикой СБ, особенно у пациентов с лекарственно индуцированным Бругада-паттерном I типа, эксперты предложили новые диагностические критерии и систему оценки вероятности заболевания под названием «Шанхайская шкала для диагностики СБ», которая, помимо анализа ЭКГ, также учитывает клинические проявления, семейный анамнез и результаты генетического тестирования (табл. 3) [24].

В соответствии с предыдущими рекомендациями 2013 г. только элевация сегмента ST I типа (сводчатого типа) с высотой сегмента ST ≥ 2 мм (0,2 мВ) в ≥ 1 правых грудных отведениях (V1–V3), расположенных в четвертом, третьем

или втором межреберьях, считается диагностическим признаком СБ. Отличительной особенностью Шанхайской диагностической шкалы по сравнению с руководством HRS/EHRA/APHRs является условие для постановки СБ в тех случаях, когда элевация сегмента ST I типа наблюдается исключительно при использовании блокаторов натриевых каналов. В таких случаях для подтверждения диагноза СБ, помимо ЭКГ-проявлений, требуется наличие одного из следующих дополнительных клинических критериев: документированные ФЖ/полиморфная ЖТ, аритмогенный обморок, ВСС в семье у лиц моложе 45 лет с негативным заключением аутопсии, Бругада-паттерн сводчатого типа у членов семьи или ночное агональное дыхание. Индуцируемость ЖТ/ФЖ одним или двумя экстрастиमुлами подтверждает диагноз СБ в данных обстоятельствах [25]. При этом наименьший риск наблюдается у бессинкопальных пациентов с лекарственно индуцированным ЭКГ-паттерном I типа (0,23%, 95% доверительный интервал (ДИ), 0,05–0,68 при отсутствии индукции аритмии двумя экстрастимулами и 0,45%, 95% ДИ, 0,01–2,49 в случае индукции аритмии), а наибольший риск наблюдается у лиц с обмороками и спонтанным ЭКГ-паттерном I типа (2,55%, 95% ДИ, 1,58–3,89 при отсутствии индукции аритмии и 5,60%, 95% ДИ, 2,98–9,58 в случае индукции аритмии).

В согласительном отчете Шанхайского форума также указано, что ЭКГ-паттерны II типа (седловидный) или III типа не могут заменить спонтанный ЭКГ-паттерн I типа, если только они не преобразовались в I тип лихорадкой или введением блокаторов натриевых каналов.

Таблица 3

Диагностические критерии Шанхайской шкалы для постановки диагноза «синдром Бругада» (2016 г.)

Критерий	Балл
I. Электрокардиографические критерии (в 12 отведениях/амбулаторно):	
А. Спонтанный I тип ЭКГ-паттерна Бругада в стандартных или высоких правых грудных отведениях.	3,5
В. Индуцированный лихорадкой I тип ЭКГ-паттерна Бругада в стандартных или высоких правых грудных отведениях.	3
С. II или III типы ЭКГ-паттерна Бругада, который трансформируется в I тип с помощью провоцирующих фармакопроб	2
II. Анамнез заболевания:	
А. Необъяснимая остановка сердца или документированная фибрилляция желудочков/полиморфная желудочковая тахикардия.	3
В. Ночное агональное дыхание.	2
С. Подозрение на аритмогенное синкопе.	2
Д. Синкопе неясного механизма/неясной этиологии.	1
Е. Трепетание/фибрилляция предсердий у пациентов в возрасте < 30 лет без альтернативной этиологии	0,5
III. Семейный анамнез:	
А. Родственники первой или второй линии с установленным диагнозом СБ.	2
В. Подозрение на ВСС (лихорадка, ночной характер, провоцирующие СБ препараты) у родственников первой и второй линии.	1
С. Необъяснимая ВСС у родственников первой или второй линии в возрасте < 45 лет с отрицательной аутопсией	0,5
IV. Результат генетического теста:	
А. Возможная патогенная мутация гена, предрасполагающего к СБ	0,5

Примечание. Оценка по шкале (требуется обнаружение минимум одного ЭКГ-критерия): $\geq 3,5$ балла – вероятный/определенный СБ; 2–3 балла – возможный СБ; < 2 баллов – отсутствие диагноза (учитываются самые высокие баллы в каждой категории).

Лекарственно индуцированный ЭКГ-паттерн I типа может быть использован для диагностики СБ только в том случае, если сопровождается одним из указанных выше клинических критериев.

Было также подтверждено, что размещение электродов для правых грудных отведений в более высоких позициях (в третьем или втором межреберьях) на ЭКГ покоя или при проведении холтеровского мониторинга по 12 каналам повышает чувствительность ЭКГ. Поэтому рекомендуется проводить регистрацию ЭКГ в стандартных и высоких грудных положениях для отведений V1 и V2. Что касается отведения V3, то на основании изучения ЭКГ большой когорты пациентов с СБ, S. Richter et al. пришли к выводу, что это отведение не дает диагностической информации при СБ [26].

Эксперты рабочей группы также отметили, что ЭКГ Бругада I типа может быть спровоцирована и различными клиническими нарушениями и состояниями, включая ишемию миокарда, метаболические нарушения и анатомические особенности строения грудной клетки (*pectus excavatum* – впалая или воронкообразная грудь). Случаи, когда ЭКГ нормализуется после устранения причины, а последующая провоцирую-

щая фармакологическая проба не индуцирует ЭКГ-паттерн I типа и/или генетическое тестирование отрицательно, эксперты предложили обозначать как случаи фенокопии СБ [27]. Обоснование этой альтернативной терминологии заключается в попытке отличить эти случаи от типичных случаев СБ, поскольку предполагается, что они не имеют генетической этиологии, но имеют более благоприятное прогностическое значение. Однако эта номенклатура остается спорной, поскольку выход генотипирования для редких вариантов генов, за исключением SCN5A, на данный момент весьма низок, что ограничивает нашу способность исключать основную генетическую предрасположенность.

Необходимо заметить, что предлагаемая Шанхайская шкала для диагностики СБ базируется на доступной литературе и клиническом опыте экспертов рабочей группы HRS/EHRA/APHR и SOLAECЕ. Шанхайская шкала включает переменные, оценка которых была основана на экспертном мнении, полученном в ходе когортных исследований, которые, как правило, не включают все представленные переменные. Таким образом, строгие и объективно взвешенные коэффициенты не были получены из результатов крупномасштабных исследований

факторов риска и исходов заболевания. Тем не менее многие выводы Шанхайской конференции будут полезны для клинического использования у пациентов с СБ. Однако, как и другие рекомендации, они должны пройти первичную оценку и дальнейшую проверку в будущих исследованиях.

Текущие подходы к стратификации риска

Ведение пациентов с СБ зависит от стратификации риска. В настоящее время общепринятая стратегия стратификации риска пациентов с СБ основана на выявлении нескольких клинических факторов, связь которых с высоким аритмическим риском у пациентов с СБ была достоверно установлена.

В регистре FINGER, крупнейшей международной когорте на сегодняшний день, оценивалась роль шести предложенных факторов риска в прогнозировании желудочковых аритмических событий: синкопе, спонтанная ЭКГ I типа, пол, семейный анамнез ВСС, индуцируемость желудочковых тахикардий при электрофизиологическом исследовании и наличие мутации SCN5A [6]. Синкопе и спонтанная ЭКГ I типа были единственными значимыми предикторами. Только эти факторы неизменно подтверждают свою прогностическую значимость в других исследованиях на протяжении многих лет [10, 12, 25, 28, 29].

Основываясь на выводах регистров FINGER и PRELUDE, а также данных длительного наблюдения за когортой пациентов с СБ, текущие руководства рекомендуют имплантацию КВД пациентам с СБ со спонтанной ЭКГ I типа и вероятным аритмическим обмороком [5, 9]. Естественно, что пациенты с прерванной остановкой сердца и документированной ФЖ относятся к группе самого высокого риска и надлежащее применение КВД у них жизненно необходимо. На данный момент показания к КВД зависят от имеющихся клинических факторов риска: остановка сердца или документированная спонтанная устойчивая ЖТ (класс I, уровень C), спонтанный Бругада-паттерн I типа на ЭКГ и эпизоды синкопе (класс IIa, уровень C), положительные результаты ПЭС желудочков (класс IIb, уровень C) [9].

Пациенты только с Бругада-паттерном I типа на ЭКГ, вызванным лекарственными препаратами, и без каких-либо других неблагоприятных маркеров имеют крайне низкий уровень риска и обычно наблюдаются без лечения [12].

Пациенты с историей обморока находятся в промежуточном риске. Их стратификация риска зависит прежде всего от предполагаемой причины потери сознания (аритмической или неаритмической). У одного из трех пациентов СБ диагностируется после эпизода обморока [6]. У таких пациентов риск аритмических событий во время наблюдения является промежуточным: в 4 раза выше, чем риск изначально бессимптомных пациентов, но в 4 раза ниже, чем у пациентов с остановкой сердца [30]. Такой прогноз промежуточного риска может объясняться тем, что популяция пациентов с синкопальными состояниями состоит из 2 различных групп: первая – с аритмическим синкопе и плохим прогнозом, вторая – с вазовагальным синкопе и хорошим прогнозом. Во французской серии, включающей 57 синкопальных пациентов с синкопальными состояниями и СБ, синкопальное событие было определено (на основе клинического проявления) как «вероятно аритмическое», «вероятно вазовагальное» или «обморок неясного генеза» у 40, 30 и 30% пациентов соответственно. ФЖ во время наблюдения развилась у 22% пациентов с предполагаемым аритмическим обмороком, но ни у одного пациента из двух других групп эпизоды ФЖ отмечены не были [31]. Аналогично в голландском исследовании, включавшем 118 пациентов с обмороком, у 12% из тех, кто предположительно имел аритмический обморок, развилась ФЖ в течение 4,5 года наблюдения, но ни у одного больного с «неаритмическим обмороком» ФЖ отмечено не было [32]. Эти исследования подчеркивают важность сбора подробного клинического анамнеза на момент обморока, указывая на то, что продромы с затуманенным зрением предполагают неаритмический обморок, а аномальное дыхание указывает на аритмический обморок, тогда как недержание мочи или сердцебиение менее специфичны [33].

Таким образом, в настоящее время только симптомы (включая аритмический обморок и остановку сердца) и спонтанная модель ЭКГ Бругада I типа несут значительно более высокий риск ЖА и ВСС у пациентов с СБ.

К сожалению, в отсутствие клинических проявлений (остановка сердца в анамнезе, документированные эпизоды ЖТ/ФЖ или синкопе) общепринятая оценка аритмического риска у пациентов с СБ недоступна, а показания к имплантации КВД остаются неясными. Следовательно, необходимы средства для стратификации риска бессимптомных пациентов с СБ.

Это особенно важно, поскольку на каждые 10 пациентов с СБ, страдающих обмороком, 8 будут диагностированы только после остановки сердца [34]. Это соотношение смертельных и нелетальных событий 8:10 среди симптомных пациентов с СБ поразительно выше, чем соотношение смертельных и нелетальных событий 8:60, зарегистрированное среди симптомных пациентов с синдромом удлиненного интервала Q–T [35].

Таким образом, хотя мы до сих пор не знаем, какой процент пациентов, родившихся с СБ, когда-либо будет иметь спонтанные аритмии, мы знаем, что у тех, у кого аритмии разовьются, первым клиническим событием, скорее всего, станет остановка сердца. Такой риск требует агрессивного подхода к бессимптомным пациентам с СБ [36]. В то же время широкое применение имплантируемых КВД с целью первичной профилактики ВСС вскоре связали с недопустимо высоким уровнем осложнений среди молодых пациентов с СБ [37, 38]. Последнее наблюдение показало, что имплантация КВД связана с риском осложнений в течение всей жизни до 45% [4]. Долгосрочные осложнения КВД включают неуместные шоки, инфекцию, травму и неисправность устройства, которые могут значительно увеличить нагрузку на здоровье пациента и снизить качество жизни. Поэтому к решению о первичной профилактике ВСС следует относиться осторожно.

Вышесказанное объясняет, почему выявление факторов, способных предсказать риск развития ЖА и ВСС при СБ, в последние годы оказывается в фокусе исследовательского внимания.

Предикторы аритмического риска

Различные клинические особенности, включая возраст, пол, семейный анамнез ВСС и результаты генотипирования, аномалии деполяризации и реполяризации, оценивались среди пациентов с СБ в попытке идентифицировать больных с повышенным риском развития злокачественных аритмических событий (табл. 4).

Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что бессимптомные пациенты с СБ в возрасте старше 60 лет и особенно те, кому за 70, имеют очень низкую частоту аритмических событий, а это означает, что терапия КВД в этой подгруппе пожилых пациентов нужна крайне редко [42]. Хотя СБ превалирует среди лиц мужского пола, возможно, вторично по отношению

к влиянию тестостерона на ток I_{to}, сниженный риск аритмических событий у женщин еще не был четко установлен [6].

Аналогично положительный семейный анамнез ВСС до сих пор не доказал своего неблагоприятного прогностического значения. В исследовании S.G. Priori семейный анамнез внезапной смерти имел чувствительность 22% и специфичность 65%, а наличие мутации – чувствительность 32% и специфичность 57% [10]. Однако в исследовании S. Kamakura семейный анамнез внезапной смерти был предиктором аритмических событий (отношение рисков 3,28; 95% ДИ 1,42–7,6) при многофакторном анализе [40]. Хотя получены противоречивые результаты, на сегодняшний день нет убедительных доказательств того, что положительный семейный анамнез ВСС может служить надежным предиктором аритмических событий [6].

Поскольку СБ является генетическим заболеванием, врачи, как правило, придают большое значение генетическим тестам и отмечают их важность в стратификации риска [43]. Однако данные неоднозначны. Крупные реестры не обнаружили связи между семейным анамнезом ВСС или мутациями в гене SCN5A с риском развития ФЖ [6, 40, 44].

Поскольку мутации широко варьируются в зависимости от их влияния на сердечный ток натрия, было бы упрощением ожидать, что мутации точно предскажут риск. Одно исследование продемонстрировало, что пациенты с мутациями усечения, которые приводят к отмене натриевого тока, более склонны к развитию симптомов, чем пациенты с миссенс-мутациями с меньшим воздействием на натриевый ток [45]. В другом исследовании наличие мутации в гене SCN5A коррелировало с историей ФЖ при одномерном, но не многомерном анализе [46].

В нашей серии наблюдений мы не выявили гендерных и демографических особенностей и принципиальных клинических различий в течение заболевания между генотип-положительными и генотип-отрицательными пациентами. Интересно, что на носителей мутаций в гене SCN5A указывали некоторые ЭКГ-особенности, такие как увеличение интервалов проводимости на ЭКГ покоя (PQ и QRS) и увеличение интервалов AH и HV, по данным электрофизиологического исследования (ЭФИ). Эти результаты совпадают с наблюдаемой реализацией мутаций натриевых каналов по типу потери

**Исследования, оценивающие прогностические факторы возникновения
желудочковой аритмии и/или ВСС во время наблюдения за пациентами с синдромом Бругада**

Первый автор, год исследования	Прогностический фактор	ОР (95% ДИ)	p	Последующее наблюдение, мес
Probst V., 2010 [6]	Синкопе	3,4 (1,6–7,4)	0,002	31,9 [14,0; 54,4]*
	Спонтанная ЭКГ I типа	1,8 (1,03–3,33)	0,04	–
	Мужской пол	N/S	–	–
	Наличие SCN5A-мутации	N/S	–	–
	Семейная история ВСС	N/S	–	–
	Положительная ПЭС	N/S	–	–
Priori S.G., 2013 [5]	Спонтанная ЭКГ I типа	4,20 (1,38–12,79)	0,012	36 ± 8**
	Фрагментация QRS	4,94 (1,54–15,8)	0,007	–
	VRP < 200 мс	3,91 (1,03–12,79)	0,045	–
	Положительная ПЭС	N/S	–	–
Sroubek J., 2016 [25]	Положительная ПЭС	2,66 (1,44–4,92)	< 0,001	38 [20,9; 60,3]
Sieira J., 2017 [29]	Синкопе	3,7 (1,6–8,6)	< 0,01	80,7 ± 57,2
	Спонтанная ЭКГ I типа	2,7 (1,3–5,4)	< 0,01	–
	Мужской пол	2,7 (1,2–6,2)	0,02	–
	Дисфункция СПУ	5,0 (1,5–16,3)	< 0,01	–
	Положительная ПЭС	4,7 (2,2–10,2)	< 0,01	–
	Статус пробанда	2,1 (1,0–4,2)	0,04	–
	Продолжительность QRS > 120 мс	1,03 (1,01–1,04)	< 0,01	–
	Семейная история ВСС	N/S	–	–
Caló L., 2016 [39]	Паттерн S-волны в отведении I	39,1 (5,34–287,10)	< 0,0001	48 ± 38,6
	Наличие ФП	3,70 (1,59–8,73)	0,0024	–
	Мужской пол	N/S	–	–
	Семейная история ВСС	N/S	–	–
	Блокада I степени	N/S	–	–
	Продолжительность QTc	N/S	–	–
	Ранняя реполяризация	N/S	–	–
	Присутствие эпсилон-волны	N/S	–	–
	Фрагментация QRS	N/S	–	–
	Продолжительность QRS > 120 мс	N/S	–	–
	Наличие SCN5A-мутация	N/S	–	–
	Положительная ПЭС	N/S	–	–
Kamakura S., 2009 [40]	Семейная история ВСС	3,28 (1,42–7,60)	0,005	48,7 ± 14,9
	Ранняя реполяризация	2,66 (1,06–6,71)	0,03	–
	Спонтанная ЭКГ I типа	N/S	–	–
	Положительная ПЭС	N/S	–	–
Tokioka K., 2014 [41]	Синкопе	28,57 (6,14–142,86)	< 0,001	45,1 ± 44,3
	Фрагментация QRS	5,21 (1,69–16,13)	0,004	–
	Ранняя реполяризация	2,87 (1,16–7,14)	0,023	–

Примечание: ВСС – внезапная сердечная смерть; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ПЭС – программируемая электростимуляция сердца; СПУ – синусно-предсердный узел; ФП – фибрилляция предсердий; ЭКГ – электрокардиограмма; VRP – рефрактерный период желудочков (ventricular refractory period); N/S – недостаточно данных (not sufficient).

* Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона – Me [25; 75%].

** Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

функции [47]. Мы также оценили спектр клинических проявлений среди 25 пациентов, имеющих мутации в гене SCN5A. Несмотря на общий биофизический фенотип мутаций с потерей функции, пробанды, из них большинство мужчин, представили различную степень выраженности симптомов СБ – от бессимптомно-

го носительства до рецидивирующих обмороков наряду с прогрессивными дефектами проводимости и синдромом слабости синусового узла [48].

Наконец, важно помнить, что мутации SCN5A обнаруживаются только у 25–30% пациентов с СБ [5]. Другие гены также связаны с СБ,

но данные об их значении для стратификации риска отсутствуют.

В результате наличие мутации SCN5A и семейный анамнез ВСС остаются дополнительными факторами, роль которых в стратификации риска у пациентов с СБ остается неопределенной.

Положительные результаты ПЭС являются хорошим примером противоречивых доказательств, так как было показано, что они являются сильным предиктором ЖА при СБ в некоторых исследованиях [25, 29], в то время как в других они не играли никакой роли в стратификации риска СБ [12, 16, 39]. Последние данные из реестра FINGER поддерживают гипотезу, что положительные результаты, полученные при нанесении до двух экстрасимулов, могут иметь прогностическое значение, а отрицательные результаты исследования имеют высокую отрицательную прогностическую ценность [25]. В регистре FINGER такие факторы риска, как пол, семейный анамнез ВСС, индуцируемость ЖТ/ФЖ во время ПЭС и наличие мутации в гене SCN5A, не были признаны предикторами аритмических событий.

В настоящее время вопрос о том, являются те или другие клинические факторы лучшими предикторами или способствуют более точной стратификации риска, прежде чем разовьется любое аритмическое событие, все еще остается предметом дискуссий. Накапливающиеся данные могут снова поменять наши представления о факторах риска. И действительно, недавнее исследование SABRUS (Survey on Arrhythmic Events in BRUgada Syndrome), в котором специально сравнивались профили пациентов с летальными аритмическими событиями, показало, что только 75% пациентов с СБ, у которых первое аритмическое событие регистрировалось после получения профилактической имплантации КВД, соответствовало показаниям II класса для имплантации КВД, установленным экспертным соглашением HRS/EHRA/APHRs в 2013 г., тогда как остальные 25% пациентов им не соответствовали [49]. При этом в группе пациентов с первичной профилактикой ВСС отмечалась более высокая частота семейного анамнеза ВСС и носительства мутаций SCN5A по сравнению с группой пациентов, в которой была остановка сердца до имплантации КВД.

Очевидно, что постоянная переоценка факторов риска, которые мы используем для стратификации риска при СБ, является обязательной.

Заключение

В данном обзоре сделана попытка представить исчерпывающие данные последних лет о прогрессе в диагностике и стратификации риска аритмических событий среди больных с СБ. Возникли новые представления о диагностических критериях и значимости провокационных тестов.

В настоящее время имплантация КВД рекомендуется пациентам, пережившим остановку сердца, а также больным с СБ со спонтанным типом ЭКГ I типа и синкопе. Эта рекомендация основана на нескольких исследованиях, которые продемонстрировали более высокий риск аритмических событий у таких пациентов по сравнению с больными без этих двух факторов. К сожалению, общепринятая стратегия стратификации риска у пациентов с СБ в отсутствие аритмогенных событий недоступна.

Несмотря на последние важные уточнения по диагностике СБ, предложенные на Шанхайской конференции, ведение пациентов с СБ в отсутствие документированных эпизодов ФЖ или остановки сердца в анамнезе по-прежнему остается нерешенной проблемой, а показания к имплантации КВД неясными, особенно в контексте спонтанного Бругада-паттерна I типа на ЭКГ покоя.

Это объясняет огромный интерес к обновлению диагностических критериев заболевания и выявлению новых маркеров стратификации риска у пациентов с СБ.

В качестве предикторов риска предлагались такие клинические факторы, как мужской пол, возраст до 35 лет, семейный анамнез ВСС и положительные результаты генотипирования. И хотя получены противоречивые результаты, на сегодняшний день нет убедительных доказательств тому, что семейный анамнез ВСС и положительные результаты генотипирования могут служить надежными предикторами аритмических событий.

Таким образом, факторы, связанные с повышенным риском ЖА и ВСС при СБ, до сих пор остаются предметом дискуссий. Вероятнее всего, это объясняется тем, что частота событий низкая, а первым проявлением заболевания часто является остановка сердца. Дополнительные исследования необходимы для дальнейшего выяснения клинических особенностей этого сложного заболевания и для выработки новых диагностических подходов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список [References]

1. 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): 659–670.
2. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006; 29: 1130–59. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2006.00507.x
3. Papadakis M., Papatheodorou E., Mellor G et al. The diagnostic yield of Brugada syndrome after sudden death with normal autopsy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018; 71: 1204–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.031
4. Hamilton R.M. Implantable devices in young patients: Hitting the reset button on risk versus benefit. *Heart Rhythm*. 2016; 13: 455–6. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.10.002
5. 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: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEP in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013; 10 (12): 1932–63.
6. Probst V., Veltmann C., Eckardt L., Merregalli 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: 635–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887026
7. UK Gov National Statistics Series DH2 no. 32. London: ONS; 2006. Office for National Statistics Mortality statistics.
8. Sacher F., Probst V., Maury P. et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation*. 2013; 128: 1739–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001941
9. 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
10. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M. et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002; 105: 1342–7. DOI: 10.1161/hc1102.105288
11. Delise P., Allocca G., Marras E. 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: 169–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq381
12. Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C., Della Bella P., Ottonelli 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
13. Viskin S., Rosso R., Friedensohn L., Havakuk O., Wilde A.A. Everybody has Brugada syndrome until proven otherwise? *Heart Rhythm*. 2015; 12: 1595–8.
14. Brugada R., Brugada J., Antzelevitch C. et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*. 2000; 101: 510–5.
15. Conte G., de Asmundis C., Ciconte G. et al. Follow-up from childhood to adulthood of individuals with family history of Brugada syndrome and normal electrocardiograms. *J. Am. Med. Assoc*. 2014; 312: 2039–41.
16. Rollin A., Sacher F., Gourraud J.B. et al. Prevalence, characteristics, and prognosis role of type 1 ST elevation in the peripheral ECG leads in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2013; 10: 1012–8.
17. Tada T., Kusano K.F., Nagase S. et al. Clinical significance of macroscopic T-wave alternans after sodium channel blocker administration in patients with Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2008; 19: 56–61.
18. Conte G., Sieira J., Sarkozy A. et al. Life-threatening ventricular arrhythmias during ajmaline challenge in patients with Brugada syndrome: incidence, clinical features, and prognosis. *Heart Rhythm*. 2013; 10: 1869–74.
19. Veltmann C., Wolpert C., Sacher F. et al. Response to intravenous ajmaline: a retrospective analysis of 677 ajmaline challenges. *Europace*. 2009; 11: 1345–52.
20. Brugada J., Brugada R., Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*. 1998; 97 (5): 457–60.
21. Casado-Arroyo R., Berne P., Rao J.Y., Rodriguez 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.
22. Wilde A.A., Antzelevitch C., Borggrefe M. et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002; 106: 2514–519.
23. 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 (AEPCC). *Eur. Heart J*. 2015; 36 (41): 2793–867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
24. Antzelevitch C., Yan G.X., Ackerman M.J., Borggrefe M., Corrado D., Guo J. et al. J-wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm*. 2016; 13 (10): e295–324. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.05.024
25. Sroubek J., Probst V., Mazzanti A. et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the brugada syndrome: a pooled analysis. *Circulation*. 2016. 16; 133 (7): 622–30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017885
26. Richter S., Sarkozy A., Paparella G., Henkens S., Boussy T., Chierchia G.B. et al. Number of electrocardiogram leads displaying the diagnostic coved-type pattern in Brugada syndrome: a diagnostic consensus criterion to be revised. *Eur. Heart J*. 2010; 31: 1357–64.
27. Baranchuk A., Nguyen T., Ryu M.H., Femenía F., Zareba W., Wilde A.A.M. et al. Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Ann. Noninvasive Electrocardiol*. 2012; 17 (4): 299–314.
28. Eckardt L., Probst V., Smits J.P. et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*. 2005; 111: 257–63. DOI: 10.1161/01.CIR.0000153267.21278.8D
29. Sieira J., Conte G., Ciconte G. et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada syndrome. *Eur. Heart J*. 2017; 38: 1756–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx119
30. 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: 1391–6.
31. Sacher F., Arsac F., Wilton S.B. et al. Syncope in Brugada syndrome patients: prevalence, characteristics, and outcome. *Heart Rhythm*. 2012; 9: 1272–9.
32. Olde Nordkamp L.R., Vink A.S., Wilde A.A. et al. Syncope in Brugada syndrome: prevalence, clinical significance, and clues from history taking to distinguish arrhythmic from nonarrhythmic causes. *Heart Rhythm*. 2015; 12: 367–75.
33. Take Y., Morita H., Toh N. et al. Identification of high-risk syncope related to ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2012; 9: 752–9.

34. Paul M., Gerss J., Schulze-Bahr E. et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2126–33.
35. Goldenberg I., Moss A.J., Peterson D.R. et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2008; 117: 2184–91.
36. Viskin S., Rosso R. Risk of sudden death in asymptomatic Brugada syndrome: not as high as we thought and not as low as we wished...but the contrary. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56 (19): 1585–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.019
37. Sacher F., Probst V., Iesaka Y. et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation.* 2006; 114: 2317–24.
38. Rosso R., Glick A., Glikson M. et al. Outcome after implantation of cardioverter defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter Israeli study (ISRABRU). *Isr. Med. Assoc. J.* 2008. 10: 435–9.
39. Caló L., Giustetto C., Martino A., Sciarra L., Cerrato N., Marziali M. et al. A new electrocardiographic marker of sudden death in Brugada syndrome: The S-wave in lead I. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (12): 1427–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.024
40. Kamakura S., Ohe T., Nakazawa K. et al. Brugada syndrome investigators in Japan. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009; 2: 495–503. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.816892
41. Tokioka K., Kusano K.F., Morita H. et al. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 2131–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.072
42. Conte G., de Asmundis C., Sieira J., Levinstein M., Chierchia G.B., di Giovanni G. et al. Clinical characteristics, management, and prognosis of elderly patients with Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2014; 25 (5): 514–9.
43. Ackerman M.J. Genetic purgatory and the cardiac channelopathies: exposing the variants of uncertain/unknown significance (VUS) Issue. *Heart Rhythm.* 2015; 12: 2325–31.
44. Conte G., Sieira J., Ciconte G. et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. A 20-year single-center experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65: 879–88.
45. Meregalli P.G., Tan H.L., Probst V. et al. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm.* 2009; 6: 341–8.
46. Maury P., Rollin A., Sacher F. et al. Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2013; 112: 1384–9.
47. 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/annaritmol.2017.2.1 [Bockeria L.A., Pronicheva I.V., Serguladze S.Yu., Lomidze N.N., Tembotova Zh.Kh., Kotanova E.S. Diagnostic's experience and ten-year treatment outcomes of patients with Brugada syndrome. *Annals of Arrhythmology.* 2017; 14 (2): 60–72. DOI: 10.15275/annaritmol.2017.2.1]
48. Бокерия Л.А., Проничева И.В., Сергуладзе С.Ю., Кваша Б.И., Котанова Е.С. Синдром Бругада и перекрестные синдромы сердечной натриевой каналопатии: различные маски мутаций гена SCN5A. *Анналы аритмологии.* 2018; 15 (1): 40–54. DOI: 10.15275/annaritmol.2018.1.5 [Bockeria L.A., Pronicheva I.V., Serguladze S.Yu., Kvasha B.I., Kotanova E.S. Brugada syndrome and cardiac sodium channelopathy overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations. *Annals of Arrhythmology.* 2018; 15 (1): 40–54. DOI: 10.15275/annaritmol.2018.1.5]
49. Milman A., Andorin A., Gourraud J.B. 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 00.00.2020

Принята к печати 00.00.2020