

© И.В. ПРОНИЧЕВА, С.Ю. СЕРГУЛАДЗЕ, Л.А. БОКЕРИЯ, 2023

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2023

УДК 616.12-008.311-07

DOI: 10.15275/annaritmol.2023.2.4

НОВЫЕ МОДЕЛИ ДИАГНОСТИКИ И МНОГОВАРИАНТНОЙ ОЦЕНКИ АРИТМИЧЕСКОГО РИСКА ПРИ СИНДРОМЕ БРУГАДА: ПЕРСПЕКТИВЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Тип статьи: обзорная статья

И.В. Проничева, С.Ю. Сергуладзе, Л.А. Бокерия

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

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

Сергуладзе Сергей Юрьевич, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением,
сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0001-7233-3611

Бокерия Лео Антонович, академик РАН, президент Центра; orcid.org/0000-0002-6180-2619

Синдром Бругада (СБ) – это наследственное заболевание сердца, характеризующееся типичным рисунком на электрокардиограмме (ЭКГ) и повышенным риском аритмий и внезапной сердечной смерти. Стратификация риска пациентов с СБ имеет особенно важное значение для формирования точного прогноза и принятия решений по снижению риска аритмии. Спонтанное повышение сегмента ST I типа обычно считается независимым фактором риска аритмических событий. Другие доказанные факторы риска включают пол, аритмический обморок, внезапную остановку сердца и документированную устойчивую желудочковую тахикардию. Тем не менее дальнейшая стратификация риска спонтанного ЭКГ-паттерна Бругада I типа без сочетания с одним или несколькими из этих признанных факторов риска остается неясной. В то же время бессимптомные пациенты составляют большинство вновь диагностированных пациентов с СБ, и ожидается, что его частота будет расти из-за (генетического) семейного скрининга. Настоящий обзор призван осветить основные проблемы, связанные с изменяющимися диагностическими критериями и стратификацией риска бессимптомных пациентов с учетом недавно опубликованных данных.

Ключевые слова: ЭКГ Бругада I типа, обморок, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, внезапная сердечная смерть, электрокардиография, электрофизиологическое исследование, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, многопараметрические подходы

NEW MODELS FOR THE DIAGNOSIS AND MULTIVARIATE ASSESSMENT OF ARRHYTHMIC RISK IN BRUGADA SYNDROME: PROSPECTS AND LIMITATIONS

I.V. Pronicheva, S.Yu. Serguladze, L.A. Bockeria

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

Irina V. Pronicheva, Cand. Med. Sci., Senior Researcher, Cardiologist; orcid.org/0000-0003-2669-2474,
e-mail: irene_pr@mail.ru

Sergey Yu. Serguladze, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department, Cardiac Surgeon;
orcid.org/0000-0001-7233-3611

Leo A. Bockeria, Academician of Russian Academy of Sciences, President of the Center;
orcid.org/0000-0002-6180-2619

Brugada syndrome (BS) is an inherited heart disease characterized by a typical electrocardiogram (ECG) pattern and an increased risk of arrhythmias and sudden cardiac death. Risk stratification of patients with BS is vital for accurate prognosis and management of arrhythmia risk. Spontaneous type I ST segment elevation is generally considered an independent risk factor for arrhythmic events. Other proven risk factors include gender, arrhythmic syncope, sudden cardiac arrest, and documented sustained ventricular tachycardia. However, further risk stratification of spontaneous ECG type I Brugada pattern without association with one or more of

these recognized risk factors remains unclear. At the same time, asymptomatic patients make up the majority of newly diagnosed patients with BS, and its frequency is expected to increase due to (genetic) family screening. This review aims to shed light on the main issues associated with changing diagnostic criteria and risk stratification of asymptomatic patients, given the recently published data.

Keywords: Brugada type I ECG, syncope, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, sudden cardiac death, electrocardiogram, electrophysiological study, implantable cardioverter-defibrillator, multiparametric approaches

Введение

Синдром Бругада (СБ) является первичным электрическим заболеванием сердца, ассоциированным с повышенным риском внезапной сердечной смерти (ВСС) из-за желудочковых аритмий (ЖА) и характеризуется типичным рисунком на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя, который позволяет диагностировать заболевание. Хотя СБ имеет низкую распространенность (0,01–0,3%, варьируется в зависимости от регионов и этнических групп), риск ВСС у пациентов с СБ со структурно нормальным сердцем остается высоким, до 20% [1]. Синдром Бругада примерно в 9 раз чаще встречается у мужчин и является у них одной из основных причин ВСС в возрасте до 40 лет в Юго-Восточной Азии [2]. Пациенты с СБ считаются симптоматическими, если у них в анамнезе есть прерванная ВСС, фибрилляция желудочков (ФЖ), устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) или обмороки. Симптомы обычно проявляются на третьем или четвертом десятилетии жизни, и почти 63% пациентов не имеют симптомов при постановке диагноза [2]. Однако обморок или серьезные аритмические события могут возникнуть в любом возрасте или даже ВСС может стать первым событием [3]. Полученные данные подтверждают предположение, что СБ является наиболее распространенной причиной внезапной необъяснимой смерти с отрицательным результатом вскрытия, что составляет 28% случаев в Великобритании [4]. Это объясняет пристальное внимание к стратификации риска у пациентов с СБ, которая по-прежнему остается сложной задачей из-за динамической картины ЭКГ, неоднородности клинических проявлений и неизвестного клинического анамнеза.

В соответствии с текущими рекомендациями для лечения пациентов с СБ используется имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД), фармакотерапия хинидином или изопроterenолом и эпикардальная катетерная абляция выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ), которую чаще рассматривают для про-

ведения у пациентов с повторяющимися мотивированными шоками КВД [5].

Пациенты со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа, имеющие остановку сердца с успешными реанимационными мероприятиями или документально подтвержденный эпизод спонтанной устойчивой ЖТ, явно относятся к группе высокого риска ВСС, и для них показания к имплантации КВД очевидны [5]. Также сообщалось, что наличие мутаций SCN5A связано с увеличением риска ВСС, хотя в настоящее время в патогенезе СБ участвуют мутации 22 генов, отличных от SCN5A [6]. И наоборот, бессимптомные пациенты без спонтанной диагностической ЭКГ-картины относятся к группе низкого риска, и им показаны лишь регулярные контрольные визиты [5].

Таким образом, основная трудность касается тех пациентов со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа, у кого он протекает бессимптомно. Риск составляет от 0,5 до 1% в год, но для молодых пациентов относительно низкий годовой риск может со временем трансформироваться в относительно высокий [7]. Небольшой, но определенный риск ВСС и отсутствие согласованной эффективной фармакологической терапии обуславливают сложность стратификации риска, особенно в этой группе пациентов. В связи с этим представляется актуальным обсуждение различных подходов к определению риска последующих аритмических событий у пациентов с СБ без предшествующей остановки сердца и ее эквивалентов в анамнезе, что влияет на прогноз и тактику ведения больного.

Процесс диагностики

Диагноз СБ требует документирования паттерна ЭКГ I типа (состоящего из подъема сегмента ST 2 мм и более сводчатого типа с последующим отрицательным зубцом Т в правых грудных отведениях V1 и/или V2, расположенных во 2-м, 3-м или 4-м межреберье), возникающего либо спонтанно, либо после внутривенного введения блокаторов натриевых каналов (аймалин, флекаинид, пилсикаинид или прока-

инамид). Также описаны II (состоит из подъема сегмента ST с постепенным убыванием, застывающем на уровне более 1 мм выше изолинии, в сопровождении положительной или двухфазной T-волны, что обуславливает «седловидную» конфигурацию), и III (состоит из подъема сегмента ST до 1 мм, может быть обеих конфигураций, но чаще отмечают «седловидную форму») типы, не имеющие самостоятельного диагностического значения и требующие лекарственных проб для преобразования в I тип (рис. 1).

Однако трудность заключается не только в необходимости дифференцировки типов паттерна Бругада. Уникальный паттерн ЭКГ часто скрывается за колебаниями между нормальной (недиагностической) и диагностической картиной сегмента ST у одного и того же пациента, что затрудняет постановку диагноза в 65% случаев и может привести к недооценке состояния пациентов, особенно тех, кто нуждается в модифицированных высоких отведениях или лекарственной провокации [8]. Поэтому длительный мониторинг сердца может быть очень ценным для диагностического процесса [9]. Когда паттерн Бругада I типа регистрируется на ЭКГ при отсутствии жизнеугрожающих аритмий или ВСС после исключения СБ, изменения называют фенокопией Бругада.

С течением времени консенсус в отношении клинического определения заболевания менялся. Диагностические критерии в согласительном документе по первичным наследственным аритмиям сердца от 2013 г. [5] и рекомендации по ле-

чению ЖА и профилактике ВСС от 2015 г. [10] исключали требование о сопутствующих клинических признаках, а диагноз основывался исключительно на фенотипе ЭКГ. Однако с течением времени ученые выделили проблему высокой частоты ложноположительных результатов фармакологических нагрузочных проб, особенно в случае использования аймалина, что привело к гипердиагностике СБ. Оказалось, что провокационный лекарственный тест менее специфичен, чем считалось ранее, с частотой 2–4% у здоровых добровольцев и более высокой частотой у пациентов с атриовентрикулярной узловой тахикардией [11]. Чтобы избежать гипердиагностики у пациентов с низким риском, в консенсусном заявлении по синдрому J-волны в 2016 г. было предложено повторно ввести дополнительные клинические данные для подтверждения диагноза у пациентов с медикаментозно-индуцированным ЭКГ-паттерном I типа [12]. Пациент с индуцированным паттерном Бругада I типа имеет один из следующих клинических критериев: документированный эпизод ФЖ/полиморфной ЖТ, обморок вероятной аритмической причины, семейный анамнез ВСС у родственника моложе 45 лет с отрицательным результатом аутопсии, ночное агональное дыхание или ЭКГ-паттерн I типа у кровных родственников. Эти новые диагностические критерии и система оценки вероятности заболевания, которая, помимо анализа ЭКГ-паттерн, также учитывала клинические проявления, семейный анамнез и результаты генетического тестирова-

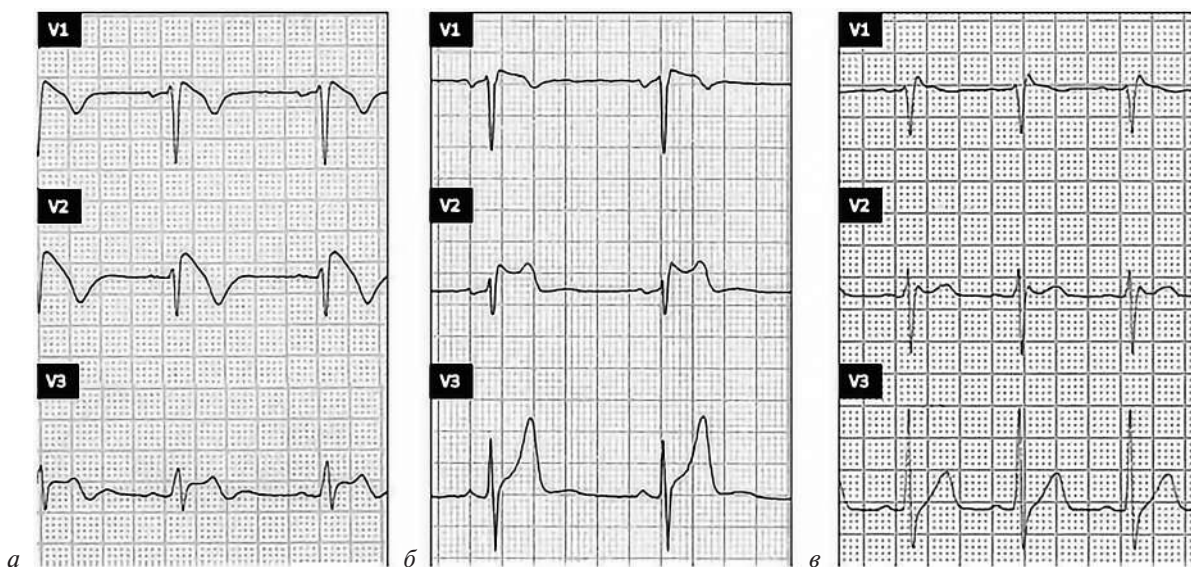


Рис. 1. Паттерны ЭКГ синдрома Бругада:

а – I типа; б – II типа; в – III типа

ния, была названа Шанхайской шкалой (шкала Shanghai) для диагностики СБ и нашла отражение в обновленных в 2022 г. рекомендациях ESC по лечению ЖА и профилактике ВСС [13].

Спонтанный ЭКГ-паттерн Бругада I типа: больше вопросов, чем ответов

Во всех крупных исследованиях, включающих многомерный анализ, спонтанный ЭКГ-паттерн I типа является независимым предиктором ФЖ [14–16]. Казалось бы, информация о том, что спонтанное повышение сегмента ST I типа является независимым фактором риска аритмических событий, позволяет определить дальнейшую тактику лечения пациентов, однако этого не происходит. В некоторых случаях решение об имплантации КВД может быть сложным, особенно при картине необъяснимого обморока и без предшествующей остановки сердца или документированной устойчивой ЖТ. Следует отметить, что синкопальный эпизод считается очень тревожным симптомом у пациентов с СБ, поскольку он может иметь тот же аритмический механизм, что и ВСС. Поэтому у пациентов с ЭКГ-паттерном I типа потенциально злокачественный обморок необходимо точно дифференцировать от нейрогенного (вазовагального), который является доброкачественным и часто наблюдается у молодых людей.

Таким образом, у пациентов со спонтанной ЭКГ-картиной I типа основная проблема заключается в выявлении тех, кто подвержен риску ВСС, и тех, кто не подвержен. Текущие европейские рекомендации лишь частично помогают в решении этой сложной задачи, поскольку они приравнивают ЭКГ-изменения I типа к синдрому Бругада. Однако во многих случаях эти термины не выступают синонимами. Действительно, по мнению некоторых авторов, ЭКГ-картина I типа не является специфичной для синдрома Бругада, поскольку она может наблюдаться при многих других состояниях, отличных от него [17].

Следовательно, мы нуждаемся в дополнительных инструментах диагностики и стратификации аритмического риска.

Электрофизиологическое исследование для стратификации риска основных аритмических событий у бессимптомных пациентов с синдромом Бругада

При отсутствии более точных данных дискуссия о стратификации риска у бессимптомных

пациентов в основном сосредоточилась на роли электрофизиологического исследования (ЭФИ) с программируемой электрической стимуляцией сердца (ПЭС), что привело к бесконечным дебатам между одной группой аритмологов [18, 19], которая рассматривает индуцируемость ЖТ при ПЭС в качестве основного предиктора ВСС/ФЖ, и другими группами [14, 15], обнаруживающими низкую прогностическую ценность положительной ПЭС. Так, в исследовании PRELUDE (прогнозируемая ценность электростимуляции) не результаты ПЭС, а спонтанный паттерн Бругада I типа на ЭКГ, синкопальные эпизоды в анамнезе, фрагментированные комплексы QRS (f-QRS) и желудочковый эффективный рефрактерный период до 200 мс были независимо связаны с ЖА при СБ [15].

В метаанализе J. Sroubek et al. сообщалось о повышенном риске при нанесении двух желудочковых экстрасимулов, но не при одном или трех [20]. Учитывая ограничения в воспроизводимости ПЭС и тот факт, что отрицательный результат ПЭС не может исключить дальнейшие аритмии, место ЭФИ в стратификации риска все еще остается спорным, и его не следует использовать в качестве единственной переменной для определения тактики ведения пациента, по мнению V. Probst с коллегами, основанному на обследовании более 1600 пациентов [21].

В обновленных рекомендациях ESC 2022 г. сохранено мнение, что ЭФИ имеет показания класса IIb, уровень доказательности В в качестве инструмента для стратификации риска у бессимптомных пациентов со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа. Тем не менее данные об эффекте имплантации КВД у отдельных бессимптомных пациентов с СБ и индуцируемой ФЖ в течение ПЭС с использованием до двух дополнительных стимулов еще менее очевидны и носят противоречивый характер (класс IIb, уровень доказательности С) [13]. Таким образом, проведение ПЭС и интерпретация результатов требуют осторожности и комплексной оценки.

Изменения на стандартной ЭКГ при синдроме Бругада как маркеры прогноза

В нескольких проспективных исследованиях изучалась связь между различными маркерами ЭКГ и основными аритмическими событиями у пациентов с СБ, чтобы прогнозировать вероятность событий ВСС и ЖТ. Результаты метаанализов показали, что атриовентрикулярная

блокада I степени, f-QRS, широкий комплекс QRS, паттерн ранней реполяризации (особенно в нижнебоковой области), фибрилляция предсердий, удлинение интервала $T_{peak}-T_{end}$, дисперсия интервала $T_{peak}-T_{end}$ и большее соотношение $(T_{peak}-T_{end})/QTc$ были достоверно связаны с более высоким аритмическим риском у пациентов с СБ [22–26].

Два изменения на ЭКГ – положительный знак aVR и большой зубец S – в нескольких исследованиях служили мощным маркером аритмического риска при СБ (рис. 2). Критериями диагностики признака aVR является выраженный зубец R (0,3 мВ и более или R/Q 0,75 и более) в отведении aVR, критериями диагностики зубца S являются амплитуда зубца S 0,1 мВ и более и/или длительность более 40 мс в отведении I.

Наличие значимого зубца S в отведении I было связано с ошеломляющим 39,1-кратным повышением риска ФЖ или ВСС при многофакторном анализе (95% доверительный интервал (ДИ) 5,34–287,1; $p < 0,0001$) [27], а наличие положительного знака aVR увеличивало риск ЖТ/ФЖ в 4,8 раза (95% ДИ 1,79–13,27; $p = 0,002$) [28]. Предположили, что эти ЭКГ-признаки отражают задержку деполяризации в ВОПЖ и свидетельствуют об электрической неоднородности, что является причиной более высокого риска ЖА при СБ. Исследования I. Panonne et al. в 2022 г. подтвердили задержку проводимости в ВОПЖ как источник ЖТ/ФЖ у пациентов с СБ [29, 30]. Наконец, метаанализ 2022 г. показал, что признак задержки проводимости в ВОПЖ, включая положительный знак aVR и большой зубец S в отведении I, в значи-

тельной степени связан с повышенным риском ФЖ/ВСС у пациентов с СБ [31]. Авторы этого обзора сделали вывод, что положительный признак aVR и большой зубец S в отведении I на ЭКГ могут быть использованы в качестве потенциального маркера ЭКГ для прогнозирования основных аритмических событий у пациентов с СБ.

Комбинация факторов риска. Выход найден?

К сожалению, все вышеуказанные факторы, рассматриваемые отдельно, как правило, имеют низкую положительную прогностическую ценность и, как следствие, представляют небольшую клиническую значимость для решения вопроса об имплантации КВД [32]. Все большее число проспективных исследований показывают, что пациенты с самым высоким риском – это пациенты с множественными факторами риска [33–35].

Например, при разделении пациентов в соответствии с количеством факторов риска до трех (спонтанный паттерн Бругада I типа, аритмогенный обморок и индукция ФЖ во время ПЭС) было обнаружено, что у пациентов с 0 или 1 фактором риска аритмические события возникали намного реже, чем у пациентов с 2 или 3 факторами риска [3 из 125 против 23 из 93; $p < 0,001$] (рис. 3, а) [33]. P. Delise et al. показали, что пациенты с самым высоким риском имели спонтанный паттерн Бругада I типа и как минимум два дополнительных фактора риска, включая обмороки, семейный анамнез ВСС и положительные результаты ПЭС (рис. 3, б) [16]. Авторы другого исследования предполагают, что комбинация

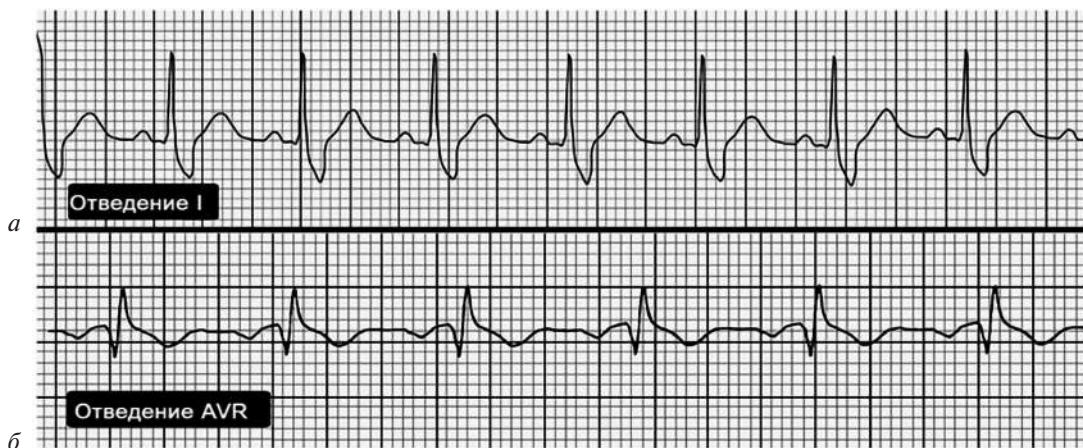


Рис. 2. Электрокардиографическая картина большого зубца S в отведении I и положительного знака aVR:

а – в отведении I регистрируется зубец S с амплитудой $\geq 0,1$ мВ и длительность > 40 мс, что указывает на большой зубец S в отведении I; б – регистрируется положительный признак aVR с амплитудой зубца R $\geq 0,3$ мВ в отведении aVR

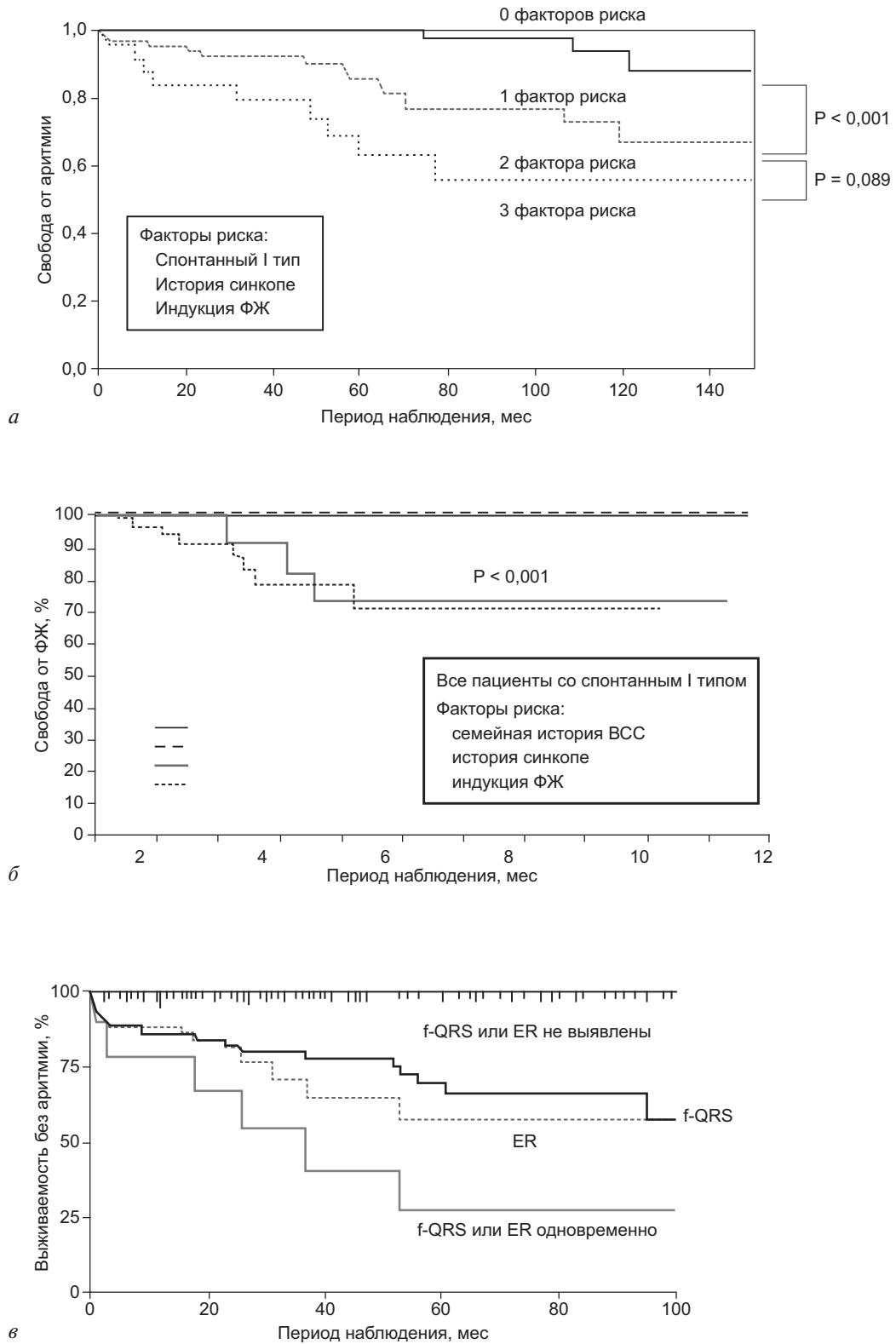


Рис. 3. Прогностическое значение комбинированных факторов риска в разных исследованиях:

a – в исследовании Н. Okamura et al., включавшем 218 пациентов без остановки сердца в анамнезе (40% с обмороками), учитывались следующие факторы риска: обмороки в анамнезе, спонтанный ЭКГ-паттерн I типа и индуцируемая фибрилляция желудочков (ФЖ) при электрофизиологическом исследовании [33]; риск увеличивался в зависимости от количества факторов риска; *б* – в исследовании Р. Delise et al., включавшем 320 пациентов без остановки сердца в анамнезе (синкопе у 34%), риск спонтанной ФЖ среди пациентов со спонтанной ЭКГ I типа был выше при наличии 2 и более факторов риска [16]; *в* – в исследовании К. Tokioka et al., включавшем 246 пациентов (с обмороками или остановкой сердца в анамнезе у 16 и 5% пациентов соответственно), кривые выживаемости без аритмий варьировали в зависимости от наличия или отсутствия фрагментированных комплексов QRS (f-QRS) и ранней реполяризации (ER) в нижелатеральных отведениях [36]

f-QRS и паттерн ранней реполяризации идентифицируют подгруппу с высоким риском ФЖ (рис. 3, в) [36]. Исследователи сходятся во мнении, что 2 и 3 фактора означают худший прогноз, чем только 1 фактор риска.

J. Sieira et al. также оценили несколько неблагоприятных клинических факторов и предложили шкалу риска ВСС, которая включала наличие спонтанного паттерна ЭКГ I типа, анамнез ранней семейной ВСС (до 35 лет), положительную ПЭС; личный анамнез синкопе или ВСС и дисфункцию синусного узла [34]. Авторы показали, что прогностическая эффективность для этой шкалы риска составила 0,82. Они показали, что оценка выше двух баллов дает 9,2% вероятности аритмических событий в течение 5 лет.

В отличие от J. Sieira et al., группа исследователей из Японии идентифицировала синкопе, интервал r-J в V1, продолжительность QRS в V6 и дисперсию $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ как независимые предикторы с помощью многомерного логистического регрессионного анализа [37]. Авторы построили модель прогнозирования риска ФЖ у пациентов с СБ с использованием этих неинвазивных параметров и оценили ее путем перекрестной проверки. Площадь под кривой на основе поэлементной кросс-валидации составила 0,845 с чувствительностью 97,1% и специфичностью 63,0%, что свидетельствует о хорошей производительности модели. Ретроспективный анализ выживаемости показал, что кумулятивная частота ФЖ-событий у пациентов с высоким риском была значительно выше, чем у пациентов с низким риском, использовался тест log rank ($p = 2,97 \times 10^{-8}$). Примечательно, что ни у одного пациента с СБ ниже порогового значения не развилась в последующем ФЖ.

Применение комбинированной стратификации риска позволяет идентифицировать пациентов с действительно низким риском, у которых отказ от имплантации КВД оправдан, а комбинация рисков хорошо стратифицирует риск более поздних аритмических событий. Так, кумулятивный анализ семи крупных проспективных исследований с участием пациентов без КВД, проведенный P. Delise et al., показал, что немногие пациенты, перенесшие остановку сердца, имели более одного фактора риска в дополнение к паттерну ЭКГ I типа (1,74 против 0,95, $p = 0,026$), то есть им необходимо было имплантировать КВД [38]. Исследование P. Delise et al. примечательно тем, что это было первое исследование большой популяции пациентов

($n = 1568$) с паттерном ЭКГ I типа без КВД, в котором тестировались факторы риска только остановки сердца, а не оценивались, возможно, вводящие в заблуждение комбинированные конечные точки [38].

Наконец, была показана возможность комбинации только ЭКГ-признаков, идентифицированных как маркеры высокого риска у пациентов с СБ. G. Tse et al., основываясь на данных ЭКГ в 12 отведениях, извлеченных из автоматизированных измерений у пациентов с СБ, идентифицировали новые маркеры (например, наклон ST) для прогнозирования аритмических событий при СБ [39]. Авторы заявили, что, используя взвешенную систему подсчета баллов, определяемую по фронтальной оси комплекса QRS, его длительности, продолжительности зубца S и наклону ST в отведении I, а также длительности зубца R в отведении III, можно прогнозировать частоту спонтанной ЖТ/ФЖ [39].

Таким образом, наличие только одного фактора риска не позволяет идентифицировать пациентов с СБ с высоким риском развития аритмических событий и многопараметрический подход представляется более надежной стратегией. Естественным следующим шагом явилось планирование и проведение исследований, нацеленных на валидацию многопараметрических подходов для прогнозирования ВСС у пациентов с СБ.

Подробное рассмотрение шкалы Shanghai показало, что эта система подсчета баллов была прогностической для злокачественных аритмических событий среди пациентов с СБ, которые были бессимптомными ($n = 271$), имели синкопальные эпизоды ($n = 99$) или предыдущую ФЖ ($n = 23$) [35]. Важно отметить, что у пациентов с оценкой 3 балла и менее не было злокачественных аритмий (возможный или недиагностированный СБ) [35].

В многоцентровом исследовании риск аритмогенных событий у 1613 пациентов с СБ, у 20% из которых были симптомы (после прерванной ВСС или обморока) на момент постановки диагноза, оценивался по шкалам Shanghai и Sieira (средний период наблюдения $6,5 \pm 4,7$ года) [21], в то время как обе системы оценки идентифицировали риск аритмических событий у пациентов с высокими или низкими баллами, стратификация риска была сложной для пациентов с промежуточным риском, например, по шкале Sieira с 2–4 баллами [21].

В другом многоцентровом международном исследовании с участием 1110 пациентов с СБ

была разработана модель оценки риска для ЖА/ВСС и изучены 16 предполагаемых ЭКГ/клинических факторов риска для стратификации риска и показаний к имплантации КВД [40]. При медиане наблюдения 5,3 года у 10,3% пациентов была ВСС или ЖА с годовой частотой событий 1,5%, а повышенный риск был связан с четырьмя факторами: аритмическим обмороком (отношение рисков (ОР) 3,71; $p < 0,001$), спонтанным ЭКГ-паттерном I типа (ОР 3,80; $p < 0,001$), ранней реполяризацией (ОР 3,42; $p < 0,001$) и ЭКГ-паттерном I типа в периферических отведениях (ОР 2,33; $p < 0,001$) [40]. Модель оценки риска, включающая эти факторы, показала чувствительность 71,2% (95% ДИ 61,5–84,6%) и специфичность 80,2% (95% ДИ 75,7–82,3%) в прогнозировании ЖА/ВСС и необходимости терапии КВД.

Наконец, в 2022 г. группа экспертов из Испании проверила три многопараметрических подхода (оценка риска Delise, шкал Sieira и Shanghai) в группе пациентов с СБ, которым проводилось ЭФИ. В общей группе (831 пациент) сочетание классических факторов риска, таких как ЭКГ I типа и обморок, было предиктором аритмических событий. Дискриминационные возможности 3 баллов были небольшими (особенно когда эти баллы оценивались у бессимптомных пациентов). Количество дополнительных стимулов, необходимых для индукции ЖА (1 или 2 против 3), существенно влияло на прогностические возможности ПЭС. Наконец, шкалы, сочетающие клинические факторы риска с положительными результатами ПЭС, помогли выявить группы высокого риска, хотя их прогностические возможности оставались скромными в общей популяции и у бессимптомных пациентов. Итоги исследования подчеркнули острую необходимость в более совершенных инструментах категоризации пациентов с низким риском, чем существующие традиционные факторы риска. До тех пор пока такие инструменты не будут доступны, особенно в подгруппе бессимптомных пациентов с СБ, в частности, у пациентов со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа, авторы предлагают использовать шкалы, включающие параметры ЭКГ и ЭФИ [41].

Будем надеяться, что проведение запланированного масштабного исследования, направленного на критическую метаоценку стратификации риска основных аритмических событий при СБ, даст возможность выявить потенциальные новые или комбинированные факторы риска

ВСС, что позволит снизить риск ВСС с использованием своевременных вмешательств [42].

Заключение

Следует выделить несколько проблем в диагностике и стратификации риска у пациентов с СБ. Начальный шаг следует связать с детальной оценкой ЭКГ и исключением фенокопии Бругада, когда паттерн ЭКГ Бругада наблюдается при метаболических нарушениях, ишемии или других причинах и больше не регистрируется, когда эти состояния проходят. Проведение ПЭС сердца может помочь в оценке риска аритмий в подгруппах пациентов, в частности, с медикаментозно-индуцированным ЭКГ-паттерном I типа и испытывающих необъяснимые обмороки или без симптомов со спонтанным рисунком ЭКГ I типа.

Однако, как упоминалось ранее, существуют противоречивые данные о значении ПЭС во время ЭФИ для стратификации риска аритмий у больных с СБ. Из-за недостаточной специфичности ПЭС это может привести к избыточному лечению пациентов с низким риском. Очевидно, что ведение бессимптомных пациентов следует осуществлять индивидуально и дополнять оценки других рекомендуемых маркеров, таких как наличие фрагментированных комплексов QRS менее 3, микроскопические альтернации зубца Т, рефрактерный период желудочков менее 200 мс, наряду с клиническими факторами, например, ФП и атриовентрикулярная блокада I степени. Напротив, отрицательный результат ПЭС не следует связывать с низким риском ЖА, этим пациентам также необходимо проходить периодическое обследование.

Роль отдельных независимых предикторов в стратификации риска ВСС у бессимптомных больных с СБ представляется незначительной, к тому же результаты получены в ограниченных группах пациентов.

Новый подход к стратификации риска ВСС у пациентов со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа с учетом интеграции факторов риска представляется многообещающим, но требуется продолжение исследований с включением других групп пациентов с СБ. В настоящее время ожидается проведение запланированных систематических обзоров и оценок метаанализов, чтобы обобщить данные об СБ для стратификации риска основных аритмических событий, что позволит включить такие модели в широкую клиническую практику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список/References

- 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
- Rattanawong P., Kewcharoen J., Kanitsoraphan C., Vuthikraivit W., Putthapiban P., Prasitlumkum N. et al. The utility of drug challenge testing in Brugada syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2020; 31 (9): 2474–83. DOI: 10.1111/jce.14631
- Mizusawa Y., Wilde A.A. Brugada syndrome. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012; 5 (3): 606–16. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.964577
- Papadakis M., Papatheodorou E., Mellor G., Raju H., Bastiaenen R., Wijeyeratne Y. et al. The diagnostic yield of Brugada syndrome after sudden death with normal autopsy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71 (11): 1204–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.031
- Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C. et al. HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPSC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013; 10 (12): 1932–63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014
- Yamagata K., Horie M., Aiba T., Ogawa S., Aizawa Y., Ohe T. et al. Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation*. 2017; 135 (23): 2255–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027983
- Marsman E.M.J., Postema P.G., Remme C.A. Brugada syndrome: update and future perspectives. *Heart*. 2022; 108 (9): 668–75. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318258
- Chatterjee D., Pironi M., Fatah M., Charpentier F., Cunningham K.S., Spears D.A. et al. An autoantibody profile detects Brugada syndrome and identifies abnormally expressed myocardial proteins. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (30): 2878–90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa383
- Polovina M.M., Vukicevic M., Banko B., Lip G.Y.H., Potpara T.S. Brugada syndrome: A general cardiologist's perspective. *Eur. J. Intern. Med.* 2017; 44: 19–27. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.06.019
- 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: 2757–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
- Hasdemir C., Juang J.J., Kose S., Kocabas U., Orman M.N., Payzin S. et al. Coexistence of atrioventricular accessory pathways and drug-induced type 1 Brugada pattern. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2018; 41 (9): 1078–92. DOI: 10.1111/pace.13414
- 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. *Europace*. 2017; 19 (4): 665–94. DOI: 10.1093/europace/euw235
- Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., Winkel B.G., Behr E.R., Blom N.A. et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2022; 43 (40): 3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262
- 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
- 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
- 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
- Delise P., Allocca G., Sitta N. Brugada syndrome 26 years later: more questions than answers. *J. Clin. Exp. Cardiol.* 2019; 10 (3): 625–9. DOI: 10.4172/2155-9880.1000625
- 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
- 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
- Sroubek J., Probst V., Mazzanti A., Delise P., Hevia J.C., 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.115.01788
- Probst V., Goronflot T., Anys S., Tixier R., Briand J., Berthome P. et al. Robustness and relevance of predictive score in sudden cardiac death for patients with Brugada syndrome. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (17): 1687–95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa763
- Pranata R., Yonas E., Chintya V., Deka H., Raharjo S.B. Association between PR interval, first-degree atrioventricular block and major arrhythmic events in patients with Brugada syndrome – systematic review and meta-analysis. *J. Arrhythm.* 2019; 35: 584–90. DOI: 10.1002/joa3.12188
- Rattanawong P., Kewcharoen J., Techorueangwiwat C., Kanitsoraphan C., Mekritthikrai R., Prasitlumkum N. et al. Wide QRS complex and the risk of major arrhythmic events in Brugada syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Arrhythm.* 2020; 36: 143–52. DOI: 10.1002/joa3.12290
- Georgopoulos S., Letsas K.P., Liu T., Kalafateli M., Korantzopoulos P., Bürkle G. et al. A meta-analysis on the prognostic significance of inferolateral early repolarization pattern in Brugada syndrome. *Europace*. 2018; 20: 134–9. DOI: 10.1093/europace/euw394
- Kewcharoen J., Rattanawong P., Kanitsoraphan C., Mekritthikrai R., Prasitlumkum N., Putthapiban P. et al. Atrial fibrillation and risk of major arrhythmic events in Brugada syndrome: a meta-analysis. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2019; 24 (6): e12676. DOI: 10.1111/anec.12676
- Tse G., Gong M., Li C.K.H., Leung K.S.K., Georgopoulos S., Bazoukis G. et al. Tpeak-Tend, Tpeak-Tend/QT ratio and Tpeak-Tend dispersion for risk stratification in Brugada syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J. Arrhythm.* 2018; 34: 587–97. DOI: 10.1002/joa3.12118
- Calò 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
28. Ragab A.A.Y., Houck C.A., van der Does L.J.M.E., Lan- ters E.A.H., Burghouwt D.E., Muskens A.J.Q.M., de Gro- ot N.M.S. Usefulness of the R wave sign as a predictor for ven- tricular tachyarrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2017; 120: 428–34. DOI: 10.1016/j.amj- card.2017.04.044
 29. Pannone L., Monaco C., Sorgente A., Vergara P., Calburean P.A., Gauthey A. et al. High-density epicardial mapping in Brugada syndrome: depolarization and repolarization abnormalities. *Heart Rhythm.* 2022; 19: 397–404. DOI: 10.1016/j.hrthm. 2021.09.032
 30. Pannone L., Monaco C., Sorgente A., Vergara P., Gauthey A., Calburean P.A. et al. SCN5A mutation in Brugada syndrome is associated with substrate severity detected by electrocardio- graphic imaging and high-density electroanatomic mapping. *Heart Rhythm.* 2022; 19: 945–51. DOI: 10.1016/j.hrthm. 2022.01.034
 31. Iqbal M., Putra I.C.S., Pranata R., Budiarmo M.N., Pramudyo M., Goenawan H. et al. Electrocardiographic markers indi- cating right ventricular outflow tract conduction delay as a pre- dictor of major arrhythmic events in patients with Brugada syn- drome: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 931622. DOI: 10.3389/fcvm.2022.931622
 32. Проничева И.В., Сергуладзе С.Ю. Стратификация риска и критерии диагностики синдрома Бругада: современное состояние и развивающиеся идеи. *Анналы аритмологии.* 2020; 17 (1): 46–59. DOI: 10.15275/annaritmol.2020.1.6
Pronicheva I.V., Serguladze S.Yu. Risk stratification and criteria for diagnosis of Brugada syndrome: current state and developing ideas. *Annals of Arrhythmology.* 2020; 17 (1): 46–59 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2020.1.6
 33. Okamura H., Kamakura T., Morita H., Tokioka K., Nakaji- ma I., Wada M. et al. Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest – prognostic value of combined risk factors. *Circ. J.* 2015; 79 (2): 310–7. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-1059
 34. Sieira J., Conte G., Cicone G., Chierchia G.B., Casado- Arroyo R., Baltogiannis G. et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada syndrome. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (22): 1756–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx119
 35. Kawada S., Morita H., Antzelevitch C., Morimoto Y., Naka- gawa K., Watanabe A. et al. Shanghai Score System for diagno- sis of Brugada syndrome. Validation of the score system and reclassification of the patients. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2018; 4 (6): 724–30. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.02.009
 36. Tokioka K., Kusano K.F., Morita H., Miura D., Nishii N., Na- gase S. et al. Electrocardiographic parameters and fatal arrhyth- mic events in patients with Brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (20): 2131–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.072
 37. Kawazoe H., Nakano Y., Ochi H., Takagi M., Hayashi Y., Uchimura Y. et al. Risk stratification of ventricular fibrillation in Brugada syndrome using noninvasive scoring methods. *Heart Rhythm.* 2016; 13 (10): 1947–54. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016. 07.009
 38. Delise P., Probst V., Allocca G., Sitta N., Sciarra L., Brugada J. et al. Clinical outcome of patients with the Brugada type 1 elec- trocardiogram without prophylactic implantable cardioverter defibrillator in primary prevention: a cumulative analysis of seven large prospective studies. *Europace.* 2018; 20 (F11): f77–f85. DOI: 10.1093/europace/eux226
 39. Tse G., Lee S., Li A., Chang D., Li G., Zhou J. et al. Automated electrocardiogram analysis identifies novel predictors of ventric- ular arrhythmias in Brugada syndrome. *Front Cardiovasc. Med.* 2021; 7: 618254. DOI: 10.3389/fcvm.2020.618254
 40. Honarbakhsh S., Providencia R., Garcia-Hernandez J., Mar- tin C.A., Hunter R.J., Lim W.Y. et al. Brugada Syndrome Risk Investigators. A primary prevention clinical risk score model for patients with Brugada syndrome (BRUGADA-RISK). *JACC Clin. Electrophysiol.* 2021; 7 (2): 210–22. DOI: 10.1016/ j.jacep.2020.08.032
 41. Rodríguez-Mañero M., Baluja A., Hernández J., Muñoz C., Calvo D., Fernández-Armenta J. et al. Validation of multiparam- etric approaches for the prediction of sudden cardiac death in patients with Brugada syndrome and electrophysiological study. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.).* 2022; 75 (7): 559–67 (Engl., Spanish). DOI: 10.1016/j.rec.2021.07.007
 42. Aziz H.M., Zarzecki M.P., Garcia-Zamora S., Kim M.S., Bi- jak P., Tse G. et al. Pathogenesis and management of Brugada syndrome: recent advances and protocol for umbrella reviews of meta-analyses in major arrhythmic events risk strati- fication. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (7): 1912. DOI: 10.3390/ jcm11071912

Поступила 25.03.2023

Принята к печати 29.04.2023