

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА БРУГАДА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Смирнова А. П.¹, Еремеева А. В.²

¹ - федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

² - клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Авторы:

Смирнова Александра Павловна, студентка ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского университета)

Еремеева Алина Владимировна, д.м.н, доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (г. Москва)

Автор, ответственный за переписку:

Смирнова Александра Павловна, студентка ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского университета), 119361, г. Москва, ул. Озёрная, вл. 2А. itssashasmirn@gmail.com

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-15-63-76

Резюме

Внезапная сердечная смерть (ВСС) в детской популяции встречается с частотой 0,7–6,4 случаев на 100 000 населения. Ведущим механизмом ВС в данном случае являются злокачественные аритмии. Одним из состояний, приводящих к их развитию, является синдром Бругада. Синдром Бругада – генетически и фенотипически гетерогенное наследственное заболевание, характеризующееся злокачественным клинко-электрографическим аритмическим синдромом, который проявляется в виде спонтанной или спровоцированной, персистирующей или рецидивирующей элевацией сегмента ST сводчатой конфигурации в правых грудных отведениях (Бругада-паттерн I типа), блокадой правой ножки пучка Гиса на ЭКГ и клинически в виде рецидивирующих обмороков или эпизодов внезапной сердечной смерти вследствие злокачественных желудочковых аритмий (полиморфной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков). Несмотря на то, что на сегодняшний день был достигнут заметный прогресс в понимании патофизиологических процессов заболевания и предложены критерии диагностики и стратификации риска для взрослых пациентов, у детей диагностика данного заболевания затруднена в связи с высокой частотой бессимптомного течения и несовершенством интерпретации записи электрокардиограммы. Таким образом, **целью** данного обзора является сравнение степени эффективности применяемых методов диагностики и выявление дополнительных возможностей диагностики СБ у детей и подростков. В ходе работы были проанализированы результаты 19 оригинальных исследований, обзоров актуальной литературы и описания редких клинических случаев, опубликованные за последние 5 лет. Так, согласно ряду исследований, самыми частыми проявлениями данного синдрома у детей являются наследственный анамнез и случайные ЭКГ – находки, синкопальные состояния и аритмии в данном возрасте регистрируются значительно реже. Основной **вывод**, полученный в ходе обзора литературы, заключается в расширении возможностей диагностики синдрома Бругада при регистрации ЭКГ во время действия провоцирующих электрокардиографические изменения факторов, таких как фебрильная температура, лекарственные средства и периоды высокого парасимпатического тонуса, что обуславливает большую

вероятность диагностики данного синдрома у пациентов инфекционных отделений при условии записи ЭКГ в период лихорадки и у пациентов, которым проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Также стоит отметить, что важным аспектом в стратификации риска для детей является проведение генетического исследования, так как была выявлена более высокая, чем у взрослых, частота развития злокачественных аритмий и их рецидивов среди пациентов, имеющих подтвержденную мутацию в гене SCN5A.

Ключевые слова: синдром Бругада, внезапная сердечная смерть, диагностика, каналопатия.

PECULIARITIES OF CLINICAL PRESENTATION AND DIAGNOSIS OF BRUGADA SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Smirnova A. P.¹, Ereemeeva A. B.²

1 - Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

2 - N.F. Filatov Clinical Institute of Pediatric Health of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).

Abstract

Sudden cardiac death (SCD) in pediatric population occurs with an incidence of 0.7-6.4 cases per 100,000 population. The leading mechanism of VS in this case is malignant arrhythmias. One of the conditions leading to their development is Brugada syndrome. Brugada syndrome is a genetically and phenotypically heterogeneous hereditary disease characterized by a malignant clinical and electrographic arrhythmic syndrome that manifests as spontaneous or provoked, persistent or recurrent ST segment elevation of a vaulted configuration in the right thoracic leads (Brugada pattern type I), right bundle branch block on ECG and clinically in the form of recurrent syncope or episodes of sudden cardiac death due to malignant ventricular arrhythmias (polymorphic ventricular tachycardia or ventricular fibrillation). Although significant progress has been made in understanding the pathophysiologic processes of the disease and diagnostic criteria and risk stratification have been proposed for adult patients, in children the diagnosis of this disease is difficult because of the high frequency of asymptomatic course and imperfect interpretation of electrocardiogram recordings. Thus, the aim of this review is to compare the effectiveness of the applied diagnostic methods and to identify additional opportunities for diagnosing SB in children and adolescents. The results of 19 original studies, reviews of current literature and descriptions of rare clinical cases published in the last 5 years were analyzed. Thus, according to a number of studies, the most frequent manifestations of this syndrome in children are hereditary anamnesis and incidental ECG findings, syncopal states and arrhythmias at this age are registered much less frequently. The main conclusion obtained in the course of the literature review is to expand the possibilities of diagnostics of Brugada syndrome when recording ECG during the action of provoking electrocardiographic changes, such as febrile temperature, drugs and periods of high parasympathetic tone, which determines a higher probability of diagnosing this syndrome in patients of infectious diseases departments if ECG is recorded during fever and in patients who had daily ECG monitoring by Holter. It is also worth noting that an important aspect in risk stratification for children is genetic research, as a higher frequency of malignant arrhythmias and their recurrences among patients with a confirmed mutation in the SCN5A gene than in adults was revealed.

Keywords: Brugada syndrome, sudden cardiac death, diagnosis, canalopathy.

Список сокращений

АДФ – аденозиндифосфорная кислота

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ВСС – внезапная сердечная смерть

ВТПЖ – выводной тракт правого желудочка

ЖА – желудочковая аритмия

МтДНК – митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота

СБ – синдром Бругада

ФЖ – фибрилляция желудочков

ЭКГ – электрокардиография

ЭФИ – электрофизиологическое исследование сердца

Введение

Внезапная сердечная смерть (ВСС) составляет подавляющее большинство случаев внезапной смерти. Согласно данным многочисленных международных исследований, частота ВСС в детской популяции составляет 0,7–6,4 случаев на 100 000 населения. Ведущим механизмом ВСС в данном случае являются злокачественные аритмии [3]. Следовательно, первичная профилактика ВСС заключается в своевременной диагностике наследственных аритмий и каналопатий, приводящих к жизнеугрожающим аритмиям. Одним из таких состояний является синдром Бругада. Несмотря на то, что данный синдром встречается в детской популяции значительно реже (0,0098%), чем среди взрослых (от 0,14 до 0,7%) [12], именно СБ является причиной 4–12% всех случаев ВСС [5]. Синдром Бругада – генетически и фенотипически гетерогенное наследственное заболевание, характеризующееся злокачественным клинико-электрографическим аритмическим синдромом, который проявляется в виде спонтанной или спровоцированной, персистирующей или рецидивирующей элевацией сегмента ST сводчатой конфигурации в правых грудных отведениях (Бругада-паттерн I типа), блокадой правой ножки пучка Гиса на ЭКГ и клинически в виде рецидивирующих обмороков или эпизодов внезапной сердечной смерти вследствие злокачественных

желудочковых аритмий (полиморфной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков). Впервые описан братьями Педро Бругада и Джозепом Бругада в 1992 году, когда они доложили о восьми успешно реанимированных пациентах с фибрилляцией желудочков, у которых наблюдался характерный клинико-электрокардиографический симптомокомплекс.

С тех пор был достигнут заметный прогресс в понимании основных механизмов развития заболевания, стратификации риска ВСС и желудочковых аритмий у пациентов с СБ. С клинической точки зрения, хотя электрокардиографические критерии СБ широко описаны в литературе, его диагностика, особенно в детской популяции, остается сложной задачей в связи с бессимптомным течением и несовершенством провокационных проб, а также с риском жизнеугрожающих аритмий, сопряженных с ними, и сложностью определения критериев риска у бессимптомных пациентов или пациентов со 2 и 3 типом паттернов Бругада. Также в последние годы все чаще обсуждается наличие у пациентов с СБ структурных аномалий сердца.

Эпидемиология синдрома Бругада

Наиболее часто СБ распространен в Юго-Восточной Азии – 15 случаев на 10 000 населения. Чаще всего данное заболевание встречается в Таиланде – 6,8 случаев на 1000 человек, что

примерно в 14 раз выше общемировой частоты встречаемости [19].

Согласно результатам исследования А. Milman и соавт., среди детей с генетически подтвержденным СБ преобладают девочки, в то время как среди пациентов от 16 до 70 лет преобладают мужчины [15]. Аналогично в исследовании Daniela Righi и соавт. наблюдалась более высокая частота злокачественных ЖА и эпизодов обморока у пациенток женского пола, хотя статистические данные не были значимыми из-за небольшого размера выборки. Дальнейшее снижение склонности к аритмиям у женщин в постпубертатном периоде по сравнению с пациентами мужского пола может быть связано с женскими половыми гормонами, которые уменьшают экспрессию каналов Ito (транзиторный калиевый ток) в эпикарде правого желудочка [17]. Однако, для подтверждения этих данных необходимы дальнейшие исследования с более крупными когортами пациентов.

Патофизиология синдрома Бругада

На данный момент существуют три основные версии, объясняющие патофизиологические механизмы развития синдрома Бругада: гипотеза реполяризации, деполяризации и нервного гребня. Они сходятся в том, что основой развития данного электрофизиологического синдрома является возникновение аномального градиента напряжения между различными слоями и участками сердца. Так, согласно гипотезе реполяризации, в миокарде правого желудочка возникает трансмуральный градиент напряжения между субэпикардиальным и субэндокардиальным его слоями. Причиной этому служит преждевременная реполяризация субэпикардиально расположенных кардиомиоцитов вследствие уменьшения суммарного натриевого тока (INa) и повышении внешнего калиевого тока (Ito). Таким образом, короткий потенциал действия относительно эндокарда приводит к образованию

трансмурального градиента напряжения, который электрокардиографически проявляется в виде характерного подъема сегмента ST. Развитию второй фазы re-entry способствует эпикардиальная дисперсия реполяризации, возникающая в результате дисбаланса токов и потери купола потенциала действия. Это приводит к экстрасистоле, провоцирующей желудочковые аритмии.

Согласно теории деполяризации, сводчатая форма сегмента ST на ЭКГ возникает вследствие разности потенциалов между участками правого желудочка и выводным трактом правого желудочка (ВТПЖ). Причиной разности потенциалов может быть задержка проводимости в ВТПЖ, а желудочковые аритмии при СБ индуцируются аномальным током, возникающим в результате замедленной деполяризации ВТПЖ [5]. В исследовании Nademanee и соавт. по оценке ВТПЖ у людей с синдромом Бругада и без него у пациентов с СБ были обнаружены гистологические признаки эпикардиального поверхностного и внутримиокардиального фиброза, а также снижение экспрессии белка щелевого контакта — коннексина-43. Аналогично в исследовании Corrado и соавт. у 12 из 13 пациентов, умерших от ВСС с ЭКГ-картиной СБ, обнаружены участки фиброза субэпикардиального миокарда правого желудочка. Таким образом, данные исследования подтверждают большое значение в патофизиологии заболевания таких структурных аномалий миокарда, как увеличение коллагена, эпикардиальный и интерстициальный фиброз, снижение экспрессии белков щелевых контактов. При этом явные структурные заболевания сердца у больных с СБ не наблюдаются.

Гипотеза нервного гребня была предложена Elizari и соавт. Так как клетки нервного гребня играют важную роль в развитии миокарда выводного тракта правого желудочка и соседних

структур, можно предположить, что нарушение их экспрессии может приводить к аномальной миокардиализации. Ремоделирование ВТПЖ, в свою очередь, ведет к неравномерному распределению белка коннексина, особенно Cx43, как в толще миокарда, так и в различных отделах сердца. Замедление деполяризации участков, обедненных коннексином, и разница потенциалов между участками миокарда обуславливает гетерогенную реполяризацию ВТПЖ при СБ.

Этиология синдрома Бругада

Синдром Бругада - генетически обусловленное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. Данное состояние связывают с возникновением мутаций в генах, кодирующих субъединицы сердечных натриевых, калиевых и кальциевых каналов. Они приводят к дисбалансу между входящими натриевым или кальциевым током и выходящим калиевым током. Около 30% пациентов имеют мутацию в гене SCN5A на коротком плече 3-ей хромосомы 3p21-24. Существует ряд других генов, мутация которых может привести к СБ (SCN5A, GPD1L, SCN1B, SCN2B, SCN3B, RANGRF, SLMAP, KCNE3, KCNJ8, HCN4, KCNE5, KCND3, CACNA1C, CACNB2B, CACNA2D1 и TRPM4), однако мутации в них выявляют лишь в 5% случаев [4]. У 65% пациентов мутация остается не диагностированной.

Ген SCN5A кодирует синтез сердечной α -субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала Nav1.5, через который осуществляется быстрый деполяризующий натриевый ток (I_{Na}) в первую фазу потенциала действия и поздний входящий натриевый ток (I_{NaL}), влияющий на реполяризацию и рефрактерность. Мутации в данном гене снижают пиковый компонент I_{Na} , ведут к дисфункции канала и проявляются рядом фенотипов, включая синдром Бругада, болезнь Леви-Ленегра и синдром слабости синусового узла (СССУ). Мутации гена SCN5A также могут обуславливать сложный фенотип

заболевания, включающий не только синдрома Бругада, но и брадикардию, дефекты проводимости, удлинённый интервал QT. Например, мутация 1795insD приводит к синдрому слабости синусового узла, нарушениям проводимости, синдрому Бругада и удлинённому интервалу QT. Такое генетически обусловленное развитие сразу нескольких нарушений проводимости, связанных с одним геном, описывается в литературе как перекрестный (overlap) синдром. При этом возникает клиническое и генетическое перекрытие между аритмическими синдромами, ранее считавшимися самостоятельными заболеваниями. Механизмы развития перекрестного синдрома до конца не изучены. Проведение границы между такими разными электрофизиологическими сущностями является сложной, но необходимой задачей, позволяющей принять решение о необходимой терапии [2]. С другой стороны, наличие у пациента одного из данных синдромов обуславливает необходимость проведения более тщательной диагностики других фенотипических проявлений данной мутации для исключения или подтверждения перекрестного синдрома. Предполагают, что полиморфизм митохондриальной ДНК (мтДНК) также может быть причиной вариабельности фенотипа заболевания, так как дисфункция митохондрий, в том числе связанная с различными вариантами мтДНК, может оказывать аритмогенный эффект за счет уменьшения отношения АТФ/АДФ, открытия калиевых каналов, замедления проведения импульса. Кроме того, снижается поступление в клетку натрия и кальция и, в результате, возбудимость кардиомиоцитов. Таким образом, дисфункция мтДНК вызывает изменения, схожие с эффектом мутаций при синдроме Бругада - снижение пикового компонента I_{Na} и раннюю реполяризацию. Возникающие мтДНК мутации образуют устойчивые гаплотипы, их объединяют в

гаплогруппы. В итальянской популяции, по данным Stocchi, L. и соавт, гаплогруппы T и J, объединяемые общим полиморфизмом T4216C, встречаются у всех пациентов со спонтанным Бругада-паттерном 1 типа на электрокардиограмме и характерной клинической картиной. В результате исследования было предположено, что принадлежность мтДНК к гаплогруппам T и J является важным модифицирующим фактором, создающим условия для проявления фенотипа синдрома Бругада. Опровержение этой ассоциации можно найти в исследовании Голубенко М.В. и соавт. В русских популяциях суммарная частота гаплогрупп J и T также составляет около 20%, однако в ходе исследования у больных синдромом Бругада была обнаружена только гаплогруппа T – 11% [6].

Генетическое исследование является важным аспектом для оценки риска развития жизнеугрожающих аритмий у детей и подростков. Анализ данных выявил значительно большую распространенность злокачественных аритмий у пациентов с мутациями SCN5A по сравнению с другими пациентами. D. Righi и соавт. описывают значительную связь между мутациями SCN5A и возникновением злокачественных аритмий у детей младше 12 лет [17]. Также, согласно данным Michowitz и соавт., у подростков, несущих мутации SCN5A, отмечается повышенный риск повторных аритмических событий [14].

В 2020 г. Chatterjee, D. и соавт. выдвинули аутоиммунную теорию развития данного заболевания, обнаружив в крови пациентов с СБ аутоантитела против а-сердечного актина, а-скелетного мышечного актина, кератина-24 и коннексина-43. Эти антитела отсутствовали в контрольной группе, а также у пациентов с гипертрофической, дилатационной и аритмогенной кардиомиопатиями. Кроме того, аутоантитела к этим 4 белкам присутствовали независимо от генетического варианта СБ [11].

Неизвестно, являются ли аутоантитела причиной или результатом структурных аномалий у пациентов с СБ, однако не исключено, что наличие их в комплексе с митохондриальной дисфункцией способствует клиническому проявлению данной наследственной каналопатии.

Клиническая картина синдрома Бругада

Выраженность клинических проявлений при СБ зависит от степени нарушения функции натриевых каналов: при дисфункции менее 25% каналов отмечается бессимптомное течение, ЭКГ-изменения и клиническая картина наблюдаются после провокации блокаторами Na каналов. При повреждении более 25% натриевых каналов риск ВСС значительно возрастает, возникает спонтанный ЭКГ – паттерн Бругада 1 типа, синкопальные состояния [4].

В большинстве случаев СБ у детей течет бессимптомно (72%), однако у ряда пациента первым проявлением заболевания может быть ВСС вследствие желудочковых аритмий. Так, у пациентов с СБ часто первые же аритмические события приводят к летальному исходу, в то время как у пациентов с синдромом удлинённого интервала Q–T наблюдаются предупреждающие симптомы в виде рецидивирующего синкопе, которые затем приводят к развитию злокачественных аритмий [7]. Согласно исследованиям, самым частым первичным проявлением СБ у детей является семейный анамнез (47%), затем случайные ЭКГ-находки (25%), обмороки (14%), аритмии (13%) и самым редким проявлением является прерванная ВСС (1%) [5].

Следует отметить, что синкопальные состояния, в большинстве случаев, возникают в покое ночью и часто провоцируются лихорадкой (45%), которая, в свою очередь, может быть вызвана и вакцинацией [5]. Доказана связь лихорадки не только с развитием синкопе, но и с реализацией наследственных аритмий. Так, в 2000 г. впервые обратили внимание на

спровоцированную лихорадкой фибрилляцию желудочков у больного с синдромом Бругада. Было показано влияние фебрильной температуры на потенциал-зависимые калиевые каналы, заключающееся в снижении тока калия и удлинении интервала QT, что особенно быстро развивается в условиях гипокалиемии. У детей рецидивы аритмий также часто связаны с лихорадкой [3]. Элевация сегмента ST связана и с высокой парасимпатической активностью, поэтому часто клинический проявления СБ наблюдаются ночью или во время еды и могут быть спровоцированы приемом вагомиметиков.

Также увеличение высоты сегмента ST ночью связано с повышением уровня тестостерона в сыворотке крови. В исследовании Wataru Shimizu и др. была выявлена прямая зависимость между частотой аритмических событий и уровнем тестостерона крови у мужчин и обратная между частотой аритмических событий и ИМТ. Алкоголь также может спровоцировать приступ желудочковой аритмии у пациентов с СБ.

Диагностика синдрома Бругада

Электрокардиографически выделяют 3 типа паттернов синдрома Бругада.

Тип 1 характеризуется подъемом сегмента ST ≥ 2 мм по сводчатому типу «coved type» с последующим отрицательным Т-зубцом. Иногда данный тип элевации сегмента ST называется конфигурацией «бультерьера». Сводчатая конфигурация сегмента ST чаще возникает при симптомных формах СБ.

Тип 2 также характеризуется элевацией ST, однако она имеет седловидную форму «saddle-back type». Зубец Т при этом положительный или двухфазный. Данный тип электрокардиографических изменений преобладает при бессимптомных формах СБ.

Тип 3 характеризует элевация сегмента ST менее 1 мм, которая может быть обеих конфигураций, но чаще отмечают «седловидную» (Рисунок 1. ЭКГ паттерны синдрома Бругада). Пациенты с данным типом ЭКГ – паттерна также чаще бессимптомны.

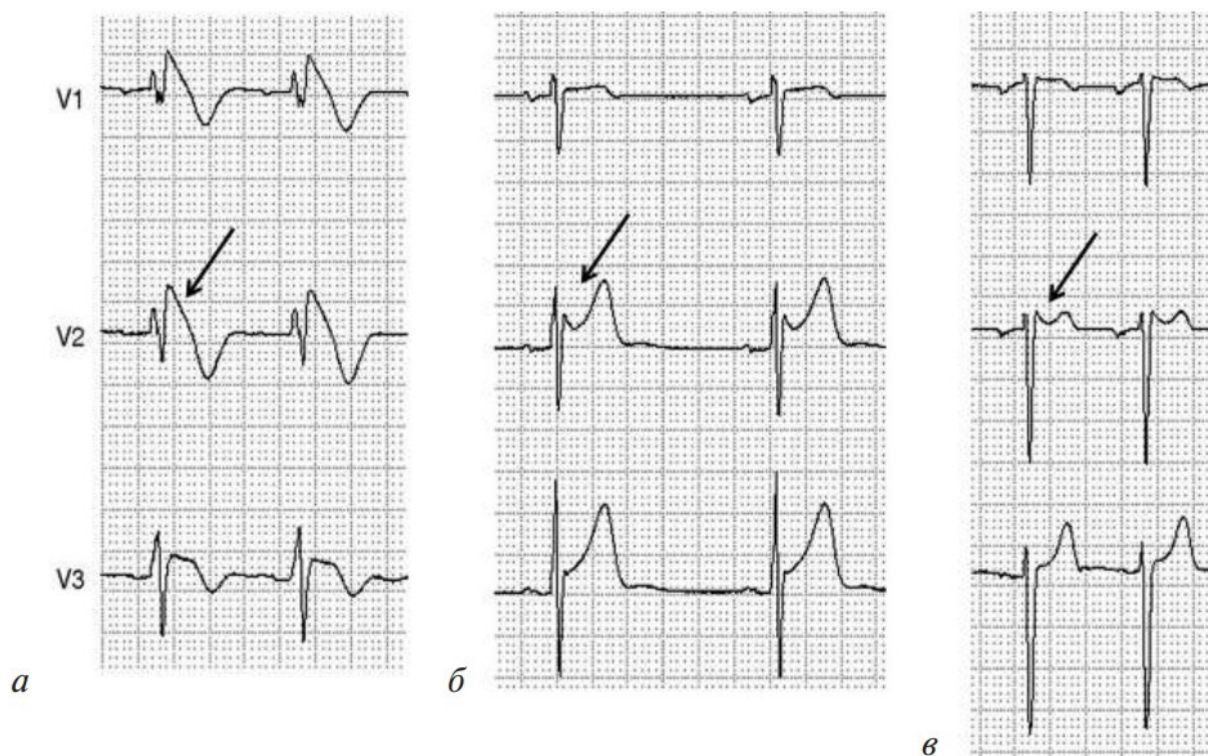


Рисунок 1. ЭКГ паттерны синдрома Бругада (а – элевация сегмента ST 1 типа "сводчатой формы", б – элевация 2 типа "седловидной формы", в – элевация 3 типа формы, близкой к "седловидной") [7].

Высокие правые грудные отведения наиболее информативны для исследования области выходного тракта правого желудочка (ВТПЖ), поэтому диагностическая значимость ЭКГ при синдроме Бругада повышается при расположении электродов в правых грудных отведениях на 1–2 межреберья выше. Следует также помнить, что ЭКГ-проявления синдрома Бругада уменьшаются или исчезают при пробе с физической нагрузкой и при лекарственной пробе с симпатомиметиками.

Диагностическим критерием СБ, согласно предложенным в 2013 году рекомендациям HRS/ EHRA/APHRs, считается наличие спонтанного или лекарственно-индуцированного ЭКГ-паттерна I типа, зарегистрированного в одном или нескольких правых грудных отведениях (V1, V2).

Таким образом, диагностика СБ подразумевает использование фармакологических и нагрузочных тестов. Для диагностики СБ чаще используют фармакологическую нагрузочную пробу с антиаритмическими препаратами IA класса - блокаторами натриевых каналов (новокаинамид, аймалин). Лекарственная проба может вызывать впервые диагностированный подъем сегмента ST или усилить уже имеющуюся элевацию с изменением типа паттерна. При этом диагностической считается модификация 2 и 3 типа ЭКГ - изменений в ЭКГ паттерн синдрома Бругада 1 типа, а также достижение J-волной амплитуды более 2 мм в правых грудных отведениях. Проба сомнительна при изменении третьего типа ЭКГ на второй. В таком случае необходимо проводить дополнительные диагностические исследования для определения диагноза. Рутинное использование провокационного теста с аймалином определило СБ как наиболее распространенный диагноз среди

наследственных аритмий и каналопатий, выявленных в семьях с ВСС [16]. Исследование Brugada и др. продемонстрировало высокую чувствительность аймалинового теста и меньшую чувствительность флекаинида и прокаинамида для диагностики СБ. В рамках исследования ни у одного из 53 пациентов контрольной группы при проведении провокационного теста не развился ЭКГ паттерн 1 типа. Однако данное исследование не позволяет сделать выводы о специфичности теста из-за проблематичности контрольной группы: у восьми пациентов из них была дисплазия правого желудочка. Дальнейшие исследования с большим количеством пациентов продемонстрировали 16% ложноположительных результатов аймалиновой пробы при дисплазии правого желудочка. Также у десяти человек из контрольной группы была полная блокада правой ножки пучка Гиса, что может маскироваться под ЭКГ паттерн 1 типа. Отсутствие ложноположительных результатов в контрольной группе, возможно, обусловлено тем, что ни у кого из контрольной группы электроды для регистрации ЭКГ не были размещены в третьем или втором межреберье, что используется в общей практике для регистрации СБ, а использование высоких электродов почти удваивает чувствительность теста и снижает специфичность. Кроме того, у детей младшего возраста ложноотрицательные результаты аймалинового теста встречаются в 25% случаев, что вызывает необходимость пороведения повторного провокационного теста, тем самым увеличивая риски возникновения побочных эффектов в виде развития аритмий [13]. Таким образом, проведение провокационного теста с аймалином должно быть ограничено неопределенной специфичностью теста и значительным проаритмическим риском

(с провокацией ФЖ максимально у 1,8% обследованных пациентов), связанным с ним.

Для исключения гипердиагностики синдрома Бругада у пациентов с лекарственно индуцированным Бругада-паттерном I типа была предложена «Шанхайская шкала для диагностики СБ» - новые диагностические критерии, которые учитывают результаты лекарственно спровоцированных изменений на ЭКГ лишь в сочетании с клиническими проявлениями, семейным анамнезом и результатами генетического тестирования. Таким образом, отличие Шанхайской диагностической шкалы от руководства HRS/ENRA/APHRs заключается в возможности постановки СБ в случаях лекарственно спровоцированной элевации сегмента ST I типа в сочетании с наличием одного из следующих дополнительных клинических критериев: ФЖ/полиморфная ЖТ в анамнезе, ВСС в семье у лиц моложе 45 лет с негативным заключением аутопсии, аритмогенный обморок, спонтанный или лекарственно индуцированный Бругада-паттерн 1 типа у членов семьи или ночное апноэ дыхания. Диагноз синдрома Бругада, согласно Шанхайской шкале, может быть диагностирован при наличии хотя бы одного ЭКГ-критерия и при общей сумме баллов 3,5 и более. При сумме баллов от 2 до 3 диагноз расценивается как возможный, а сумма баллов менее 2 указывает на отсутствие СБ [5].

Следует различать электрокардиографический феномен СБ и само заболевание. Феноменом СБ следует считать случаи, когда при устранении причинных факторов ЭКГ нормализуется, генетическое тестирование отрицательное, а лекарственная проба не вызывает модификацию ЭКГ по типу паттерна

Бругада. В этом случае ЭКГ Бругада I типа может быть спровоцирована, например, деформацией по типу воронкообразной грудной клетки, нарушением метаболизма и ишемией миокарда, в том числе у спортсменов. Эти состояния могут быть расценены как случаи фенокопии. Разница в терминологии необходима, чтобы отличить иные причины ЭКГ - паттерна Бругада от случаев СБ, поскольку фенокопии чаще всего не обусловлены генетически. Однако эта номенклатура остается спорной, так как возможности подтверждения генетической природы СБ в случае редких мутаций (за исключением SCN5A) довольно ограничены вследствие их большого разнообразия, что мешает исключить генетическую предрасположенность [7]. Часто у таких пациентов в состоянии покоя развивается Бругада - подобный паттерн 2 типа. Для дифференциальной диагностики таких состояний и определения риска модификации данных электрокардиографических изменений в ЭКГ- паттерн 1 типа было предложено несколько дополнительных критериев. В этих критериях используется треугольник, образованный восходящей и нисходящей ветвями волны r' (рисунок 2. Дополнительные критерии Бругада – паттерна 2 типа):

1. Угол β : значение $\geq 58^\circ$ чаще свидетельствует о высоком риске преобразования данный паттерн в паттерн 1 типа и свидетельствует в пользу синдрома Бругада.
2. Длина основания треугольника, сформированного зубцом r' на 5 мм ниже точки максимального подъема ≥ 4 мм у пациентов с синдромом Бругада [11].

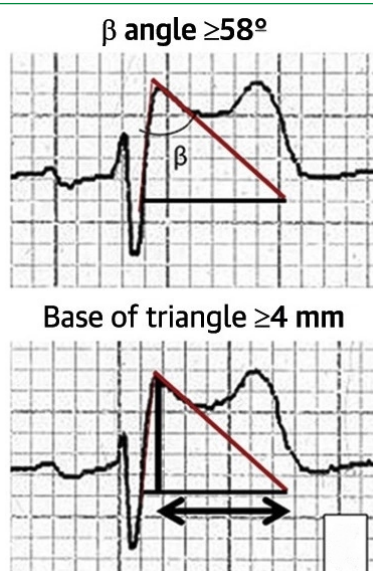


Рисунок 2. Дополнительные критерии Бругада – паттерна 2 типа [11].

Регистрация ЭКГ у детей и подростков с наследственными аритмиями не всегда ведет к своевременной постановке диагноза в связи со сложностями, связанными с правильной интерпретацией ЭКГ и частым отсутствием характерных для СБ спонтанных изменений на ЭКГ. Кроме того, снижает вероятность диагностики данного диагноза и классическое расположение электродов в грудных отведениях. Фебрильная температура тела значительно облегчает поиск пациентов с наследственными нарушениями ритма сердца, вызывая снижение тока калия и образование градиента напряжения между отдельными участками миокарда. Так как повышение температуры часто сопровождается различными инфекционными заболеваниями, можно предположить, что в условиях инфекционного стационара вероятность выявления данного жизнеугрожающего синдрома гораздо выше при условии, что ЭКГ было снято на фоне лихорадки (особенно при необъяснимых синкопальных состояниях в анамнезе, случаях ВСС в семье).

Генетическое тестирование на врожденный синдром Бругада рекомендовано выполнять всем детям и подросткам при наличии специфических изменений ЭКГ и наличии следующих факторов риска ВСС: желудочковые

нарушения ритма, случаи ВСС в семье, эпизоды синкопе, сердечный арест в анамнезе [4].

В серии наблюдений Бокерия Л.А. был выявлен ряд особенностей, которые могут указывать на наличие мутаций в гене SCN5A: увеличение интервалов проводимости на ЭКГ покоя (PQ и QRS) и увеличение интервалов AH и HV по данным электрофизиологического исследования (ЭФИ). Данные электрокардиографические изменения возникают при полной потере функции натриевых каналов, при этом пациенты с данным типом мутации имеют разную степень выраженности симптомов СБ - от бессимптомного течения до рецидивирующих синкопальных состояний, злокачественных аритмий и синдрома слабости синусового узла [1].

Следует также отметить электрофизиологические предикторы злокачественных аритмий, такие как дисфункция синусового узла, внутрижелудочковая задержка проводимости, предсердные аритмии, так как аритмогенный субстрат при синдроме Бругада не должен ограничиваться желудочковым уровнем и вполне может также учитываться к возникновению суправентрикулярных аритмий. Кроме того, наличие глубокого зубца S в I отведении ЭКГ, по данным Michowitz и соавт., может также указывать на высокую вероятность

развития у пациента аритмических событий [14].

Расширяет возможности диагностики применение 24-часового мониторинга по Холтеру, с помощью которого вероятность зарегистрировать ЭКГ-паттерны СБ I типа значительно возрастает в связи с регистрацией ЭКГ в промежутки времени, когда изменения появляются значительно чаще, например, во время сна или после приема пищи. Сравнение чувствительности различных вариантов записи ЭКГ, проведенное Shimeno и соавт., показало увеличение чувствительности диагностики от 25% при проведении однократной ЭКГ в 12 отведениях до 38% при 24-часовом мониторинге и до 55% при 24-часовом мониторинге с высоким расположением отведений.

Принято считать, что клинические признаки СБ отмечаются только в состоянии покоя, однако у небольшой группы пациентов развитию электрокардиографических и/или клинических симптомов данного синдрома способствует физическая активность. Так, Batra A. и соавт. описывают клинический случай развития синкопальных эпизодов у пациента во время занятий спортом и проведения тредмил - теста [8]. Ряд исследователей предполагает, что электрокардиографические изменения в виде подъема сегмента ST во время восстановления после пробы с физической нагрузкой у таких пациентов дают дополнительную возможность диагностики данного заболевания и могут быть использованы при стратификации риска как предикторы неблагоприятного течения. Кроме того, регистрация ЭКГ - паттерна СБ во время тредмил - теста требует ограничения физической активности у данной группы пациентов.

Сообщалось также о пользе использования имплантируемого петлевого регистратора для выявления скрытых аритмий, а также для точной оценки симптоматических аритмий. В

исследовании D. Righi et al. регистратор был безопасно имплантирован без побочных эффектов, что подтверждает пользу этого инструмента в управлении лечением и выборе терапии [17]. В ряде других исследований частота осложнений составила 5-10%.

Оценка большинства предикторов злокачественных аритмий и стратификация риска бессимптомных пациентов на сегодняшний день вызывают значительные затруднения. Используется шкала стратификации риска, созданная Sieira и соавт. Она основана на оценке шести факторов риска развития злокачественных нарушений сердечного ритма, каждому из которых соответствует определенное количество баллов. Предикторами высокого риска в данной шкале выступают такие симптомы, как обмороки, спонтанный ЭКГ-паттерн I типа, синдром слабости синусового узла, перенесенная ВСС, семейный анамнез ВСС, желудочковые тахикардии, индуцируемые

электрофизиологическим исследованием. Риск развития аритмии оценивается по сумме набранных баллов: чем она больше, тем выше риск летальных аритмий [18]. Для оценки риска развития жизнеугрожающих аритмий у детей чаще используется специальная педиатрическая шкала, разработанная в 2018 году Gonzalez Corcia и соавт. Максимальное количество баллов (4 балла) отдается пациентам с симптоматической формой СБ (ВСС в анамнезе, обморок), 3 балла — за спонтанный ЭКГ-паттерн I типа, 2 балла — при дисфункции синусового узла и/или предсердной тахикардии, 1 балл — при нарушениях проводимости. При сумме баллов больше 6 риск развития злокачественных аритмических событий превышает 50%, а у больных с суммарным баллом 4 и более достигает 30% [5].

Однако, ряд исследователей считают неоправданными постановку диагноза СБ у пациентов, имеющих спонтанный ЭКГ-паттерн Бругада I типа при

бессимптомном течении, и ожидание у них высокого риска развития ВСС до манифестации характерных симптомов, так как ежегодная частота злокачественных аритмий у пациентов с изолированным электрокардиографическим синдромом Бругада составляет 0,5%, а у пациентов с обмороками в анамнезе - 1,9%. Следует придерживаться тактики наблюдения за данной группой пациентов до появления симптомов, а также рекомендовать им отказаться от препаратов, провоцирующих ЭКГ I типа, и объяснить важность адекватного и своевременного лечения лихорадки. С другой стороны, исследование F. Sacher и соавт. показало наличие мотивированных срабатываний имплантируемого кардиовертера – дефибриллятора у 12% пациентов с бессимптомным течением СБ. В многоцентровом исследовании FINGER частота аритмий среди бессимптомных пациентов со спонтанным ЭКГ паттерном 1 типа в два раза превысила частоту аритмий у бессимптомных пациентов с лекарственно индуцированными изменениями на ЭКГ и составила 0,8% и 0,4% в год соответственно. Таким образом, рассчитанная в соответствии со шкалами стратификации риска ожидаемая вероятность развития летальных аритмий оказалась значительно выше, чем реальная частота их развития в ряде проведенных наблюдений. Пациенты с обмороками в анамнезе находятся в промежуточной группе риска. Риск летальных аритмических событий в данном случае выше, чем риск у изначально бессимптомных пациентов, но ниже, чем у пациентов с остановкой сердца. Выделяют 2 группы, различные по причине развития обмороков: первая – с аритмической природой синкопе и менее благоприятным прогнозом, вторая – с вазовагальным синкопе и хорошим прогнозом. Для грамотной стратификации риска в данном случае важно знать причину потери сознания. В серии французских исследований, включавшей 57 пациентов с обмороками

и СБ, синкопальное состояние было оценено как вероятно аритмическое в 40% случаев, а вероятно вазовагальное и обморок неясного генеза встречались с одинаковой частотой в оставшемся числе случаев. ФЖ во время наблюдения развилась только в группе с вероятно аритмическим обмороком в 22% случаев. Аналогично в голландском исследовании, включавшем 118 пациентов, ФЖ развилась лишь у 12% пациентов группы с предположительно аритмическим обмороком. Предположить тип обморока можно по клиническим проявлениям на момент потери сознания. Важно помнить, что продромальное состояние с затуманенным зрением развивается при неаритмическом обмороке, а аномальное дыхание часто сопровождает аритмический обморок. Недержание мочи или сердцебиение являются менее специфичными симптомами [7]. Однако, так как пациенты с СБ демонстрируют более высокий уровень активации парасимпатических и меньший уровень симпатической активации, можно предположить сосуществование различных типов обмороков, испытываемых пациентами с СБ. Таким образом, вазовагальный тип обморока не исключает синдрома Бругада [17].

Заключение

Диагностика синдрома Бругада в детском возрасте затруднена из-за бессимптомного течения, отсутствия изменений на ЭКГ в состоянии покоя и недостаточно точной интерпретацией результатов исследований. Необходимо тщательно собирать анамнез, уточняя наличие эпизодов синкопальных состояний, аритмий (в том числе СССУ) у ребенка и случаев ВСС у родственников до 45 лет. Таким детям необходимо проводить снятие ЭКГ в высоких грудных отведениях и провокационные пробы для постановки диагноза, однако при оценке проб важно принимать во внимание относительно низкую их специфичность. Следует помнить о дополнительной возможности постановки диагноза у пациентов во

время лихорадки, при оценке электрокардиограммы, снятой во время сна или принятия пищи, а также о необходимости генетического исследования в виду более высокого риска злокачественных аритмических

ЛИТЕРАТУРА

1. Bockeria L.A., Pronicheva I.V., Serguladze S.Yu. et al. Diagnostics experience and ten-years treatment outcomes in patients with brugada syndrome. *Annaly aritmologii* 2017;14(2):60–72. doi: 10.15275/annaritm.2017.2.1. Russian (Бокерия Л.А., Проничева И.В., Сергуладзе С.Ю. и соавт. Опыт диагностики и десятилетние результаты лечения пациентов с синдромом Бругада. *Анналы аритмологии* 2017;14(2):60–72).
2. Bockeria L.A., Pronicheva I.V., Serguladze S.Yu. et al. Brugada syndrome and cardiac sodium channelopathy overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations. *Annaly aritmologii* 2018;1:40–54. doi: 10.15275/annaritm.2018.1.5. Russian (Бокерия Л.А., Проничева И.В., Сергуладзе С.Ю. и соавт. Синдром Бругада и перекрестные синдромы сердечной натриевой каналопатии: различные маски мутаций гена SCN5A. *Анналы аритмологии* 2018;1:40–54).
3. Chuprova S.N., Rudneva E.P., Lobzin Y.V. Inherited heart rhythm and conduction disorders in children with infectious diseases. *Meditsinskiy sovet* 2020;10:126–133. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-126-133. Russian (Чупрова С.Н., Руднева Е.П., Лобзин Ю.В. Наследственные нарушения сердечного ритма и проводимости у детей с инфекционными заболеваниями. *Медицинский совет* 2020;10:126–133).
4. Dulchenko V.S., Vasilenko A.A., Magomedova A.H., Khidirova L.D. Main aspects of brugada syndrome. *Evrasijskij kardiologicheskij zhurnal* 2020;1:130–135. doi: 10.24411/2076-4766-2020-10004. Russian (Дульченко В.С., Магомедова А.А., Василенко А.А., Хидирова Л.Д. Синдром Бругада. *Евразийский кардиологический журнал* 2020;1:130–135).
5. Fedorets V. N., Vasilenko V. S., Skorobogatova E. I., Gonchar, N. O. Brugada syndrome. Peculiarities in children. *Medicine: Theory and Practice* 2022;2:50–61. Russian (Федорец В. Н., Василенко В. С., Скоробогатова Е. И., Гончар Н. О. Синдром Бругада. Особенности у детей. *Медицина: теория и практика* 2022;2:50–61).
6. Golubenko M.V., Mikhaylov V.S., Zaklyazminskaya, E.V. The study on the modifying role of mitochondrial DNA polymorphism in the Brugada syndrome manifestation. *Almanac of Clinical Medicine* 2019;47(1):66–71. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-007. Russian (Голубенко М.В., Михайлов В.С., Заклязьминская Е.В. Исследование модифицирующей роли полиморфизма митохондриальной ДНК в

событий у детей с подтвержденной мутацией SCN5A. Кроме того, возможно использование имплантируемого петлевого регистратора для оценки характера аритмий.

манифестации синдрома Бругада. *Альманах клинической медицины* 2019;47(1):66–71).

7. Serguladze S.Yu., Pronicheva I.V. Risk stratification and criteria for diagnosis in Brugada syndrome: current status and developing ideas. *Annaly aritmologii* 2020;1:46–59. doi: 10.15275/annaritm.2020.1.6. Russian (Сергуладзе С.Ю., Проничева И.В. Стратификация риска и критерии диагностики синдрома Бругада: современное состояние и развивающиеся идеи. *Анналы аритмологии* 2020;1:46–59).
8. Batra A., Watson R., McCanta A. Exercise-induced syncope and Brugada syndrome. *Ann Pediatr Card* 2019;12:292–294.
9. Behere S.P., Weindling S.N. Brugada syndrome in children — Stepping into uncharted territory. *Ann Pediatr Card* 2017;10(3):248–58. doi: 10.4103/apc.APC_49_17.
10. Brugada J., Campuzano O., Arbelo E. et al. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(9):1046–1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037.
11. Chatterjee D., Pieroni M., Fatah M. et al. An autoantibody profile detects Brugada syndrome and identifies abnormally expressed myocardial proteins. *Eur Heart J* 2020;41(30):2878–2890. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa383.
12. El-Battrawy, I., Roterberg, G., Schlenrich, K. et al. Clinical Profile and Long-Term Follow-Up of Children with Brugada Syndrome. *Pediatric Cardiology* 2019;0: -. doi:10.1007/s00246-019-02254-5.
13. Lopez-Blazquez M., Field E., Tollit J. et al. Clinical significance of inferolateral early repolarisation and late potentials in children with Brugada Syndrome. *J Electrocardiol* 2021;66:79–83. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2021.03.011.
14. Michowitz Y., Milman A., Andorin A. et al. Characterization and Management of Arrhythmic Events in Young Patients With Brugada Syndrome, *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73:1756–1765. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.048.
15. Milman A., Gourraud J-B., Andorin A. et al. Gender differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: data from a survey on arrhythmic events in 678 patients. *Heart Rhythm* 2018;15(10):1457–65. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.06.019.
16. 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.
17. Righi D., Porco L., Calvieri C. et al. Clinical characteristics and risk of arrhythmic events in

patients younger than 12 years diagnosed with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2021;18(10):1691-1697. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.06.1177.

18. 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(22):1756–63. doi: 10.1093/eurheartj/ehx119.

19. Vutthikraivit W., Rattanawong P., Putthapiban P. et al. Worldwide Prevalence of Brugada Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Cardiol Sin* 2018;34(3):267–77. doi: 10.6515/ACS.201805_34(3).20180302B.