

Клинические рекомендации

## Синдром Бругада

МКБ 10: **I42.8, I49.8**

Возрастная категория: **Взрослые**

Год утверждения (частота  
пересмотра): **2020**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России**

# Оглавление

## **Ключевые СЛОВА**

### **Список сокращений**

### **Термины и определения**

#### **1. Краткая информация**

#### **2. Диагностика**

#### **3. Лечение**

#### **4. Реабилитация**

#### **5. Профилактика**

#### **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

### **Критерии оценки качества медицинской помощи**

### **Список литературы**

#### **Приложение А1. Состав рабочей группы**

#### **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

#### **Приложение А3. Связанные документы**

#### **Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**

#### **Приложение В. Информация для пациентов**

#### **Приложение Г.**

# Ключевые слова

## Список сокращений

### Сообщества и организации

ACC — American College of Cardiology (Американская Коллегия Кардиологов)

АНА — American Heart Association (Американская Ассоциация Сердца)

APHRS — Asia Pacific Heart Rhythm Society (Азиатско-Тихоокеанское Общество Сердечного Ритма)

ECAS — European Cardiac Arrhythmia Society (Европейское Общество Аритмии Сердца)

EHRA — European Heart Rhythm Association (Европейская Ассоциация Сердечного ритма)

ESC/EOK — European Society of Cardiology (Европейское Общество Кардиологов)

HRS — Heart Rhythm Society (Общество Сердечного Ритма)

NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация Сердца)

SOLAECE — Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (Латиноамериканское Общество Кардиостимуляции и Электрофизиологии)

### Клинические исследования

AGNES — Arrhythmia Genetics in the Netherlands

CASH — Cardiac Arrest Study Hamburg

FINGER — France, Italy, Netherlands, GERmany

PRELUDE — PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE

### Сокращения

HR — Hazard ratio (отношение риска)

LQTS — Long QT syndrome (синдром удлиненного интервала QT)

re-entry — повторный вход волны возбуждения

SIDS — Sudden infant death syndrome (синдром внезапной детской смерти)

SQTS — Short QT syndrome (синдром короткого интервала QT)

SUDS — sudden unexplained death syndrome (синдром внезапной необъяснимой смерти)

AB — атриовентрикулярный

АДПЖ — аритмогенная дисплазия-кардиомиопатия правого желудочка

ААП — антиаритмические/ий препарат/ы

БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса

БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса

в/в — внутривенно  
ВСС — внезапная сердечная смерть  
ВНС — внезапная необъяснимая смерть  
ВТЛЖ — выводной тракт левого желудочка  
ВТПЖ — выводной тракт правого желудочка  
ГрЭк — группа экспертов, участвовавших в подготовке данных Рекомендаций  
ДИ — доверительный интервал  
ЖА — желудочковые аритмии  
ЖТ — желудочковая тахикардия  
ЖЭ — желудочковая экстрасистолия  
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор  
ЛЖ — левый желудочек  
ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение  
мс — миллисекунда  
ОР — Отношение рисков  
ОШ — Отношение шансов  
ПД — потенциал действия  
ПЖ — правый желудочек/ правожелудочковый  
ПЭС — программируемая электрическая стимуляция  
РЧА — радиочастотная абляция  
ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка  
ФЖ — фибрилляция желудочков  
ФП — фибрилляция предсердий  
ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ  
ЧПЭС — чреспищеводная электростимуляция сердца  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ЭКГ — электрокардиограмма / электрокардиографический  
ЭКС — электрокардиостимулятор, электрокардиостимуляция  
ЭРП — эффективный рефрактерный период  
ЭФИ — электрофизиологическое исследование  
ЭХОКГ — эхокардиография/эхокардиограмма

# Термины и определения

**Желудочковая тахикардия (ЖТ)** — аномально ускоренный желудочковый ритм, состоящий из трех и более широких комплексов QRS с частотой сердечных сокращений (ЧСС), превышающей возрастную норму более чем на 25% (у взрослых - более 120 уд./мин.), источник которого находится в ножках или разветвлениях пучка Гиса, в волокнах Пуркинье или в рабочем миокарде желудочков.

**Аритмогенная дисплазия–кардиомиопатия правого желудочка (АДПЖ)** — генетически детерминированное заболевание, характеризующееся прогрессирующим замещением миокарда правого желудочка соединительной или жировой тканью, что сопровождается желудочковыми нарушениями ритма различной степени тяжести, включая фибрилляцию желудочков (ФЖ).

**Внезапная смерть** — непредвиденное ненасильственное смертельное событие, не связанное с травмой и возникающее в течение первого часа с момента появления острых симптомов у практически здорового человека.

**Внезапная сердечная смерть (ВСС)** — смертельное событие в случае наличия у погибшего врожденного или приобретенного, потенциально опасного для жизни заболевания сердца, или установление такого заболевания по данным аутопсии.

**Ген** — структурная и функциональная единица наследственности живых организмов (участок молекулы ДНК), задающая последовательность (кодирующая) первичную структуру определённого полипептида либо функциональной РНК.

**Генетический анализ** — исследование хромосомного набора человека в целях выявления аномалий, генетических заболеваний или установления степени родства. В зависимости от целей обследования может проводиться кариотипирование (исследование количественных и структурных аномалий хромосом) или ДНК-анализ.

**Генная мутация** — устойчивое наследуемое изменение первичной нуклеотидной последовательности ДНК, обуславливающая наследственные болезни.

**Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)** — макромолекула (одна из трёх основных, две другие — РНК и белки), обеспечивающая хранение, передачу из поколения в поколение и реализацию генетической программы развития и функционирования живых организмов.

**Моногенные болезни** — заболевания, в основе этиологии которых лежит единичная генная мутация: миссенс, нонсенс, сдвиг рамки считывания, делеция, дупликация, увеличение числа (экспансия) тринуклеотидных повторов, вставки (инсерции), нарушения сплайсинга.

**Рибонуклеиновая кислота (РНК)** — одна из трёх основных макромолекул (две другие — ДНК и белки), которые содержатся в клетках всех живых организмов и играют важную роль в кодировании, прочтении, регуляции и выражении генов.

**Синдром внезапной необъяснимой смерти (СВНС, англ. Sudden unexplained death syndrome - SUDS) и синдром внезапной детской смерти до 1 года (СВДС, Sudden infant death syndrome - SIDS)** — внезапная смерть без видимой причины у

внешне здорового взрослого или ребенка в возрасте до 1 года в случае, при которой вскрытие не позволяет установить причину летального исхода.

**Секвенирование нового поколения** — расшифровка структуры десятков и сотен генов определяемая одновременно.

**Стратификация риска ВСС** — определение независимых предикторов, определяющих вероятность риска ВСС у пациентов с определенной сердечно-сосудистой патологией.

**Предотвращенная остановка сердца** — внезапная остановка сердца в течение 1 ч от момента возникновения симптомов, которую удалось предотвратить с помощью успешных реанимационных мероприятий (к примеру, дефибрилляции).

**Первичная профилактика внезапной смерти** — мероприятия, направленные на снижение риска ВСС у лиц, имеющих вероятность ее развития, но при отсутствии в анамнезе эпизода остановки сердца или жизнеугрожающих аритмий.

**Вторичная профилактика внезапной смерти** — мероприятия, направленные на снижение риска ВСС у лиц, переживших остановку сердца или имеющих жизнеугрожающие аритмии.

**Уровень достоверности доказательств (УДД)** — степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

**Уровень убедительности рекомендаций (УУР)** — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

**Фенокопии синдрома Бругада** — это клинические состояния или заболевания, которые этиологически отличаются от истинного врожденного синдрома Бругада, но имеют изменения на ЭКГ, идентичные Бругада-паттерну 1-го или 2-го типа в прекардиальных отведениях ( $V_1 - V_3$ ).

**Электрический (аритмический) шторм сердца** — это состояние электрической дестабилизации миокарда, при котором наблюдаются частые рецидивирующие эпизоды жизнеугрожающих желудочковых аритмий в течение короткого периода времени (два и более эпизода желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков в течение 24 часов). При наличии у пациента имплантированного кардиовертера-дефибриллятора электрическим штормом считается срабатывание аппарата более трех раз в сутки, при этом имеется в виду не только шоковая терапия, но и антитахикардическая стимуляция.

## 1. Краткая информация

### 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Синдром Бругада — первичная (наследственная) болезнь аритмогенеза, характеризующаяся наличием типичного клинико-электрокардиографического симптомокомплекса, включающего особую форму блокады правой ножки пучка Гиса

(БПНПГ) с подъёмом сегмента ST в одном или нескольких правых грудных отведениях на электрокардиограмме (ЭКГ), отсутствием структурной патологии сердца и различными жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями (ЖА), которые приводят к резкому повышению риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС) [1; 2].

## **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

### **Этиология синдрома Бругада**

Синдром Бругада является моногенным полилокусным заболеванием; идентифицировано более 20 причинных генов, связанных с развитием этой кардиологической патологии [3]. Первое генетическое изменение, которое связали с развитием синдрома Бругада, было обнаружено в гене *SCN5A*, который кодирует синтез сердечной  $\alpha$ -субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала Nav1.5 [4; 5]. Этот канал обеспечивает поступление ионов натрия в клетку и играет главную роль в проведении сердечного сокращения, координации и поддержании нормального сердечного ритма. Также этот канал обеспечивает поздний входящий натриевый ток ( $I_{NaL}$ ), который влияет на реполяризацию и рефрактерность. Мутации гена *SCN5A*, которые уменьшают пик тока  $I_{Nav1.5}$  ведут к развитию фенотипа синдрома Бругада [5]. Это основополагающее открытие обеспечило критическое понимание механизма синдрома Бругада и выделило снижение плотности  $I_{Na}$  как краеугольный камень патофизиологии, лежащий в основе этого состояния.

С момента идентификации гена *SCN5A* в 1998 году в качестве первого генетического виновника, было выявлено более 450 патогенных вариантов в 24 генах, которые связывают с развитием синдрома Бругада (*ABCC9*, *CACNA1C*, *CACNA2D1*, *CACNB2*, *FGF12*, *GPD1L*, *HCN4*, *HEY2*, *KCND2*, *KCND3*, *KCNE3*, *KCNE5*, *KCNH2*, *KCNJ8*, *PKP2*, *RANGRF*, *SCN10A*, *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*, *SCN5A*, *SEMA3A*, *SLMAP*, и *TRPM4*) [6]. Данные гены кодируют сердечные натриевые, калиевые и кальциевые ионные каналы, участвующие в формировании потенциала действия (ПД) в миокарде, или ассоциированные с ними белки, что позволяет рассматривать синдром Бругада как врожденную (первичную) ионную каналопатию с аутосомно-доминантным типом наследования (табл. 1).

Несмотря на то, что список генов, ассоциированных с развитием синдрома Бругада, значительно пополнился за последние пять лет, заболевание генетически подтверждается с частотой 30-35% среди всех клинически диагностированных и не вызывающих сомнений случаев синдрома Бругада [7; 8].



**Таблица 1.** Гены, ответственные за синдром Бругада

Ионный канал	Ген	Белок	Ионный ток	Функциональный эффект	Ссылки
Натриевые каналы	<i>SCN5A</i>	$\alpha$ -субъединица Nav1.5	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Chen et al., 1998
	<i>SCN1B</i>	$\beta$ -субъединица Nav $\beta$ 1	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Watanabe et al., 2008
	<i>SCN2B</i>	$\beta$ -субъединица Nav $\beta$ 2	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Riuro et al., 2013
	<i>SCN3B</i>	$\beta$ -субъединица Nav $\beta$ 3	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Hu et al., 2009
	<i>SCN10A</i>	$\alpha$ -субъединица Nav1.8	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Fukuyama et al., 2015, Behr et al., 2015
Каналы, ассоциированные с натриевыми	<i>RANGRF</i>	RAN фактор высвобождения гуанинового нуклеотида	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Kattygnarath et al., 2001
	<i>GPD1L</i>	глицерол-3-фосфат подобная дегидрогеназа-1	$\downarrow I_{Na}$	LOF	London et al., 2007
	<i>SLMAP</i>	белок, ассоциированный с сарколеммальной мембраной	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Ishikawa et al., 2012
	<i>PKP2</i>	плакофилин-2	$\downarrow I_{Na}$	вызывает дефицит натриевого тока	Cerrone et al., 2014
	<i>TRPM4</i>	катионный канал с транзиторным рецепторным потенциалом подсемейство M (меластатин-4)	*	LOF/ GOF	Liu et al., 2013
	<i>FGF12</i>	Фактор роста фибробластов-12	$\downarrow I_{Na}$	LOF	
Кальциевые каналы	<i>CACNA1C</i>	$\alpha$ -субъединица Cav1.2	$\downarrow I_{Ca-L}$	LOF	Antzelevitch et al., 2007
	<i>CACNB2</i>	$\beta$ -субъединица Cav $\beta$ 2	$\downarrow I_{Ca-L}$	LOF	Antzelevitch et al., 2007
	<i>CACNA2D1</i>	$\delta$ -субъединица Cav $\alpha$ 2 $\delta$ 1	$\downarrow I_{Ca-L}$	LOF	Burashnikov et al., 2010
Калиевые каналы	<i>ABCC9</i>	SUR2A (рецептор к сульфанилмочевине-2A)	$\uparrow I_{K-ATP}$	GOF	Hu et al., 2014
	<i>KCND2</i>	$\alpha$ -субъединица Kv4.2	$\uparrow I_{to}$	GOF	
	<i>KCND3</i>	$\alpha$ -субъединица Kv4.3	$\uparrow I_{to}$	GOF	Giudicessi et al., 2011
	<i>KCNE3</i>	$\beta$ -субъединица Kv7.1 (MiRP2)	$\uparrow I_{to}$	GOF	Delpon et al., 2008
	<i>KCNE5</i>	$\beta$ -субъединица (MiRP4)	$\uparrow I_{to}$	GOF	Ohno et al., 2011
	<i>KCNJ8</i>	$\alpha$ -субъединица АТФ-зависимого калиевого канала Kir6.1	$\uparrow I_{K-ATP}$	GOF	Medeiros-Domingo et al., 2010
	<i>KCNH2</i>	$\alpha$ -субъединица Kv11.1 (hERG)	$\uparrow I_{Kr}$	GOF	Itoh et al., 2009
Каналы, ассоциируемые с калиевыми	<i>SEMA3A</i>	семафорин 3A	$\uparrow I_{to}$	GOF	Boczek NJ, et al., 2014
Натриевый	<i>HEY2</i>	сердечно-сосудистый	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Bezzina et al., 2013

канал		фактор с доменом спираль-петля-спираль 1 (CHF1)			
Неселективный лиганд-зависимый катионный канал	<i>HCN4</i>	управляемый циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемый (HCN) канал 4	*	Не изучено	Grotti et al., 2012

Примечания: *GOF* - gain of function (усиление функции); *LOF* - loss of function (потеря функции).

\*Влияние на ионный ток недостаточно точно установлено для мутаций *HCN4* и *TRPM4*.

## Молекулярный патогенез синдрома Бругада

Причиной синдрома Бругада являются генетически обусловленные нарушения функции трансмембранных ионных каналов [3]. Определенные мутации генов вызывают изменения в белках-транспортерах важнейших электролитов, обеспечивающих электрохимический процесс возбуждения. К ним относятся натрий, калий, кальций и магний. При синдроме Бругада чаще всего блокируется поступление ионов натрия в кардиомиоциты. Это не дает возможности организовать необходимое расслабление мышцы. Наиболее подверженным оказался правый желудочек. Именно в этой зоне формируется аномальная активность, вызывающая пароксизмы ЖА [3].

Мутации в белках натриевых каналов демонстрируют биофизический фенотип потери /снижения функции (*loss of function* - *LOF*), т.е. вызывают ускоренную инактивацию канала, в результате чего пиковая плотность натриевого тока ( $I_{Na}$ ) на поверхности кардиомиоцита снижается или утрачивается. Биофизический эффект *LOF* при синдроме Бругада обусловлен трансляцией измененных белковых каналов, которые либо не могут достичь плазматической мембраны из-за дефектов внутриклеточного транспорта, либо разрушаются через нонсенс-опосредованный распад мРНК, либо достигают плазматической мембраны, но не способны нормально функционировать, несмотря на поверхностную локализацию. Биофизический анализ мутантных каналов в последнем случае показывает изменения кинетики активации или инактивации (сдвиг кривой активации в сторону более положительных значений, ускоренная инактивация) по сравнению с каналами дикого типа, что увеличивает степень деполяризации, необходимую для активации [9]. Несмотря на разнообразные механизмы повреждения, общим результатом нарушения функционирования натриевых каналов *Nav1.5* является снижение или утрата суммарного входящего натриевого тока.

По такому же биофизическому фенотипу *LOF* реализуются мутации в генах кальциевых каналов, электрофизиологическим эффектом которых является снижение входящего кальциевого тока ( $I_{Ca-L}$ ) во время фазы плато ПД (табл. 1).

Мутации в генах калиевых каналах и их модуляторах реализуются по противоположному механизму – механизму усиления функции (*gain-of-function* - *GOF*), в результате чего исходящие реполяризующие калиевые токи ( $I_{to}$ ,  $I_f$ ,  $I_{Ks}$ ,  $I_{K-ATP}$ ) усиливаются (табл. 1).

Таким образом, первопричиной ионного дисбаланса при синдроме Бругада являются мутации в генах, кодирующих трансмембранные ионные каналы, которые непосредственно вызывают либо уменьшение силы входящих натриевого и кальциевого токов, либо увеличение силы выходящих калиевых токов.

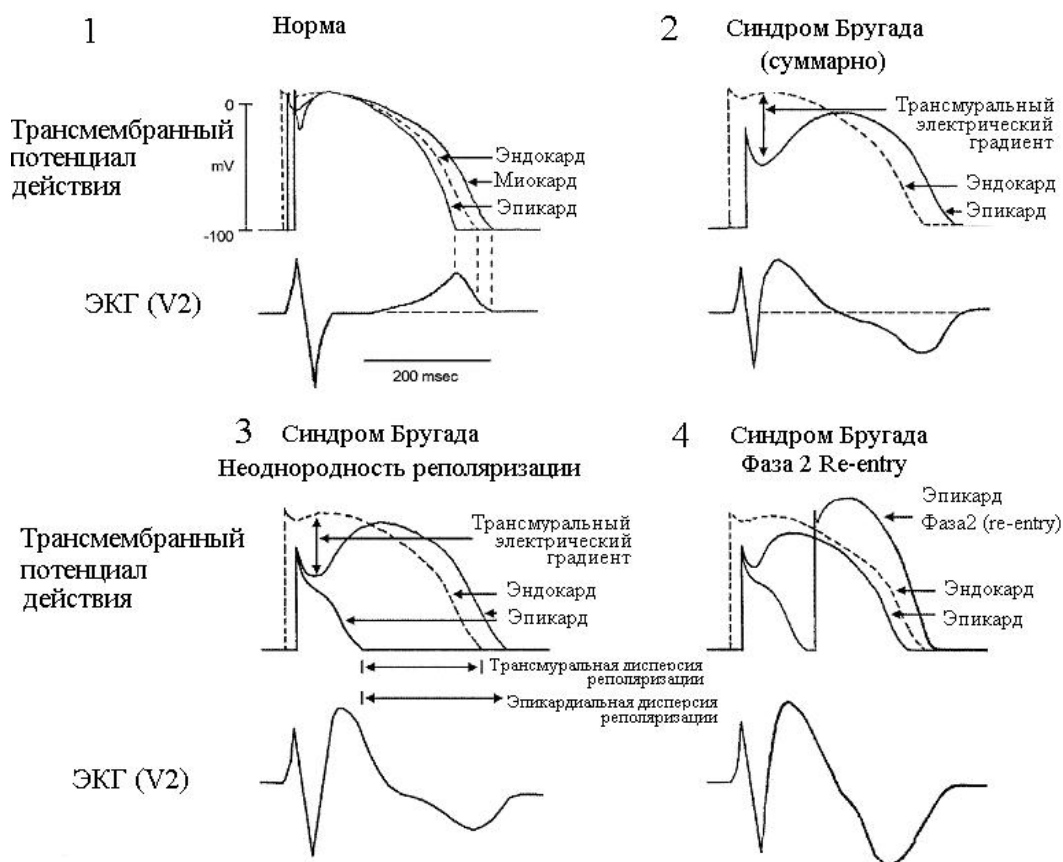
### **Патогенез жизнеугрожающих желудочковых аритмий и ВСС**

Ключевым звеном в генезе жизнеугрожающих ЖА при синдроме Бругада является выраженная дисперсия характеристик параметров рефрактерности в миокарде правого желудочка. В норме на кривой ПД в фазе 1 отмечается небольшое западение, обусловленное выходящим током  $I_{to}$ . Этот транзиторный (быстро инактивирующийся) ток противодействует деполяризации и не виден на ЭКГ. При синдроме Бругада появляется ионный дисбаланс в фазе 1 ПД кардиомиоцита, обусловленный снижением суммарного входящего натриевого тока, и относительно которого, транзиторный исходящий ток увеличивается.

Снижение плотности каналов  $I_{Na}$  и  $I_{Ca-L}$ , образующих входящие ионные токи, по отношению к значительной плотности  $I_{to}$  или ускоренная инактивация натриевых и кальциевых каналов ведет к преждевременной реполяризации и слишком короткому ПД преимущественно в клетках эпикарда правого желудочка, тогда как в эндокарде реполяризация протекает нормально [10]. В результате возникает градиент вольтажных значений в разных слоях выводного тракта правого желудочка в начале реполяризации, что на ЭКГ отражается в виде подъема сегмента ST [11]. Характерные изменения именно в правых грудных отведениях ( $V_1$ - $V_2$ ) отражают нарушения реполяризации, которые происходят в эпикардальном слое миокарда правого желудочка и не затрагивают эпикард левого желудочка, что связывают с меньшей плотностью тока  $I_{to}$  в последнем.

Показано, что различная скорость реполяризации в эпи- и эндокардиальных отделах правого желудочка обеспечивает условия для возникновения желудочковых аритмий по механизму ре-ентри [12]. Участки миокарда (преимущественно эндокард), с сохраненным в фазу 2 плато, имеют большую продолжительность ПД и могут деполяризовать и реактивировать область, имеющую короткий ПД (преимущественно эпикард), образуя преждевременные желудочковые комплексы, которые, в свою очередь, могут запустить полиморфную желудочковую тахикардию (ЖТ) и/или фибрилляцию желудочков (ФЖ) (рис. 1) [13]. Таким образом, эндокард может стать источником повторного возбуждения

преждевременно реполяризованного эпикарда. Antzelevitch С и коллеги назвали такой механизм развития аритмий «ре-энтри 2-й фазы» [1].



**Рисунок 1. Схематическое изображение изменений потенциала действия (ПД) эпикарда правого желудочка, лежащие в основе синдрома Бругада.**

Представлен потенциал действия эпикарда, миокарда и эндокарда в норме (1) и при синдроме Бругада (2). Пространственно-неоднородная потеря фазы плато ПД в выводном отделе правого желудочка создает трансмуральный электрический градиент в толще сократительного миокарда (3). Эндокард, в котором ПД протекает обычно, может стать источником повторного возбуждения преждевременно реполяризованного эпикарда в фазу 2, который может инициировать преждевременные желудочковые комплексы и полиморфную ЖТ/ФЖ (*адаптировано из Antzelevitch С., Brugada P., 2005*).

### 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Поскольку ЭКГ-изменения, характерные для синдрома Бругада, динамичны и часто латентны, истинная распространенность синдрома в общей популяции до сих пор неясна и колеблется от 1 до 66 на 10 000 человек в разных этнических группах. Среди жителей Европы разброс составляет от 1:10 000 до 5:10 000 населения, при этом наиболее часто заболевание выявляется у представителей так называемого «кавказского» этнического типа, к которому, согласно международным градациям, относятся и выходцы из стран Восточной Европы [7]. В России частота регистрации этого заболевания примерно соответствует европейской [14; 15].

С наибольшей частотой синдром Бругада встречается в странах Юго-Восточной Азии - от 2:10 000 до 4:10 000 населения, особенно в таких странах, как Таиланд и Филиппины, где распространенность более 5 на 10 000 [16], реже — среди жителей Северной Америки – 0.03:10 000 населения [17; 18].

Манифестация может произойти в любом возрасте - от нескольких дней жизни до 80 лет, но преимущественный контингент больных – молодые мужчины в возрасте 35—45 лет [19]. Предполагают, что существование такого сильного гендерного неравенства в соотношении три к одному (мужчина к женщине), объясняется влиянием гормонов [20].

#### **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

I42.8 — Другие кардиомиопатии

I49.8 — Другие уточненные нарушения сердечного ритма

#### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

В настоящее время выделяют следующие клинико-электрокардиографические формы синдрома Бругада:

- 1) Полная форма синдрома Бругада - это типичная электрокардиографическая картина (Бругада-паттерн 1 типа на ЭКГ) с синкопе, предсинкопе, случаями клинической или внезапной смерти вследствие полиморфной ЖТ/ФЖ;
- 2) Неполная форма синдрома Бругада, которая объединяет несколько клинических вариантов:
  - типичная электрокардиографическая картина при отсутствии симптомов, без семейной истории внезапной смерти или синдрома Бругада;
  - типичная электрокардиографическая картина при отсутствии симптомов заболевания у пациентов - членов семей больных с полной формой синдрома;
  - типичная электрокардиографическая картина после проведения фармакологических тестов при отсутствии симптомов заболевания у пациентов – членов семей больных с полной формой синдрома;
  - типичная электрокардиографическая картина после проведения фармакологических тестов у больных с повторными синкопе или идиопатической фибрилляцией предсердий.

В зависимости от уровня изменений на ЭКГ в повседневной клинической практике встречаются следующие электрокардиографические варианты:

- типичная электрокардиографическая картина с явной блокадой правой ножки пучка Гиса, элевацией сегмента ST и удлинением PR-интервала;
- типичная электрокардиографическая картина с элевацией сегмента ST, без удлинения PR-интервала и блокады правой ножки пучка Гиса;
- неполная блокада правой ножки пучка Гиса с умеренной элевацией сегмента ST;
- изолированное удлинение интервала PR [9; 21].

Помимо классического фенотипа, включающего в себя типичные клинико-электрокардиографические проявления, выделяют скрытое течение заболевания, когда у асимптоматичных пациентов характерные ЭКГ изменения носят транзиторный характер и выявляются непостоянно (интермиттирующий Бругада-паттерн) или вовсе отсутствуют. Также, у одного пациента могут последовательно наблюдаться все три типа изменений сегмента ST, характерные для синдрома Бругада [2].

## **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Синдром Бругада – заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются потеря сознания и остановка сердца. Непосредственной причиной обморока являются приступы (пароксизмы) ЖТ (преимущественно быстрой полиморфной, крайне редко — мономорфной). Клиническая значимость ЖТ при синдроме Бругада обусловлена высоким риском трансформации в ФЖ и развитием ВСС, в том числе в момент первого синкопального эпизода.

Пароксизм ЖТ чаще начинается в состоянии полного покоя или сна, что связывают с усилением парасимпатической стимуляции в фазе «быстрого сна», занимающего всю вторую половину ночи [19; 222222]. Синкопальные состояния и ЖТ могут провоцироваться гипертермией (например, лихорадкой при воспалительных заболеваниях или перегревом в бане), а также рядом лекарственных препаратов (перечень представлен на сайте <http://brugadadrugs.org>) [23; 24].

Обычно пароксизм ЖТ сопровождается:

- ощутимыми толчками в области сердца и учащением сердцебиения;
- оглушенностью;
- потливостью;
- головокружением;
- появлением «мушек» перед глазами.

Данные клинические проявления могут существенно различаться в зависимости от состояния гемодинамики. В случае синдрома Бругада нарушения гемодинамики чаще всего носят тяжелый характер. Многие пациенты теряют сознание (возникает синкопе). У части больных через 20-30 секунд состояние может спонтанно нормализоваться. У остальных происходит остановка сердца из-за перехода ЖТ в ФЖ. Признаком ЖТ могут быть случаи внезапного коллапса с потерей сознания без каких-либо предвестников. Одним из клинических проявлений, сопровождающих ЖА, могут быть эпизоды хриплого (агонального) дыхания во сне.

Возраст появления первых признаков синдрома Бругада сильно отличается у разных больных – были зарегистрированы случаи этой патологии как у детей 3-4 лет, так и у лиц старческого возраста. В большинстве случаев выраженная клиника синдрома Бругада развивается у взрослых (обычно в возрасте 30-45 лет), чаще у лиц мужского пола, а средний возраст ВСС составляет  $41 \pm 15$  лет [25]. Причины таких, связанных с полом, различий, долго оставались неизвестными, пока не было показано, что у мужчин наличествует более выраженный ток  $I_{to}$ , лежащий в основе их предрасположенности к развитию клинического фенотипа синдрома Бругада [20]. Несмотря на то, что синдром Бругада в настоящее время является известным заболеванием, его клиническая диагностика затруднена транзиторным характером наблюдаемых феноменов и существованием различных фенокопий. Кроме того, манифестации синкопе может предшествовать бессимптомный период продолжительностью 10-12 лет, в течение которого единственным признаком патологии являются изменения на ЭКГ [25].

Никаких других симптомов при этом заболевании не выявляется, чем объясняется редкое обращение пациентов к врачу-кардиологу или другим специалистам – в ряде случаев проявления синдрома Бругада достаточно редкие и слабовыраженные. Тем не менее, это не снижает риск ВСС, обусловленной данной патологией.

## 2. Диагностика

### Электрокардиографические критерии диагноза синдром Бругада

Основой диагностики является регистрация на ЭКГ покоя патогномичных для заболевания изменений в виде полной или неполной БПНПГ с косонисходящим подъемом сегмента ST (с точки J) над изоэлектрической линией в одном или более правых прекардиальных отведениях ( $V_1$  и/или  $V_2$ ), которые могут транзиторно исчезать, инвертированный зубец T, а также периодическое удлинение интервала PR. Впервые специфические изменения конечной части желудочкового комплекса, связанные с

частыми семейными случаями синкопальных состояний или ВСС были описаны в 1992 году испанскими кардиологами братьями Педро Бругада (*Pedro Brugada*) и Джозепом Бругада (*Josef Brugada*), работающими в различных европейских клиниках [26]. Впоследствии представлено три возможных типа ЭКГ изменений, характеризующих синдром Бругада (табл. 2, рис. 2) [21; 27]. Тип 1, описанный в 1992, характеризуется значительной элевацией сегмента ST, принимающей «сводчатую» конфигурацию (*coved*) с амплитудой J волны или элевацией сегмента ST  $>2$  мм или 0.2 милливольт на пике, в сочетании с негативной направленностью T волны, с небольшим изоэлектрическим разделением.

Манифестация Бругада-паттерна 1-го типа может присутствовать спонтанно, провоцироваться лихорадкой или ваготоническими состояниями, а также рядом лекарственных препаратов, блокирующих натриевые каналы [23].

Тип 2 также имеет высокое начало элевации ST, но, в этом случае, амплитуда J волны дает начало постепенному убыванию элевации сегмента ST, застывающем на уровне  $> 1$  мм выше изолинии, в сопровождении положительной или двухфазной T волны, что в результате приводит к «седловидной» конфигурации (*saddleback*). Тип 3 характеризует элевация сегмента ST  $<1$  мм, которая может быть обеих конфигураций, но чаще отмечают «седловидную».

**Таблица 2.** Типы ЭКГ изменений при синдроме Бругада

<b>Изменения ЭКГ</b>	<b>Тип 1</b>	<b>Тип 2</b>	<b>Тип 3</b>
Амплитуда волны J	$\geq 2$ мм	$\geq 2$ мм	$\geq 2$ мм
T зубец	отрицательный	положительный или двухфазный	положительный
Конфигурация ST	сводчатая ( <i>coved</i> )	седловидная ( <i>saddleback</i> )	седловидная ( <i>saddleback</i> )
Конечная часть ST	постоянно отрицательный	элевация $\geq 1$ мм	элевация $< 1$ мм

Примечание: 1 мм = 0,1 мВ



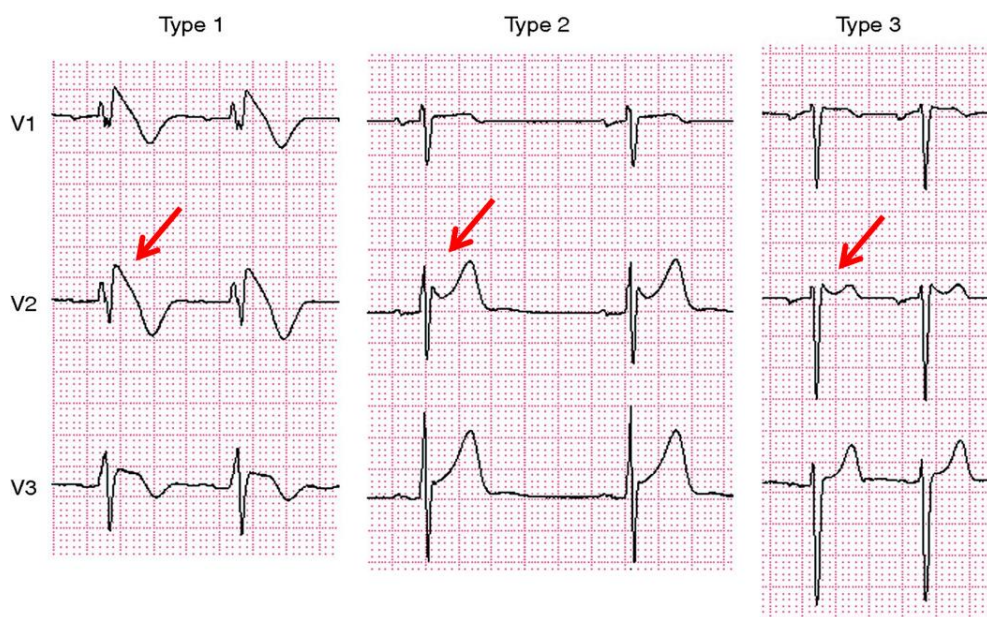


Рисунок 2. Три типа ЭКГ - паттерна синдрома Бругада (Antzelevitch C, Yan Gan-Xin, 2016).

### Критерии диагноза синдром Бругада

Диагностика синдром Бругада производится на основании характерного клинического симптомокомплекса, электрокардиографических данных и изучения наследственного анамнеза, некоторые формы патологии определяются молекулярно-генетическими методами.

Первые согласительные конференции, посвященные диагностическим критериям синдрома Бругада, были проведены в 2000 и 2005 годах [1; 2]. В ответ на растущий объем знаний о патофизиологии, клинике и диагностике заболевания, диагностические критерии синдрома Бругада были обновлены в согласованном заявлении Общества сердечного ритма (*Heart Rhythm Society – HRS*), Европейской ассоциации сердечного ритма (*European Heart Rhythm Association – EHRA*) и Азиатско-тихоокеанского общества сердечного ритма (*Asia Pacific Heart Rhythm Society – APHRS*) по лечению и диагностике первичных наследственных аритмий в 2013 году [22**Error! Reference source not found.**]. Согласно рекомендациям HRS/EHRA/APHRS от 2013 года, наличие на ЭКГ покоя в правых грудных отведениях Бругада-паттерна 1-го типа (так называемой «сводчатой конфигурации»), который может быть как лекарственно-индуцированным, так и спонтанным, является достаточным основанием для постановки диагноза, даже если изменения присутствуют только в единственном отведении (см. табл. 2) [21; 22**Error! Reference source not found.**]. Консенсусное заявление рабочей группы экспертов HRS/EHRA/APHRS 2013 года по диагностике синдрома Бругада было впоследствии принято и включено в рекомендации Европейского общества кардиологов (*European*

*Society of Cardiology – ESC*) по лечению желудочковых аритмий и профилактике ВСС в 2015 году [28].

Однако последние исследования выдвинули на передний план проблему высокой частоты ложноположительных результатов фармакологических нагрузочных проб. Кроме того, регистр PRELUDE (*PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE, Прогностическая ценность запрограммированной электрической стимуляции*) подтвердил, что пациенты, демонстрирующие ЭКГ 1-го типа только после введения антиаритмических препаратов I класса, имеют очень низкий риск аритмических событий [29]. Обеспокоенные гипердиагностикой синдрома Бругада, особенно у пациентов с лекарственно-индуцированным Бругада-паттерном 1 типа, эксперты в 2016 году предложили новые диагностические критерии и систему оценки вероятности заболевания, названной Шанхайской шкалой для диагностики синдрома Бругада, которая, помимо анализа ЭКГ, также учитывает клинические проявления, семейный анамнез и результаты генетического тестирования [27]. В соответствии с предыдущими рекомендациями HRS/EHRA/APHRS 2013 года, Шанхайский форум подтвердил, что только элевация сегмента ST 1-го типа (сводчатого типа) с высотой сегмента ST  $\geq 2$  мм в правых грудных отведениях ( $V_1-V_3$ ), расположенных в 4-м, 3-м или 2-м межреберье, считается диагностическим признаком синдрома Бругада. Заключение Шанхайского форума также соглашается с ранним постулатом экспертов HRS/EHRA/APHRS о том, что ЭКГ-паттерны 2-го типа или 3-го типа не могут заменить спонтанный ЭКГ-паттерн 1-го типа, если только они не преобразовались в 1-й тип лихорадкой или введением блокаторов натриевых каналов. Отличительной особенностью Шанхайской диагностической шкалы, по сравнению с руководством HRS/EHRA/APHRS, является условие для диагностирования синдрома Бругада в тех случаях, когда элевация сегмента ST 1-го типа наблюдается исключительно при использовании блокаторов натриевых каналов. В таких случаях для подтверждения диагноза, помимо ЭКГ проявлений, требуется наличие одного из следующих дополнительных 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 экстрасимулами также подтверждает диагноз синдрома Бругада в данных обстоятельствах [30]. Таким образом, согласно Шанхайской шкале, лекарственно-индуцированный ЭКГ-паттерн 1-го типа может быть использован для диагностики синдрома Бругада только в том случае, когда он сопровождается одним из указанных выше критериев. Несмотря на последние важные уточнения по диагностике

синдрома Бругада, предложенные Шанхайской конференцией в 2016 году, данные рекомендации, как и все другие, должны будут пройти первичную оценку и дальнейшую проверку в будущих исследованиях. Тем не менее, многие выводы Шанхайской конференции полезны для клинического использования у пациентов с синдромом Бругада. Очевидно, что критерии диагностики синдрома Бругада эволюционировали с момента первоначального описания заболевания. Однако до сих пор продолжаются дебаты относительно необходимости включения дополнительных идентифицируемых клинических признаков, выходящих за рамки характерных ЭКГ изменений, особенно у пациентов, которые развивают ЭКГ 1-го типа только под действием блокаторов натриевых каналов.

- **Рекомендуется** диагностировать синдром Бругада при регистрации на ЭКГ спонтанного или индуцированного ААП I класса (блокаторами натриевых каналов) подъема сегмента  $ST \geq 2$  мм морфологии 1-го (сводчатого) типа хотя бы в одном из правых грудных отведений ( $V_1$  и/или  $V_2$ ) при расположении электродов в стандартных или высоких (до 2-го межреберья) позициях [22Error! Reference source not found.; 28; 31].

#### **ЕОК IC (УДД 2 УУР C)**

**Комментарий:** ЭКГ позволяет диагностировать синдром Бругада, которое обладает уникальным, патогномоничным только для этого заболевания, ЭКГ-паттерном. Регистрацию ЭКГ следует проводить, располагая электроды для правых прекардиальных (грудных) отведений в стандартной позиции. При необходимости выполняется электрокардиография с высокими грудными отведениями, вплоть до II межреберья [32]. Выявление патогномоничных изменений ЭКГ в этих позициях имеет такую же диагностическую значимость, как и при стандартном расположении электродов. Типичная электрокардиографическая картина 1-го типа (косонисходящее повышение сегмента ST над изолинией на 2 мм и больше в отведениях  $V_1$ — $V_2$ ), на некоторых ЭКГ напоминает морду бультерьера, поэтому данное изменение иногда называют «типом бультерьера».

- **Рекомендуется** диагностировать синдром Бругада после исключения других патологических состояний и заболеваний, способных вызывать бругадоподобные изменения на ЭКГ [19; 21; 2222].

#### **УДД 2 УУР B**

**Комментарий:** Синдром Бругада может быть окончательно диагностирован на основе картины ЭКГ и после исключения других дифференциальных диагнозов. Учитывая, что ЭКГ Бругада 1-го типа или 2-го типа может быть спровоцирована различными клиническими

нарушениями и состояниями, в том числе острыми, требующими неотложного лечения, дифференциальная диагностика и постановка диагноза должны проводиться незамедлительно. Поэтому больные, у которых на ЭКГ регистрируются признаки, идентичные истинному врожденному синдрому Бругада, должны проходить комплексное кардиологическое обследование.

Случаи, когда ЭКГ нормализуется после устранения причины, а последующая провоцирующая фармакологическая проба не индуцирует ЭКГ паттерн I-го типа и/или генетическое тестирование отрицательно, эксперты предложили обозначать как фенокопии Бругада [33]. Обоснование этой альтернативной терминологии заключается в попытке отличить эти случаи от типичных случаев истинного синдрома Бругада, поскольку предполагается, что они не имеют генетической этиологии, но имеют более благоприятное прогностическое значение в плане риска развития жизнеугрожающих ЖА. В настоящее время опубликовано в общей сложности 55 историй болезни, передовых статей, писем, рефератов и глав книг, в которых обсуждаются этиология, патофизиология и концептуальная эволюция фенокопий Бругада [33]. Это привело к текущим этиологическим категориям (см. Приложение Г, таблица П1) и диагностическим критериям фенокопий Бругада (см. Приложение Г, таблица П2).

## **2.1 Жалобы и анамнез**

Общей причиной жалоб пациентов является развитие пароксизма ЖТ. В зависимости от длительности приступов и от частоты сокращения желудочков в момент пароксизма жалобы могут варьировать – в лёгких случаях больные могут отмечать лишь учащённое сердцебиение, беспричинное головокружение, дискомфорт в груди (в ряде случаев проявления и вовсе отсутствуют), в тяжёлых – интенсивную загрудинную боль, удушье, пресинкопальные и синкопальные состояния. В некоторых случаях, тахикардия не прекращается спонтанно, и это приводит к остановке сердца.

Жалобы на учащённое сердцебиение и боли в грудной клетке не являются обязательными. Изолированные жалобы, связанные исключительно с пресинкопальными состояниями (эпизоды головокружения, сопровождающиеся слабостью) у больных встречаются очень редко.

С целью стратификации риска ВСС, в ходе сбора анамнеза необходимо узнать клинические особенности потери сознания и, руководствуясь подробной клинической историей, провести оценку отличий между аритмическим синкопе и синкопе другого происхождения. Обморок, связанный с нарушениями ритма сердца, в отличие от

неврогенного, характеризуется внезапным началом и быстрым окончанием, как только ЖТ прерывается.

- **Рекомендуется** у всех пациентов проводить детальный анализ жалоб и анамнеза [19; 21; 2222; 34].

#### **УДД 5 УУР С**

**Комментарий:** В большинстве случаев жалобы пациентов обусловлены клиническими проявлениями ЖА и тяжестью этих проявлений. Крайняя выраженность проявлений встречается редко. Синдром Бругада может протекать без явных признаков или симптомов (сердцебиение, обмороки, затруднения дыхания). Жалобы, которые пациент предъявляет, позволяют дифференцировать течение синдрома Бругада (синкопальное или бессинкопальное).

Случаи необъяснимой внезапной смерти кровных родственников молодого возраста, ассоциированы с наследственной формой заболевания и являются важной детерминантой тяжести течения и фактором риска развития ВСС.

Необходимо учитывать все, в том числе дополнительные (молекулярно-генетические) факторы риска ВСС, особенно у носителей патогенных вариантов, в том числе у генотип позитивных (+) родственников пробанда (см. соотв. разделы).

Поэтому при сборе семейного анамнеза и выяснении наследственности важно обратить внимание на наличие в семье случаев внезапных и необъяснимых смертей близких кровных родственников в возрасте до 40 лет или младенческой смертности, случаев синкопальных состояний, указаний на родственников, уже имеющих имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы или подтвержденный генетических дефект.

- **Рекомендуется** проводить первоначальную оценку пациентов с синдромом Бругада с целью дифференциальной диагностики между аритмогенным обмороком и прочими формами обмороков/кратковременной потери сознания [19; 35; 36]. **Reference source not found.**

#### **УДД 3 УУР С**

**Комментарий:** Представления о риске развития жизнеугрожающих аритмий у лиц с Бругада-паттерном 1-го типа заметно эволюционировало за последние два десятилетия [19; 35; 36]. В первом описании синдрома Бругада сообщалось о 32% случаев ФЖ и ВСС в течение трехлетнего периода наблюдения [36]. По мере роста информированности врачей о заболевании и создания реестров, включающих более широкий спектр фенотипических особенностей, стало очевидно, что риск развития аритмических событий у бессимптомных лиц на самом деле является довольно низким [19; 35].

Качество истории синкопе является доминирующим фактором стратификации риска ВСС. У каждого третьего пациента синдром Бругада диагностируется после эпизода обморока. 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 [22Error! Reference source not found.; 28; 31]. Такой прогноз промежуточного риска может объясняться тем, что популяция синкопальных пациентов состоит из 2 различных групп: первая – с аритмическим синкопе и плохим прогнозом, вторая – с вазовагальным синкопе и хорошим прогнозом. Поэтому стратификация риска синкопальных пациентов зависит прежде всего от предполагаемой причины потери сознания (аритмической или неаритмической). Определение этиологии синкопе требует активного взаимодействия врачей-кардиологов, врачей-неврологов, специалистов по функциональной диагностике и проведения многоплановых исследований.

Синкопальный вариант синдрома Бругада следует дифференцировать от других возможных причин синкопальных состояний, учитывая относительно молодой возраст больных, прежде всего, от эпилепсии и вазо-вагальных обмороков, а также от других врождённых желудочковых нарушений ритма сердца. Обмороки во время интенсивных физических нагрузок, в положении сидя или лежа на спине должны натолкнуть на мысль о сердечной причине потери сознания, тогда как в других ситуациях можно думать о вазовагальном обмороке или ортостатической гипотензии.

Для дифференциальной диагностики синкопального состояния огромное значение имеет сбор личного анамнеза или опрос родственников, а также свидетельств других очевидцев кратковременной потери сознания (полученных в личной беседе или по телефону). При сборе анамнестических данных необходимо установить частоту приступов потери сознания, возраст их манифестации, связь приступов с физической и эмоциональной нагрузками. Крайне важно целенаправленно выяснить такие обстоятельства, как наличие предвестников и их характер, сознание пациента до наступления обморока, цвет лица, характер падения во время приступа, продолжительность потери сознания, наличие судорог, непроизвольного мочеиспускания и/или дефекации.

## **2.2. Физикальное обследование**

Для этого заболевания характерно отсутствие признаков органического и/или анатомического поражения клапанного аппарата сердца, ишемического повреждения или очевидного электролитного дисбаланса в организме и структурных аномалий миокарда

при аутопсии. Вследствие этого физикальный осмотр, включая аускультацию сердца, как правило, не выявляет никаких отклонений.

## 2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** у всех пациентов с синдромом Бругада рутинное лабораторное обследование, включающее клинический анализ крови и общий анализ мочи, биохимический анализ крови (холестерин, триглицериды, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза) с определением состава электролитов (калий, натрий, магний, кальций), для выявления сопутствующих заболеваний и факторов, значимых для возникновения ЖА [19; 22; 35].

### УДД 5 УУР С

**Комментарий:** *рутинное лабораторное обследование помогает выявить сопутствующие заболевания и значимые факторы, которые могут способствовать возникновению ЖА или усугубить состояние пациента.*

*Изменение содержания электролитов в клетках миокарда отражается на ЭКГ. Легкая гиперкалиемия может приводить к заостренным зубцам Т, тяжелая гиперкалиемия с содержанием калия более 7 ммоль/л - к остановке синусового узла, АВ-блокаде, значительному расширению комплекса QRS и ЖТ. Гиперкальциемия (общая концентрация кальция в плазме более 10,4 мг/дл (2,60 ммоль/л) или уровень ионизированного кальция плазмы более 5,2 мг/дл (1,30 ммоль/л) вызывает нарушения сердечного ритма. Очень важно вовремя распознать электролитные нарушения, потому что экстренная терапия способна спасти жизнь больному. Поэтому для клиницистов наиболее важно установить изменения внутриклеточной концентрации калия (гиперкалиемия) и кальция (гиперкальциемия), которые могут являться как самостоятельной причиной бругадоподобных изменений на ЭКГ, так и фактором развития аритмии. У пациентов с доказанными метаболическими и электролитными нарушениями необходимо провести их коррекцию.*

- **Рекомендуется** у пациентов с подозрением на синдром Бругада исследование уровня лекарственных препаратов в крови и их метаболитов в моче, проведение химико-токсикологического исследования содержания в крови и в моче наркотических средств и психотропных веществ с целью подтверждения или исключения преходящих (корректируемых) причин бругадоподобных изменений на ЭКГ и риска развития ВСС [19; 22; 35].

## УДД 5 УУР С

**Комментарий:** Схожие с синдромом Бругада изменения ЭКГ (бругадоподобные) могут быть выявлены при целом ряде патологических метаболических состояний (интоксикация медикаментозными препаратами, ингибирующими натриевые каналы, гипертермия, употребление кокаина), которые устанавливаются путем проведения судебно-химической и химико-токсикологической экспертизы.

Лекарственно-индуцированный синдром Бругада описан при лечении месалазином, ваготоническими препаратами, антигистаминовыми препаратами I-ого поколения, антималярийными средствами, седативными, антиконвульсантами, нейролептиками, три- и тетрациклическими антидепрессантами, препаратами лития (обновляющийся список лекарств, влияющих на сегмент ST, представлен на сайте [www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)).

По данным экспериментов *in vitro* и *in vivo*, секционных и клинических исследований антиконвульсанты, антидепрессанты, нейролептики, анксиолитики и нормотимики способны блокировать быстрые калиевые HERG-каналы, натриевые каналы (вследствие дефекта гена SCN5A) и кальциевые каналы L-типа, вызывая, таким образом, функциональную недостаточность всех каналов сердца [22]. В повседневной клинической практике чаще всего можно встретить БПНПГ необычной формы (с умеренным подъёмом сегмента ST) конфигурации «saddle-back» у пациентов, принимающих психотропные лекарственные средства. Взаимное ингибирование процесса захвата антидепрессантов и нейролептиков (считающихся основными липофильными соединениями) лизосомами приводит к повышению концентрации антидепрессантов и нейролептиков в плазме крови, что более всего влияет на ткани с низкой плотностью лизосом, например, сердца, и вызывает усиление кардиотоксического действия. Эти и многие другие фармакокинетические факторы могут объяснить случаи неблагоприятных побочных действий нейротропных лекарственных препаратов, назначенных в средних дозах. После коррекции терапии или отмены психотропного препарата наблюдается быстрая обратная динамика ЭКГ-изменений.

Описанные бругадоподобные изменения на ЭКГ, преимущественно, можно наблюдать у пациентов среднего и пожилого возраста с сопутствующей соматической патологией, с электролитным дисбалансом (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипоцинкемия), с низким уровнем метаболизма, с дисфункцией автономной нервной системы, с выраженными нарушениями функций печени и почек, с сопутствующей терапией препаратами, блокирующими калиевые, натриевые или кальциевые каналы сердца.



*Употребление кокаина также оказывает кардиотоксическое действие и обуславливает транзиторный Бругада-паттерн на ЭКГ. Кокаин может влиять на генерацию и проведение сердечных импульсов несколькими механизмами. Во-первых, как симпатический агонист, он может повышать раздражительность желудочков и снижать порог фибрилляции. Во-вторых, он ингибирует генерацию и проведение потенциала действия (т. е. продлевает длительность интервалов QRS и QT) в результате своих эффектов блокирования натриевых каналов [23; 24; 36]. Таким образом, действие кокаина аналогично действию антиаритмического средства класса IA. В-третьих, кокаин повышает внутриклеточную концентрацию кальция, что может привести к постдеполяризации и спровоцировать ЖА. В-четвертых, он снижает вагусную активность, что усиливает симпатомиметические эффекты кокаина.*

## **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

Результаты визуализирующих методов исследования, таких как эхокардиографическое исследование сердца или магнитно-резонансная томография сердца, не выявляют отклонений при синдроме Бругада и не способствуют диагностике заболевания. Поэтому пациенту назначается ЭКГ — в некоторых случаях с использованием лекарственных препаратов (блокаторов кальциевых каналов), которые помогают определить характерные признаки синдрома Бругада. Дополнительно, для дифференциальной диагностики, могут назначаться другие инструментальные исследования сердца, суточное мониторирование ЭКГ (холтер).

В последние годы важное значение придается результатам внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ) с программированной электрической стимуляцией (ПЭС), целью которой является оценка клинической значимости ЖА и оценка риска ВСС. Прогностическая значимость индукции ЖА с помощью ПЭС в определении риска развития сердечных событий у больных с синдромом Бругада горячо обсуждается уже второе десятилетие. Педро и Хосеп Бругада были первыми, кто предложил в 2002 году использовать для стратификации риска при синдроме Бругада результаты инвазивного ЭФИ, включающего протоколы ПЭС. Этот подход был основан на данных их регистра, показавшего, что у пациентов с индуцированной ФЖ риск развития спонтанной ФЖ в 10 раз выше [36]. Это позволило авторам рекомендовать внедрение имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) симптомным пациентам с синдромом Бругада, у которых ЖТ/ФЖ не была документирована, но развивалась во время ПЭС в двух точках с 2-мя или 3-мя экстрастимулами [37]. В результате, индуцируемость устойчивой ЖТ/ФЖ была принята группой опытных

электрофизиологов в качестве фактора, управляющего тактикой лечения пациента с синдромом Бругада [2]. Последующие наблюдения группы Бругада подтвердили, что ПЭС полезна для выявления пациентов с высоким риском ВСС [38; 39].

Полемика началась, однако, когда ни Priori и др. [19], ни Eckardt и др. [40] не смогли воспроизвести такие же результаты, как группа Бругада, и, соответственно, не подтвердили прогностическую ценность теста в их когорте пациентов с синдромом Бругада. В 2005 году вторая согласительная конференция отразила эти противоречия в уровне рекомендаций по использованию ПЭС у пациентов со спонтанной ЭКГ 1-го типа (класс IIa) и у пациентов без спонтанной ЭКГ 1-го типа (класс IIb) [1]. Кроме того, два многоцентровых исследования, проведенных в Европе - исследование FINGER (France, Italy, Netherlands, GERmany) [41] и в Японии [42] поставили вопрос о том, имеет ли ПЭС какую-либо прогностическую ценность при синдроме Бругада. В исследовании PRELUDE, многоцентровом проспективном регистре, охватившем 308 пациентов с синдромом Бругада без предшествующей истории ВСС, не обнаружили никакой связи между индуцируемостью ЖА при ЭФИ и последующими аритмическими событиями в течение среднего периода наблюдения 36 месяцев. В то же время исследователи обнаружили сильную корреляцию между коротким эффективным рефрактерным периодом желудочков (<200 мс) и последующими аритмическими событиями (отношение риска [HR] 3.91; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,03–12,79) [29]. Результаты исследования PRELUDE в 2013 году нашли отражение в Международном консенсусном заключении экспертов HRS/EHRA/APHRS, которое ограничивало применение ПЭС асимптомными пациентами и рекомендовало рассматривать вопрос об имплантации ИКД у пациентов с диагностированным синдромом Бругада, основываясь на индукции ФЖ во время ПЭС (класс IIb) [22Error! Reference source not found.].

Причиной противоречивых результатов различных исследований в определении прогностической ценности ПЭС для стратификации риска, вероятно, является то, что протокол стимуляции отличается в каждом исследовании наряду с различной продолжительностью наблюдения. Методологические различия в протоколах стимуляции, используемых для ПЭС, включают количество дополнительных стимулов, минимальный используемый интервал сцепления (до 200 мс или до рефрактерности желудочков), место стимуляции (верхушка правого желудочка [ВПЖ] и / или выводной тракт правого желудочка [ВТПЖ]), а также амплитуда электрического импульса при стимуляции. В исследовании FINGER [41] и двух многоцентровых проспективных исследованиях из Японии, выполненных в 2007 и 2009 гг, использовался протокол стимуляции двух отделов

ПЖ (ВПЖ и ВТПЖ) с нанесением до 3-х дополнительных стимулов [42; 43]. При этом минимальный интервал сцепления экстрастимулов (сильная детерминанта скорости индукции ФЖ) был сохранен выше 200 мс в исследовании FINGER, но был снижен вплоть до рефрактерности желудочков в японских исследованиях. Поэтому, процент бессимптомных пациентов с индуцированной ФЖ был выше в японских исследованиях (до 57%), чем в исследовании FINGER (37%).

Можно привести веские аргументы в пользу ограничения стимуляции только одной областью ПЖ – верхушкой, избегая стимуляции ВТПЖ, чтобы увеличить специфичность ПЭС, потому что этот шаг протокола ПЭС стабильно отличается между положительными данными, которые представляет группа Бругада на протяжении многих лет [44; 45; 46; 47] и отрицательными результатами многоцентровых исследований [41; 42]. Группа Бругада в 2015 году показала впечатляющие результаты 15-летнего наблюдения за бессимптомными пациентами с синдромом Бругада, у которых проводилась стимуляция только ВПЖ [45]. Положительные и отрицательные прогностические значения индукции ФЖ из ВПЖ для прогнозирования аритмических событий составили 18% и 98% соответственно.

В дальнейшем предпринимались попытки улучшить прогностическую точность программированной желудочковой стимуляции, ограничивая определение «положительная ПЭС» только устойчивой ЖТ/ФЖ, индуцированных  $\leq 2$  экстрастимулами, не принимая во внимание индукцию ЖА с помощью 3-х экстрастимулов. Положительные и отрицательные прогностические значения ФЖ и ЖТ, индуцированные нанесением до 2-х экстрастимулов (36% и 87%, соответственно) были больше, чем с нанесением до 3-х дополнительных стимулов (23% и 81%, соответственно) [48]. Последнее японское исследование показало, что протокол индукции, включающий нанесение до 2-х дополнительных стимулов имеет значительную прогностическую ценность в определении будущих аритмических событий у пациентов без предшествующей остановки сердца [49]. Наконец, многомерный анализ данных 1312 пациентов с синдромом Бругада без внезапной остановки сердца в анамнезе из восьми проспективных наблюдательных исследований, хотя и не включал в себя предыдущую работу из группы Бругада, обнаружил, что индуцируемость ФЖ во время инвазивного ЭФИ была связана с повышенным риском развития аритмических событий (HR 2.66, 95% ДИ, 1,44–4,92) [30]. Результаты анализа связали индуцируемость ЖА двумя дополнительными стимулами с повышенным риском будущих аритмических событий, в то время как нанесение до трех дополнительных стимулов снижало специфичность теста.

Несмотря на растущий объем знаний, инвазивное ЭФИ с ПЭС по-прежнему не несет определяющего значения для тактики лечения и остается показанием класса IIb у пациентов с бессимптомным синдромом Бругада и спонтанной электрокардиографической картиной Бругада 1-го типа в качестве инструмента для стратификации риска, согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологов (*American College of Cardiology – ACC*) и Американской сердечной ассоциацией (*American Heart Association – AHA*), выпущенных в 2017 году совместно с HRS по лечению ЖА и профилактике ВСС [31].

Эти рекомендации поддерживаются несколькими крупными перспективными регистрами и недавним объединенным анализом индивидуальных данных пациентов, включающим восемь проспективных исследований [30]. Относительно условий индукции ФЖ во время ПЭС, между рекомендациями ESC от 2015 и АНА/ACC/HRS от 2017 есть небольшое отличие, последние указывают, что необходимо использование одиночных и двойных экстрасимулов, а не двойных и тройных. Это уточнение опирается на выводы, которые сделали Sroubek J и соавт.

### **Электрокардиография и мониторинг ЭКГ**

Основными инструментальными методами диагностики у пациентов с синдромом Бругада являются ЭКГ в 12-ти отведениях и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ).

- **Рекомендуется** регистрация ЭКГ в покое (в 12-ти отведениях) всем пациентам, проходящим первичное обследование на выявление желудочковых нарушений ритма сердца для постановки и уточнения диагноза [28].

#### **УДД 5 УУР С**

**Комментарий:** *Проведение рутинного ЭКГ обследования в покое позволяет выявить характерные для синдрома Бругада ЭКГ-изменения у тех пациентов, у которых ЖА заподозрены на основании жалоб или клинической картины (приступы сердцебиений, обмороки или предобморочные состояния).*

- **Рекомендуется** регистрация ЭКГ в покое (в 12-ти отведениях) с оценкой изменений сегмента ST в отведениях V<sub>1</sub>-V<sub>2</sub> в процессе динамического наблюдения за пациентами с подозрением на синдром Бругада с целью подтверждающей диагностики [17; 19; 27; 50; 51].

#### **УДД 5 УУР С**

**Комментарий:** Бругада-паттерн 1-го типа на ЭКГ может носить интермиттирующий характер. Подтверждение наличия спонтанного Бругада-паттерна 1-го типа ассоциировано с более низкой кумулятивной выживаемостью [19], удвоенным риском аритмических событий [50; 51] и более коротким временем до первого аритмического события [41], по сравнению с медикаментозно-индуцированным Бругада-паттерном 1 типа на ЭКГ. Кроме того, синкопальные пациенты со спонтанной ЭКГ 1 типа потенциально должны быть отнесены к группе высокого риска, а бессинкопальные пациенты со спонтанной ЭКГ 1 типа - к группе промежуточного риска [41]. Клинический мониторинг частоты спонтанного подъема сегмента ST и изменения его морфологии целесообразно проводить как у симптомных пациентов, так и у пациентов без клинических проявлений заболевания, особенно в тех случаях, когда подъем сегмента ST развивается только в результате выполнения провокационных фармакологических проб [27].

- **Рекомендуется** регистрация ЭКГ в покое (в 12-ти отведениях) как компонент скринингового обследования у родственников первой степени родства пациентов с синдромом Бругада [9; 17; 19].

#### **Консенсус экспертов HRS/EHRA 2011 (УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** Проведение скринингового обследования кровных родственников и соответствующих членов семьи пациента с диагностированным синдромом Бругада должно включать клиническое обследование сердечно-сосудистой системы (ЭКГ и ЭХОКГ), сбор жалоб и анамнестических данных. Данная информация может быть важна при оценке степени тяжести заболевания и статификации риска ВСС.

- **Рекомендуется** проведение суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру всем пациентам с синдромом Бругада, в том числе асимптомным, с целью выявления ЖА и сопутствующих нарушений проводимости для стратификации риска ВСС [17; 22; 19; 50; 52; 53; 54].

#### **Консенсус экспертов HRS/EHRA/APHRS 2013 (УДД 5 УУР С)**

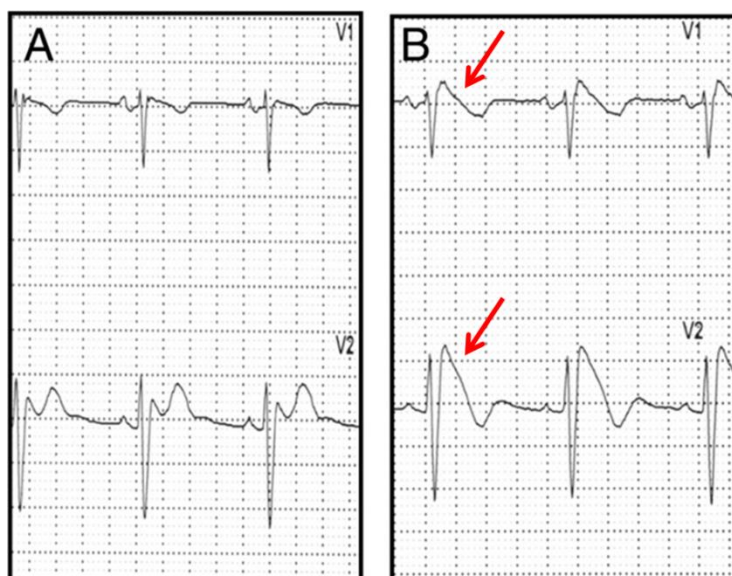
**Комментарий:** Эквивалентом ЖТ могут выступать эпизоды ночного агонального дыхания. Такие эпизоды чаще развиваются в покое, во время ночного сна, что делает более вероятным их выявление с помощью суточного ХМ ЭКГ, а не при стандартной записи ЭКГ. Также с помощью ХМ ЭКГ можно выявить неустойчивые ЖТ в случае бессимптомного течения синдрома Бругада. С помощью постоянного или периодического

проведения холтеровского мониторинга можно не только выявить наличие различных ЖА, но и определить их плотность, суточное распределение, установить связь транзиторных аритмических событий с ощущениями пациента. Это позволяет принять решение о необходимости ИКД-терапии и затем оценить эффективность ее применения.

- **Рекомендуется** проведение суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру (оптимально продолжительностью 48–72 часа) всем пациентам с синдромом Бругада при первичном клиническом обследовании и каждые 12–24 месяцев [17; 19; 22; 50; 52; 53; 54].

#### **Консенсус экспертов HRS/EHRA/APHRS 2013 (УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** Проведение длительного суточного мониторинга ЭКГ по 12 каналам (в течение более 48 часов) очень важно в диагностике синдрома Бругада, особенно у пациентов с латентным течением синдромом Бругада для обнаружения изменений сегмента ST [52]. Характерный для этого заболевания ЭКГ-паттерн может носить преходящий, интермиттирующий характер и у части больных транзиторный Бругада-паттерн 1-го типа может быть выявлен только с помощью длительного холтеровского мониторинга (рис. 3). Показанием к ХМЭКГ также является появление у пациента жалоб на сердцебиение и/или пресинкопе.



**Рисунок 3.** Выявление интермиттирующего ЭКГ-паттерна 1 типа у 56-летнего мужчины (В), отсутствующего на ЭКГ покоя (А). Красными стрелками указан Бругада-паттерн 1-го типа ЭКГ.

- **Рекомендуется** пациентам с бессимптомным синдромом Бругада рассмотреть дополнительное определение наличие на ЭКГ специфических ЭКГ-маркеров (фрагментация QRS, паттерн ранней реполяризации, заметная S-волну в отведении I) для прогнозирования повышенного риска аритмических событий [29; 45; 55; 56; 57; 58].

## УДД 5 УУР С

**Комментарий:** Значение неблагоприятных ЭКГ-маркеров, связанных с повышенным риском ВСС, у бессимптомных пациентов со спонтанной ЭКГ Бругада 1-го типа было предметом многочисленных исследований [29; 45; 55; 56; 57; 58]. Наличие фрагментированных комплексов QRS, ранней реполяризации и заметной S-волны в отведении I связывают с повышенным риском аритмических событий. У бессимптомных пациентов со спонтанным Бругада-паттерном I типа наличие значимой S-волны в отведении I, определяемой как  $\geq 0,1$  мВ и / или  $\geq 40$  мс, было связано с ошеломляющим 39,1-кратным повышением опасности ФЖ или ВСС при многофакторном анализе [58]. В проспективном исследовании PRELUDE f-QRS была сильным предиктором аритмических событий при наличии  $\geq 2$  'спайков' в комплексе QRS в отведениях VI-V3 (HR 4.94, 95% ДИ 1.54–15.8,  $p=0,007$ ) [29]. Показано, что среди синкопальных пациентов с синдромом Бругада, f-QRS удваивает риск ЖТ во время наблюдения [59]. Наличие паттерна ранней реполяризации в нижних и/или нижнебоковых отведениях признано независимым предиктором фатальных аритмических событий у пациентов с синдромом Бругада во многих исследованиях [60; 61]. Исследование Капекко Y. и соавт. подтвердило ассоциацию хорошо выраженных J-волн в нижних отведениях с аритмическими бурями в течение  $6,0 \pm 5,4$  лет наблюдения, особенно у пациентов со спонтанной ЭКГ I типа в правых предсердных отведениях и подъемом сегмента ST горизонтального типа [62]. Сейчас этот вывод был дополнительно подтвержден недавним метаанализом, что говорит о надежности данного маркера для прогнозирования аритмического риска [63]. Наконец, пациенты, у которых паттерн ранней реполяризации сочетается с f-QRS имеют значительно более высокую частоту соответствующих шоков КВД в течение очень длительного периода наблюдения (HR: 4,1; 95% ДИ: 1,1-19,7;  $p = 0,04$ ), по сравнению с пациентами, имеющими дополнительно только одно нарушение депполяризации или реполяризации [64]. Оценка специфических ЭКГ-маркеров (фрагментация QRS, паттерн ранней реполяризации, заметная S-волну в отведении I) для прогнозирования повышенного риска аритмических событий целесообразна, однако интерпретация результатов ЭКГ-исследования требует осторожности и комплексного подхода.

- **Рекомендуется** проведение внутрисердечного электрофизиологического исследования с протоколами ПЭС (оптимально использование одинарных или двойных экстрасимулов) у пациентов с бессимптомным синдромом Бругада и спонтанным подъемом сегмента ST 1-го типа для дальнейшей стратификации риска ВСС [22; 28; 29; 31; 37; 50; 65].

## **АНА/АСС/НRS 2017 ПЬ В (УДД 4 УУР С)**

**Комментарий:** *Полиморфная ЖТ/ФЖ, вызванная ПЭС, связана с повышенным риском ЖА у некоторых пациентов со спонтанной ЭКГ Бругада I типа [22; 28; 29; 31; 37; 50; 65]. Некоторые эксперты используют результаты ПЭС для отбора кандидатов на имплантацию ИКД [22; 28].*

*Протокол стимуляции, предложенный группой Бругада, включает три основные длительности цикла базовой стимуляции (600, 500 и 430 мс), а минимальные интервалы сцепления экстрастимулов (максимумом 3 экстрастимула) составляют эффективный рефрактерный период ( $\geq 200$  мс) [37]. Обычно последовательность мест стимуляции и количество дополнительных стимулов следующие: одинарные и двойные экстрастимулы в ВПЖ, одинарные и двойные в ВППЖ, тройные в ВПЖ, а затем тройные экстрастимулы в ВППЖ. Хотя в нескольких ранних исследованиях использовались два сайта стимуляции (ВПЖ и ВППЖ), в настоящее время преобладает мнение, что использование менее агрессивной стратегии, включающей стимуляцию только ВПЖ, повышает специфичность теста. Кроме того, использование одного или максимум двух экстрастимулов предпочтительнее. Специфичность ПЭС для оценки риска ВСС снижается при включении тройных экстрастимулов, что может объяснять расходящиеся результаты, найденные в литературе.*

*Интересно, что протокол, который на данный момент рекомендуют к использованию Sieira J и соавт., не включает повторение экстрастимулов вовсе [66]. По сравнению с другими протоколами исследования, протокол Sieira J и соавт. может быть менее агрессивным, и тот факт, что их уровень индуктивности является одним из самых низких, опубликованных в литературе, является отражением этой точки различия.*

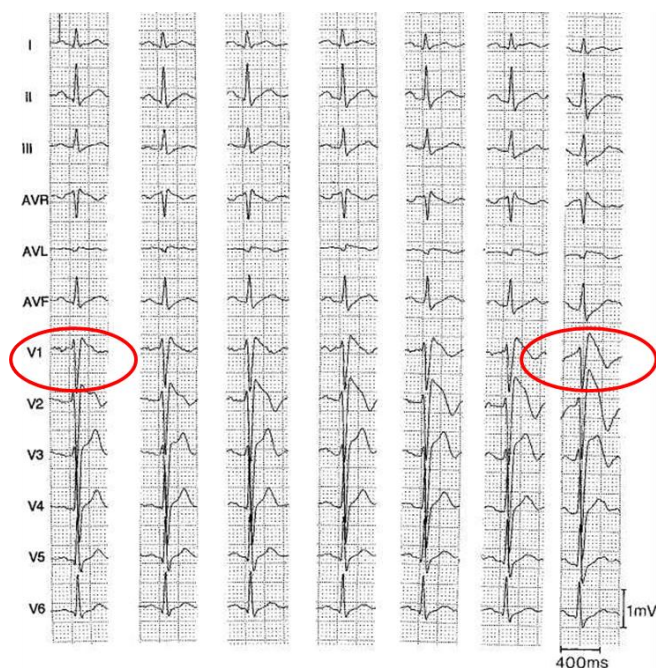
## **2.5 Иные диагностические исследования**

### **Провокационные пробы с лекарственными препаратами**

Изменения конечной части желудочкового комплекса, характерные для синдрома Бругада, могут быть трех типов. Наличие на ЭКГ Бругада-паттерна 2-го или 3-го типа требует проведения провокационных лекарственных проб с использованием антиаритмических препаратов (ААП), блокирующих натриевые каналы, для уточнения диагноза [1; 28]. Кроме того, регистрация специфического ЭКГ-паттерна не является постоянной и может носить преходящий характер. Помимо классического фенотипа, включающего в себя типичные клиничко-электрокардиографические проявления, возможно скрытое течение заболевания, когда у асимптоматичных пациентов характерные ЭКГ изменения носят транзиторный характер или вовсе отсутствуют. Поэтому в тех случаях, когда имеющиеся



записи ЭКГ не несут в себе признаков, в полной мере укладывающихся в диагностические критерии, но есть основание предполагать наличие синдрома Бругада, провокационные лекарственные пробы также целесообразны.



**Рисунок 4.** Слева направо: контрольное ЭКГ и ЭКГ на 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й минуте введения аймалина. ЭКГ типа "saddle back" (тип 2) преобразуется в "coved" (тип 1) на последней ЭКГ (*Antzelevitch C. Circulation. 2002;106:2514-2519*).

Провокационные пробы с лекарственными препаратами усиливают существующую элевацию сегмента ST или вызывают ее в случае отсутствия при скрытом течении заболевания (рис. 4). Электрофизиологический эффект провоцирующих проб объясняется усугублением генетически детерминированного поражения натриевых каналов при введении ААП, подавляющих быстрый деполяризующий натриевый ток  $I_{Na}$ , направленный внутрь клетки. Предполагается, что чем менее выражено снижение натриевого тока, особенно у бессимптомных пациентов, требующего большего введения блокаторов натриевых каналов для положительной пробы, тем меньше у пациента готовность к развитию жизнеугрожающих ЖА. Больным, у которых на ЭКГ регистрируются изменения, напоминающие таковые при синдроме Бругада, перед проведением провокационных проб необходимо исключить переходящие или другие возможные причины подобных изменений.

- **Рекомендуется** у пациентов с подозрением на синдром Бругада при отсутствии спонтанного Бругада-паттерна 1-го типа на ЭКГ проведение провокационных лекарственных проб с использованием ААП I класса (блокаторы натриевых каналов) для дифференциальной и подтверждающей диагностики [28; 31; 67].

## **АНА/АСС/НRS 2017 Па В (УДД 4 УУР С)**

**Комментарий:** Провокационные пробы должны проводиться опытным медицинским персоналом в контролируемых условиях постоянного мониторинга А/Д, ЧСС и ЭКГ больного, готовности к оказанию неотложной помощи и проведения реанимационных мероприятий в случае индукции опасных для жизни ЖА под влиянием вводимых препаратов. Для провокационных (нагрузочных) лекарственных проб используют ААП I класса (блокаторы натриевых каналов), вводимые в/в по стандартному протоколу. Введение лекарств во время тестов различается в зависимости от используемого лекарства, но обычно лекарство вводят в течение 5-10 минут либо непрерывно, либо с интервалом в 1 минуту (см. Приложение А3, таблица П1), пока не будет достигнута диагностическая ЭКГ, аритмии, чрезмерные нарушения проводимости или максимальная доза препарата. Проба считается положительной в случае преобразования ЭКГ изменений в Бругада-паттерн I типа или достижения J волной абсолютной амплитуды более 2 мм в V1 и/или V2, с или без БПНПГ (диагностическая ЭКГ) [67].

Антиаритмические препараты I класса различаются по их влиянию на фазы ПД. Антиаритмические препараты Ia класса увеличивают продолжительность ПД (удлиняют реполяризацию) и эффективный рефрактерный период (ЭРП), а ААП Ic класса мало влияют на эти параметры. В таблице П1 приложения А3 суммированы препараты, которые обычно рассматриваются в литературе как подходящие для проведения диагностического теста на синдром Бругада. На территории Российской Федерации доступен прокаинамид (ААП Ia класса, АТХ код: С01ВА02). За рубежом более распространено применение флекаинида (ААП Ic класса) и аймалина (ААП Ia класса). Данные препараты позволяют в большинстве случаев «обнажить» фенотип заболевания. Посттестовое наблюдение зависит от периода полувыведения выбранного препарата (аймалин несколько минут, флекаинид 20 часов, прокаинамид 3-4 часа) и рекомендуется до тех пор, пока ЭКГ не вернется к исходным условиям.

Для пациентов с Бругада-паттерном I-го типа провоцирующие пробы не проводятся, так как они не имеют дополнительного диагностического значения.

## **Молекулярно-генетические методы исследования и семейный скрининг**

В настоящее время в мире молекулярно-генетическая диагностика занимает важное место в определении прогноза и лечения первичных каналопатий и наследственных кардиомиопатий с нарушениями ритма и проводимости.

Использование методов ДНК-диагностики в клинической кардиологии позволяет:

- Осуществлять эффективное медико-генетическое консультирование семей с наследственными заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- Уточнить/установить диагноз конкретного моногенного заболевания (подтверждающая диагностика) и оценить риск ВСС;
- Выявить клинически малосимптомные и асимптомные формы заболевания (пресимптоматическая диагностика, диагностика носительства).

Молекулярно-генетическое исследование проводится при подозрении на синдром Бругада на основании клинических данных. Результативность генетического тестирования у пациентов с положительным фенотипом составляет примерно 20-30% при синдроме Бругада. Варианты *SCN5A* составляют большую часть этого подмножества генотип-положительного синдрома Бругада. Участие мутаций с потерей функции натриевых каналов, преобладающей генетической причины синдрома Бругада, можно распознать по более или менее дискретным нарушениям проводимости на разных уровнях сердца. Вовлечение генов кальциевых каналов у пациентов с синдромом Бругада, по-видимому, связано с относительно короткими интервалами QT.

Отрицательный генетический тест не исключает диагноз синдрома Бругада, который обычно основывается на электрокардиографических и клинических характеристиках. Стратификация риска основана на симптомах и клинических данных; в настоящее время статус генотипа не коррелирует риском нежелательных явлений [28].

Данные, связывающие генетический статус с прогнозом, немногочисленны. О различных исходах в зависимости от дефекта основного гена не сообщалось, тем не менее, при анализе подгрупп пациентов с мутациями в гене *SCN5A* отмечен немного лучший прогноз в случаях миссенс-мутации, по сравнению с мутациями, которые приводят к усеченному белку [9]. Последний вариант также связан с большей задержкой проводимости (на разных уровнях сердца), чем первый.

Выявление патогенетической (причино-следственной) мутации может подтвердить клинически неопределенный диагноз и помочь в распознавании статуса носительства у членов семьи, что позволит изменить образ жизни и возможное лечение.

#### ***Рекомендации по генетическому тестированию пробандов***

- **Рекомендуется** выполнение генетического тестирования в сертифицированных диагностических лабораториях с экспертными навыками в интерпретации мутаций, связанных с первичными кардиомиопатиями и каналопатиями [9].

**Консенсус экспертов HRS/EHRA 2011 (УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** Для интерпретации результатов генетического тестирования требуется консультация врача-генетика. Оценка патогенной значимости выявленных дефектов (мутаций, полиморфизмов) должна происходить с обязательным использованием международных баз данных о частоте и патогенной роли генетических вариантов, таких как Clinvar, ClinGen, Varsome, Exac, и Gnomad.

- **Рекомендуется** проведение генетического тестирования любому пациенту, у которого диагноз синдром Бругада предполагается или установлен на основании исследования клинической истории пациента, семейной истории и выраженном электрокардиографическом (зарегистрированном на ЭКГ покоя в 12 отведениях и/или индуцированном с помощью провокационных лекарственных проб) фенотипе с целью подтверждающей диагностики и последующего каскадного генетического скрининга родственников [9; 31].

#### **АНА/АСС/НRS 2017 ПЬС (УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** Генный фонд синдрома Бругада значительно пополнился за последние пять лет и настоящее время насчитывает более 20 генов (таблица 1), мутации в которых могут вызвать клинические проявления синдрома Бругада. Однако только два гена (*SCN5A* и *CACNA1c*) из всех идентифицированных, составляют подавляющее большинство (>75%) случаев с положительным генотипом синдрома Бругада [7; 8]. При этом мутации в гене *SCN5A* встречаются с частотой примерно 20-30% среди всех клинически диагностированных и не вызывающих сомнений случаях синдрома Бругада [9; 22]. Таким образом, на данный момент только замены в гене *SCN5A* являются мажорными мутациями (наиболее часто встречающиеся мутации), а больше половины случаев синдрома Бругада остаются генетически неуловимыми. Поэтому, при наличии у пациента специфического ЭКГ-паттерна и таких основных факторов риска ВСС, как эпизоды синкопе, остановка сердца в анамнезе, документированные ЖТ и/или положительный семейный анамнез ВСС, предпочтительнее начать поиск причинно-следственных мутаций в гене *SCN5A* [28].

- **Рекомендуется** проводить для умерших пациентов с предполагаемым или установленным синдромом Бругада посмертное генетическое исследование образцов законсервированных тканей или ДНК, чтобы иметь возможность выполнить каскадный генетический скрининг родственников [9; 68; 69; 70; 71; 72].

#### **Консенсус экспертов НRS/ЕНРА 2011 (УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** Проведение генетического скрининга при синдроме Бругада может носить подтверждающий и пресимптоматический/предиктивный характер. В первом случае генетическая диагностика является частью инструментов диагностического поиска и призвана помочь в подтверждении диагноза синдром Бругада при наличии стертой или неполной клинической картины (например, интремиттирующий Бругада-паттерн I-го типа, выявленный с помощью ХМ ЭКГ), а также для исключения заболеваний, протекающих с бругадоподобными изменениями на ЭКГ – фенокопий Бругада (см. Приложение Г1, таблица П1) [9]. Во втором случае, генетический скрининг основан на использовании информации о конкретной генетической причине заболевания, идентифицированной у пробанда (особенно в случае *post mortem*), для определения наличия данного варианта у его родственников. Распознавание статуса носительства с последующей клинической оценкой облегчает отбор пациентов, нуждающихся в диспансерном наблюдении, и оптимизирует дальнейшую тактику лечения данных пациентов (см. соотв. разделы).

Для проведения посмертного анализа ДНК необходимо собрать образцы крови или других законсервированных тканей/биологических жидкостей (5-10 мл цельной крови в пробирке ЭДТА, пятно крови или замороженный образец сердца, печени или селезенки).

- **Рекомендуется** проводить посмертное генетическое тестирование (оптимально гена *SCN5A*) умершим пациентам с предполагаемой или установленной SUDS и SIDS, чтобы иметь возможность выполнить каскадный генетический скрининг родственников [9; 68; 69; 70; 71; 72].

#### **Консенсус экспертов HRS/EHRA 2011 (УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** Если в семейном анамнезе были смерти от сердечной недостаточности, но сам умерший никогда не жаловался на боли в сердце, необходимо провести посмертный поиск патогенетических мутаций в гене *SCN5A*. В гене *SCN5A* описаны мутации, ассоциированные со случаями синдрома внезапной необъяснимой смерти (SUDS) и синдрома внезапной детской смертности (SIDS), которые в ряде случаев могут фенотипически перекрываться с синдромом Бругада, и обуславливать накопление случаев внезапной необъяснимой смерти в семье [69; 70; 71; 72]. Верификация *post mortem* патогенетической мутации, ответственной за указанные синдромы, позволит формировать комплекс мероприятий, направленных на первичную и вторичную профилактику ВСС (см. соотв. разделы).

- **Не рекомендуется** проведение генетического тестирования лицам, имеющим

изолированные ЭКГ-изменения Бругада 2-го и 3-го типов, при отсутствии у них клинических проявлений синдрома Бругада и/или отягощённого по ВСС семейного анамнеза с целью подтверждающей диагностики [9].

#### **Консенсус экспертов HRS/EHRA 2011 (УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** *Диагноз синдрома Бругада является клиническим диагнозом и требует характерного ЭКГ 1-го типа Бругада в сочетании с одной или несколькими клиническими переменными, такими как необъяснимые обмороки и семейный анамнез преждевременной необъяснимой внезапной смерти. Проведение ДНК-диагностики лицам, имеющим ЭКГ-изменения 2-го и 3-го типов, в отсутствие указанных клинических проявлений нецелесообразно.*

#### **Рекомендации по генетическому тестированию родственников**

- **Рекомендуется** проведение генетического тестирования, специфичного для мутации, после предварительного медико-генетического консультирования всем кровным членам семьи и соответствующим родственникам в случае выявления у пробанда мутации, вызывающей синдром Бругада [9; 68; 69; 70; 71; 72].

#### **Консенсус экспертов HRS/EHRA 2011 (УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** *Так как синдром Бругада может передаваться по наследству в гене SCN5A, точнее в его мутациях, необходимо проверять не только отдельного пациента, но и всю его семью, эти исследования помогут предотвратить накопление случаев внезапной смерти в семье, так как будет проводиться наблюдение за работой сердца пациентов.*

*Молекулярно-генетическое исследование проводится всем кровным родственникам пробанда в случае верификации у последнего патогенетической мутации, даже при отсутствии у родственников характерных этому заболеванию клинических проявлений и изменений на ЭКГ.*

*Семейный генетический скрининг выявляет носителей патогномичной генетической мутации среди кровных родственников пробанда, что позволяет провести углубленное клиническое обследование, включающее ЭКГ, ХМ ЭКГ и длительное динамическое наблюдение, и определить риск развития ВСС в каждом конкретном случае с учетом информации, которую предоставляет тип верифицированной мутации и данные клинического наблюдения.*

- **Рекомендуется** проведение каскадного генетического скрининга родственникам первой степени родства умершего пациента, в случае посмертной идентификации патогенной мутации, ответственной за SUDS, SIDS или синдром Бругада [9; 68].

#### **Консенсус экспертов HRS/EHRA 2011 (УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** *Генетическое тестирование в семьях, где у умершего пробанда была выявлена причинно-следственная мутация, может сыграть решающую роль в принятии решения о том, кто из кровных родственников нуждается в необходимых мерах профилактики (см. соотв. разделы) и за кем следует наблюдать [9].*

*Проведение каскадного скрининга членов семьи умершего пробанда рекомендуется сочетать с клиническим обследованием сердечно-сосудистой системы (сбор жалоб и анамнестических данных, объективный осмотр, ЭКГ и ЭХОКГ) для определения взаимоотношения генотипа с фенотипом заболевания.*

- **Рекомендуется** вывести из дальнейшего динамического наблюдения родственников первой степени родства, у которых не выявлена та же явная патогенная мутация, что и у пробанда, но с рекомендацией обратиться за повторным обследованием, если у них разовьются симптомы или появятся новые релевантные данные [9].

#### **УДД 5 УУР С**

**Комментарий:** *Семейный генетический скрининг позволяет не только определить потребность в регулярной диспансеризации и прицельном клиническом наблюдении в случае носительства патогенного варианта, но также исключить необходимость такого наблюдения при отсутствии носительства патогенного варианта.*

## **3. Лечение**

Специфического лечения заболевания не существует, применяют медикаментозную (антиаритмическую) терапию, используют разнообразные имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД).

Тактика лечения пациентов с синдромом Бругада напрямую зависит от стратификации риска ВСС. Риск серьезных неблагоприятных сердечных событий у бессимптомных пациентов без спонтанного ЭКГ Бругада-паттерна 1-го типа или только с электрокардиографическими изменениями, вызванными приемом лекарств, является низким и такие пациенты обычно находятся под наблюдением без лечения. Имплантация ИКД бессимптомному пациенту без спонтанной элевации сегмента ST сводчатого типа не принесла каких-либо преимуществ [31].

Положительный семейный анамнез синдрома Бругада или ВСС не является значимым предиктором нежелательных явлений при синдроме Бругада.

Пациенты со спонтанным ЭКГ-паттерном Бругада 1-го типа, выжившие после остановки сердца, подвергаются наибольшему риску сердечных событий. Пациенты с историей обморока находятся в промежуточном риске. Их стратификация риска зависит, прежде всего, от предполагаемой причины потери сознания (аритмической или неаритмической).

Единственным методом, позволяющим статистически достоверно снизить риск ВСС всем симптомным пациентам с синдромом Бругада, пережившим остановку сердца и/или имеющим документированную спонтанную устойчивую ЖТ, является использование ИКД [28]. Применение ИКД осуществляется на основании показаний Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА), опубликованные в 2013 году [73], в основу которых положены рекомендации, разработанные АСС и АНА в 2008 году [74].

Рекомендации по медикаментозному лечению синдрома Бругада основаны на данных об эффективности и безопасности применяемых лекарственных средств, полученных в основном в наблюдательных исследованиях. С целью восстановления баланса ионных токов во время сердечного ПД, у больных синдромом Бругада были протестированы лекарственные препараты, подавляющие калиевый ток  $I_{to}$  или активирующие токи  $I_{Na}$  и  $I_{Ca}$ . Для лечения непрерывно рецидивирующих ЖА, приводящих к частому срабатыванию ИКД («электрическому шторму») предлагается использовать хинидин и изопротеренолол, однако рандомизированные клинические исследования малочисленны и включают малое количество пациентов [2222; 28; 78].

Хинидин относится к ААП I класса. Свойство ААП I класса блокировать натриевые каналы применяется для провоцирования подъема сегмента ST 1-го типа у пациентов с подозрением на синдром Бругада. Помимо блокады натриевых каналов, ААП I класса также замедляют процесс их восстановления и как следствие удлиняют ЭРП в различной степени: ААП Ia класса (новокаинамид, аймалин, хинидин) умеренно удлиняют ЭРП, ААП Ic класса (флекаинид и пропafenон) значительно замедляют скорость проведения, почти не изменяя продолжительность ЭРП. Подобные электрофизиологические воздействия и проаритмогенный эффект, оказываемые препаратами ААП I класса, делают сомнительным их участие в лечении заболевания, вызванного снижением суммарного натриевого тока  $I_{Na}$ . Однако в ряде наблюдений показана эффективность применения хинидина у больных синдромом Бругада, что связано с его способностью блокировать



активность тока  $I_{to}$  [22; 76]. Убедительно показана неэффективность таких препаратов, как бета-адреноблокаторы и амиодарон при лечении синдрома Бругада [31].

Недавно появились сведения, что эпикардальная катетерная абляция, нацеленная на аномальные области передней части ВПЖ помогает снизить частоту повторных эпизодов ФЖ и нормализует элевацию сегмента ST на ЭКГ [79; 80].

### 3.1 Медикаментозная терапия

- **Рекомендуется** применение хинидина<sup>#</sup> у пациентов с синдромом Бругада для купирования и предупреждения непрерывно рецидивирующих ЖА, приводящих к «электрическому шторму» [28; 31; 75].

**АНА/АСС/НRS 2017 I B; ЕОК Па С (УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** Наблюдательные исследования показывают, что хинидин, ААП Ia класса, обладающий блокирующим влиянием на транзиторный выходящий калиевый ток ( $I_{to}$ ) и на быстрый ток с замедленным выпрямлением, может подавлять «электрический шторм»/ФЖ у пациентов с синдромом Бругада [22], а в долгосрочном наблюдательном исследовании наблюдался низкий риск аритмии. Ни у одного пациента, получавшего хинидин, не было отмечено ВСС [81].

<sup>#</sup> - в настоящее время на территории Российской Федерации лекарственный препарат не зарегистрирован.

- **Рекомендуется** применение хинидина<sup>#</sup> у пациентов с синдромом Бругада, имеющих показания к ИКД-терапии, в случае, когда данная процедура противопоказана или имеется отказ пациентов от имплантации ИКД, а также при необходимости лечения наджелудочковых аритмий, если таковые имеются [2222; 28; 31; 78].

**АНА/АСС/НRS 2017 I B; ЕОК Па С (УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** В качестве профилактической терапии у больных синдромом Бругада предлагается использовать хинидин, который, по данным объединенного анализа, предотвращает индукцию ФЖ во время ПЭС и подавляет спонтанные ЖА в клинических условиях [30]. Серия пациентов с синдромом Бругада, получавших хинидин, не имела летальных исходов в течение среднего периода наблюдения более 9 лет, хотя побочные эффекты хинидина были зарегистрированы у 38% пациентов, эти авторы считают, что хинидин можно использовать в качестве альтернативы ИКД у отдельных пациентов [81].

<sup>#</sup> - в настоящее время на территории Российской Федерации лекарственный препарат не зарегистрирован.

- **Рекомендуется** применение инфузии изопроterenола<sup>#</sup> для подавления «аритмического шторма», определяемого как два и более эпизода ЖТ/ФЖ в течение 24 часов у пациентов с синдромом Бругада [22; 28; 75].

#### **ЕОК Па С (УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** *Изопроterenол (который увеличивает ток кальция L-типа) оказался полезным для лечения «аритмического»/ «электрического шторма» и купирования ФЖ у пациентов с синдромом Бругада, но контролируемых данных о его терапевтической роли нет. Рекомендация по купированию «электрического шторма» изопроterenолом у больных с синдромом Бругада содержится и в совместном руководстве экспертов HRS/EHRA/APHRS по диагностике и ведению пациентов с наследственными первичными аритмическими синдромами (IIb) [22].*

<sup>#</sup> - в настоящее время на территории Российской Федерации лекарственный препарат не зарегистрирован.

- **Рекомендуется** рассмотреть назначение хинидина<sup>#</sup> у бессимптомных пациентов с диагнозом синдром Бругада со спонтанным ЭКГ Бругада-паттерном 1-го типа в качестве дополнительной профилактической меры [22].

#### **Консенсус экспертов HRS/EHRA/APHRS 2013 (УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** *Хинидин может применяться не только для лечения «аритмического шторма», но и для уменьшения выраженности элевации сегмента ST у пациентов с синдромом Бругада (оптимально в дозе от 600 до 1600 мг в сутки в 3-4 приема перорально) [77].*

### **3.2 Интервенционные методы лечения**

- **Рекомендуется** выполнение катетерной аблации у пациентов с синдромом Бругада со спонтанным ЭКГ Бругада-паттерном 1-го типа и наличием в анамнезе «аритмического шторма» и/или повторных мотивированных срабатываний ИКД с нанесением шоков [28; 31; 79].

#### **АНА/АСС/HRS 2017 I B, ЕОК ПЬ С (УДД 4 УУР С)**

**Комментарий:** *Согласно последним исследованиям, у пациентов с синдромом Бругада, у которых имеются тяжелые аритмические проявления, частые мотивированные шоки ИКД и одновременно непереносимость медикаментозной терапии, возможно проведение эпикардальной аблации в области ВТПЖ и свободной стенки ПЖ. Продemonстрировано, что наилучшие результаты достигнуты у тех пациентов, у которых аблация проводится на фоне инфузии флекаинида<sup>#</sup> (ААП Ic класса), что дает возможность*

обнаружить скрытые удлиненные и фрагментированные потенциалы. После проведения эпикардиальной абляции ни у одного из наблюдаемых пациентов не отмечено фенотипических проявлений синдрома Бругада, а также не индуцировалась ЖТ [79; 80].

# - в настоящее время на территории Российской Федерации лекарственный препарат не зарегистрирован.

- **Рекомендуется** выполнение катетерной абляции у пациентов с синдромом Бругада со спонтанным ЭКГ Бругада-паттерном 1-го типа и симптоматическими ЖА, которые либо не являются кандидатами на ИКД, либо отказываются от имплантации ИКД [31; 79].

#### **АНА/АСС/НRS 2017 I B (УДД 4 УУР С)**

**Комментарий:** Абляция аномальных участков поздней активации эпикарда в ВТПЖ может подавлять рецидивирующую ЖА, как показано у небольшого числа пациентов. Согласно отчетам, спонтанный Бругада-паттерн 1-го типа на ЭКГ был устранен у >75% пациентов, а рецидивы ЖТ/ФЖ заметно уменьшились [82]. Опыт и последующее наблюдение после абляции ограничены, и пациентам, у которых были обмороки или остановка сердца, рекомендуется установить ИКД.

### **3.3 Лечение с применением имплантируемых устройств**

- **Рекомендуется** использование ИКД пациентам с синдромом Бругада со спонтанным ЭКГ Бругада-паттерном 1-го типа, кто пережил остановку сердца (основной фактор риска ВСС) [19; 28; 31; 73].

#### **АНА/АСС/НRS 2017 I B; ЕОК I C (УДД 2 УУР С)**

- **Рекомендуется** использование ИКД пациентам с диагнозом синдром Бругада, установленным клинически и/или на основании молекулярного анализа, у которых имеются документированные эпизоды спонтанной устойчивой ЖТ, не приведшие к остановке сердечно-сосудистой деятельности [19; 22; 28; 3122].

#### **АНА/АСС/НRS 2017 I B; ЕОК I C (УДД 2 УУР С)**

**Комментарий:** Имплантация ИКД является единственным методом, позволяющим статистически достоверно уменьшить риск ВСС всем пациентам с синдромом Бругада со спонтанной электрокардиографической картиной Бругада 1-го типа и подтвержденной устойчивой ЖТ [2222].

**Рекомендуется** рассмотреть имплантацию ИКД у пациентов со спонтанным ЭКГ Бругада-паттерном 1-го типа в отведениях V<sub>1</sub> и/или V<sub>2</sub> и недавним анамнезом обморока,

предположительно связанного с ЖА, если ожидается благоприятный прогноз выживания в течение года и более [19; 28; 31].

#### **АНА/АСС/НRS 2017 I B; ЕОК Па С (УДД 3 УУР С)**

**Комментарий:** Предполагается, что клинические проявления (обмороки), имеют кардиогенный характер и, вероятно, обусловлены возникновением опасных для жизни ЖА.

- **Рекомендуется** рассмотреть использование ИКД у пациентов с диагностированным синдромом Бругада, у которых полиморфная ЖТ/ФЖ индуцируется ПЭС в двух точках с помощью одинарных или двойных экстрастимулов [28; 29; 31; 37].

#### **АНА/АСС/НRS 2017 ПЬ B; ЕОК ПЬ С (УДД 4 УУР С)**

**Комментарий:** В проспективном исследовании PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE) было установлено, что только индукции ЖТ/ФЖ программируемой электрической стимуляцией в определении пациентов высокого риска ВСС и соответственно, показаний к имплантации ИКД, недостаточно [29]. Согласно последним исследованиям, для идентификации кандидатов на имплантацию ИКД среди пациентов с синдромом Бругада, у которых ЖТ/ФЖ была индуцирована, необходимо также оценивать наличие спонтанного Бругада-паттерна I типа, эффективный рефрактерный период желудочков  $<200$  ms и фрагментацию QRS [29; 50]. Отчеты показывают, что прогностическая ценность ПЭС снижается при нанесении тройных экстрастимулов [30; 50].

- **Рекомендуется** рассмотреть имплантацию подкожного кардиовертера-дефибриллятора как альтернативы ИКД у пациентов с синдромом Бругада со спонтанным ЭКГ-паттерном I-го типа и факторами риска ВСС в случае затруднений с венозным доступом, после экстракции ИКД вследствие инфицирования или у молодых пациентов с необходимостью длительной ИКД-терапии при отсутствии нарушений проводимости [27; 84; 85; 86].

#### **УДД 5 УУР С**

**Комментарий:** Разработка полностью внесосудистых устройств может снизить риск системных инфекций, связанных с эндокардиальными устройствами. Подкожный кардиовертер-дефибриллятор представляет собой новую технологию имплантируемого дефибриллятора, которая лечит желудочковые тахикардии с использованием импульсного генератора и подкожной, а не трансвенозной системы электродов и дает привлекательную возможность защитить пациентов от ЖА без риска отказа

эндокардиального шокового электрода. Эта технология является новым вариантом лечения, который, по-видимому, идеально подходит для пациентов с синдромом Бругада, учитывая его возможность избежать осложнения, связанные с долгосрочным использованием трансвенозной эндокардиальной системы электродов, в сочетании с тем фактом, что постоянная электрокардиостимуляция редко требуется у пациентов с синдромом Бругада [83]. Возможно, что альтернативный профиль пользы-риска подкожного кардиовертера-дефибриллятора позволит осуществить более агрессивный подход к лечению бессимптомных пациентов с признаками высокого риска ВСС, которые в настоящее время ведутся консервативно, из-за опасений по поводу нежелательных явлений, связанных с имплантацией трансвенозных устройств [84]. В недавнем отчете было продемонстрировано, что у бессимптомных пациентов со спонтанным Бругада-паттерном 1-го типа существует значительный риск ЖА, а проблема отказа эндокардиального шокового электрода остается основной проблемой в этой молодой очень активной популяции и представляет собой главное ограничение для более широкого показания к имплантации ИКД в этой популяции с ожидаемо большой продолжительностью жизни, поскольку эти пациенты имеют нормальную продолжительность жизни, за исключением риска ЖА [87].

Ранее проводилось крупномасштабное сравнительное исследование подкожного кардиовертера-дефибриллятора и ИКД [88]. Однако описательных исследований, сравнивающих эти два метода конкретно у больных синдромом Бругада, недостаточно. В последнем японском наблюдательном исследовании показана безопасность применения подкожного кардиовертера-дефибриллятора у больных с симптомным синдромом Бругада [86]. Тем не менее, требуются будущие крупномасштабные проспективные исследования для сравнения эффектов и безопасности подкожного кардиовертера-дефибриллятора и ИКД.

- **Рекомендуется** рассмотреть имплантацию ИКД у пациентов со спонтанным ЭКГ Бругада-паттерном 1-го типа в отведениях V<sub>1</sub> и/или V<sub>2</sub>, имеющим указания в анамнезе на синкопе неясного генеза и верифицированными причинными мутациями в гене SCN5A [19].

## **УДД 5 УУР С**

**Комментарий:** В случае невозможности четко установить, что клинические проявления обмороки (основной фактор риска ВСС) обусловлены возникновением опасных для жизни аритмий, рекомендуется дополнительно принимать во внимание результаты генетического тестирования. Идентификация типа мутации в гене SCN5A может дать

*дополнительную информацию о риске развития ВСС, что позволит провести первичную профилактику ВСС даже в отсутствие явных клинических проявлений заболевания. Выявление таких лиц, с помощью современных методов молекулярно-генетического исследования, позволяет снизить смертность в данной группе пациентов благодаря проведению мероприятий по предупреждению ВСС у этой группы больных.*

## **4. Реабилитация**

В настоящее время специальных рекомендаций по реабилитации больных синдромом Бругада не существует. После интервенционного вмешательства или имплантации ИКД пациентам с синдромом Бругада проводятся такие же реабилитационные мероприятия, как и пациентам с другой сердечно-сосудистой патологией, перенесшим интервенционные вмешательства или имплантацию ИКД.

Специальной реабилитации пациенты после имплантации ИКД и заживления раны не требуют. В отдельных случаях предполагается ограничение значительных физических нагрузок в течение 1 месяца после имплантации ИКД, щадящий режим физической активности, ограничение подвижности большой амплитуды конечности на стороне имплантации. В дальнейшем проводится расширение уровня физической активности.

## **5. Профилактика**

Профилактики синдрома Бругада как заболевания не существует.

Профилактические мероприятия у пациентов с синдромом Бругада заключаются в профилактике основных факторов, определенных как потенциальные триггеры ЖТ и ВСС при синдроме Бругада (см. **Приложение Г1, таблица ПЗ**).

Повышение образовательного уровня и изменение образа жизни для предотвращения ЖА имеют решающее значение для больных синдромом Бругада. Пациенты должны быть проинформированы о различных модуляторах и провоцирующих факторах, которые могут вызвать злокачественные аритмии. Провоцирующие факторы включают некоторые психотропные препараты и анестетики, кокаин, чрезмерное потребление алкоголя. Эти агенты и противопоказанные лекарственные препараты следует избегать (см. [www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)).

Лихорадка требует ранних и агрессивных мер по снижению температуры тела (прием жаропонижающих средств). Направление на ЭКГ рекомендуется при высокой температуре.

Поскольку злокачественные ЖА редко встречаются у бессимптомных пациентов с синдромом Бругада и обычно не связаны с физической активностью, наличие этих паттернов не является противопоказанием к занятиям спортом [27].

Поскольку генетический диагноз не имеет прогностической ценности, наличие мутации, связанной с синдромом Бругада, не влияет на лечение индексного случая синдрома Бругада. Тем не менее, бессимптомным субъектам с положительной мутацией *SCN5A* также рекомендуется избегать или предотвращать лихорадку, а в случае повышения температуры тела - обильно использовать жаропонижающие средства. Пациенты с синдромом Бругада должны избегать приема лекарств, снижающих доступность / функциональность натриевых каналов, независимо от статуса симптомов или электрокардиографических проявлений. Обе меры предосторожности, вероятно, актуальны для всех пациентов с генетически подтвержденным синдромом Бругада независимо от их клинического статуса.

- **Рекомендуются** всем пациентам с установленным диагнозом синдром Бругада следующие мероприятия по коррекции образа жизни:

- (а) избегать приема медикаментов, которые могут провоцировать элевацию сегмента ST в правых грудных отведениях;

- (б) избегать избыточного употребления алкоголя и переедания;

- (в) незамедлительный прием жаропонижающих средств при возникновении лихорадки любого генеза, также рекомендуется избегать экзогенной гипертермии (например, посещения парных) [22][22Error! Reference source not found.; 28; 31].

### **ЕОК IC (УДД 1 УУР C)**

**Комментарий:** По мере накопления клинической информации и внедрения в практику новых лекарственных препаратов, перечень динамически изменяется. Постоянно обновляемая информация о лекарственных препаратах, способных провоцировать элевацию сегмента ST или увеличивать существующую, представлена на сайте [www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org). Все применяемые методы профилактики ЖА и ВСС должны быть обсуждены и согласованы с пациентом. Все рекомендации, даваемые пациенту, должны быть ясными, четкими и соответствовать его интеллектуальному уровню. Для некоторых пациентов, которым устных рекомендаций недостаточно, следует

*рассмотреть возможность продублировать их в письменном виде для обеспечения осознанного участия пациента в лечебно-профилактическом процессе.*

- **Рекомендуется** у всех пациентов с установленным синдромом Бругада и ЖТ/ФЖ в анамнезе выявлять и корректировать такие аритмогенные факторы как электролитные нарушения (неконтролируемый приём мочегонных и гормональных препаратов, голодание, обезвоживание, пищевые отравления, сопровождающиеся профузной рвотой или диареей и др.) для предотвращения ЖА [22Error! Reference source not found.; 28; 31; 89].

#### **УДД 5 УУР С**

##### *Диспансерное наблюдение пациентов с синдромом Бругада*

Больные синдромом Бругада нуждаются в пожизненном наблюдении для выявления изменений в симптоматике и предупреждения осложнений. Все пациенты с диагнозом синдром Бругада, установленным клинически и/или на основании молекулярного анализа, нуждаются в наблюдении врача-кардиолога и изменении образа жизни. Амбулаторное наблюдение за пациентами с синдромом Бругада включает выполнение ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ, диагностических проб с лекарственными препаратами (по показаниям) и ЭХОКГ сердца не реже одного раза в год.

После имплантации ИКД рекомендуется тщательное динамическое наблюдение за пациентом. После первичной имплантации ИКД плановые повторные визиты в медицинскую организацию для клинического осмотра и инструментального исследования функции ИКД желательно проводить через 6, 9, 12 месяцев (при необходимости чаще) для оценки переносимости, эффективности и безопасности ИКД-терапии (шоковая терапия, антитахикардитическая стимуляция), а также контроля выполнения врачебных рекомендаций.

- **Рекомендуется** всем пациентам с синдромом Бругада и имплантированным ИКД регулярный контроль (тестирование/оптимизация работы) ИКД с рекомендованной им периодичностью (но не реже одного раза в год) [22Error! Reference source not found.; 28; 31; 83; 89; 90].

#### **УДД 5 УУР С**

- **Рекомендуется** всем пациентам с синдромом Бругада, включая носителей патологических мутаций без фенотипических проявлений болезни и пациентов с



бессимптомным течением заболевания, динамическое наблюдение, в ходе которого оценивается характер и выраженность клинических, электрокардиографических и гемодинамических нарушений и определяется лечебная стратегия [22Error! Reference source not found.; 27; 28; 31; 83; 89; 90].

#### **УДД 5 УУР С**

- **Рекомендуется** пациентам с бессимптомным синдромом Бругада и спонтанным ЭКГ Бругада-паттерном 1-го типа проведение повторных ЭКГ (в 12 отведениях) каждые 6–12 месяцев [22Error! Reference source not found.; 27; 28; 31; 83; 89; 90].

#### **УДД 5 УУР С**

- **Рекомендуется** пациентам с бессимптомным синдромом Бругада и спонтанным ЭКГ Бругада-паттерном 1-го типа проведение 48-часового ХМЭКГ каждые 12–24 месяца или при появлении новых жалоб на сердцебиения [22Error! Reference source not found.; 27; 28; 31; 83; 89; 90].

#### **УДД 5 УУР С**

- **Рекомендуется** полное обследование, включающее ЭКГ, ХМЭКГ и ЭХОКГ в течение 1–3 месяцев и 6–12 месяцев после проведения катетерной аблации ВТПЖ [28; 31; 79; 82].

#### **УДД 5 УУР С**

### **Организация оказания медицинской помощи**

Первичная госпитализация в специализированное кардиологическое отделение связана с диагностикой причины развития синкопальных состояний и дифференциальной диагностикой заболевания у пациентов с неочевидным диагнозом и тяжелыми симптомами.

Госпитализация осуществляется в специализированное кардиологическое отделение городской/областной/республиканской больницы. Госпитализация пациента должна быть осуществлена в лечебное учреждение, которое имеет возможность оказания реаниматологической помощи и непрерывного мониторингового наблюдения, располагающий возможностями и опытом установки временной и постоянной кардиостимуляции. Оптимальна госпитализация в центр, имеющий команду специалистов с опытом диагностики и лечения первичных кардиомиопатий и каналопатий.

Цель плановой госпитализации: подтверждение/установление диагноза синдром Бругада, определение риска развития ВСС в каждом конкретном случае, выявление показаний к имплантации ИКД (первичная или вторичная профилактика ВСС).

В случае бессинкопального течения заболевания определить наличие показаний для проведения внутрисердечного ЭФИ с протоколами ПЭС для оценки риска развития сердечных аритмических событий. Продолжительность госпитализации определяется тяжестью состояния пациента, и оставляет в среднем 7-10 дней.

При наличии показаний к имплантации ИКД пациент госпитализируется в кардиохирургическую клинику, имеющую опыт имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов. Продолжительность госпитализации в среднем составляет 10-14 дней.

Пациенты с ИКД наблюдаются каждые 6, 9, 12 месяцев после перичной имплантации, далее ежегодно. В комплекс регулярного обследования входит: оценка параметров ИКД, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца. В случае срабатывания ИКД проводится внеочередная оценка параметров устройства в клинике, где осуществляется динамическое наблюдение пациентов с ИКД.

В случае частых мотивированных шоков ранее имплантированного ИКД определяются показания к проведению эпикардальной радиочастотной аблации (РЧА) аритмогенных очагов в ВТПЖ.

При наличии показаний к проведению эпикардальной субстратной катетерной аблации пациент госпитализируется в кардиохирургическую клинику, имеющую возможности и опыт проведения интервенционных вмешательств. Продолжительность госпитализации при проведении РЧА в среднем составляет 3-7 дней.

#### **Показания к плановой госпитализации в медицинскую организацию:**

1. Уточнение причины синкопальных состояний неясного генеза и необходимость в специальных методах исследования (исключение фенокопий Бругада);
2. Манифестация симптоматики, потенциально ассоциированной с ЖА(обморок, предобморочное состояние, слабость, головокружение и др.) у пациента со спонтанным Бругада-паттерном 1-го типа;
3. Использование диагностических процедур, проведение которых невозможно или нецелесообразно в условиях поликлиники;
4. Плановое проведение внутрисердечного ЭФИ для оценки риска ЖА и ВСС;
5. Ухудшение состояния и нарастание симптоматики, вероятно связанной с ЖА;
6. Плановая имплантация ИКД;
7. Плановая замена ранее установленного ИКД;

8. Дисфункция имплантированного ИКД, требующая хирургического вмешательства;
9. Плановая субстратная катетерная абляция;
10. Инфекционные осложнения, связанные с системой стимуляции.

#### **Показания к экстренной госпитализации в медицинскую организацию:**

1. Опасные для жизни нарушения сердечного ритма, требующие неотложной интенсивной терапии;
2. Синкопальные состояния, связанные с ЖА или дисфункциями ИКД;
3. Предотвращенная ВСС (состояние после остановки кровообращения и восстановления нормальной сердечной деятельности);
4. Электрический шторм;
5. Острая дисфункция ИКД, требующая хирургической коррекции.

#### **Показания к выписке пациента из медицинской организации:**

1. При плановой госпитализации показанием к выписке пациента с синдромом Бругада является улучшение клинической симптоматики на фоне имплантации ИКД, интервенционного лечения (субстратная абляция ВТПЖ);
2. При экстренной госпитализации показанием к выписке пациента с синдромом Бругада является коррекция нарушений ритма сердца, в том числе фатальных, отсутствие осложнений, требующих интенсивной терапии и стабилизация состояния пациента;
3. Установление диагноза фенокопий Бругада, выписка/перевод пациента в специализированные отделения для этиопатогенетического лечения (например, в неврологическое отделение при мышечной дистрофии Дюшена–Беккера с изолированным/ преимущественным поражением сердца).

#### **Иные организационные технологии**

Целесообразно создание территориальных регистров пациентов с синдромом Бругада.

При анализе работы ЛПУ с пациентами с синдромом Бругада целесообразно оценивать следующие показатели:

- соотношение синдрома Бругада и фенокопий Бругада, этиологический спектр фенокопий Бругада;
- соотношение семейных и спорадических случаев заболевания (мутации *de novo*);
- частоту госпитализаций в связи с прогрессированием ХСН, случаи ВСС;
- потребность в ЭКГ, ХМ ЭКГ и ЭХОКГ для выполнения рекомендаций по динамическому наблюдению и обследованию пробанда и родственников пациентов первой линии родства;
- смертность (%), осложнения (%) за год, 3 года, 5 лет;

- результаты мониторинга потенциально модифицируемых факторов в разных возрастных группах пациентов.

## **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

На каждые 10 пациентов с синдромом Бругада, страдающих обмороком, 8 будут диагностированы только после остановки сердца [91]. Это соотношение смертельных и нелетальных событий 8:10 среди пациентов с синдромом Бругада поразительно выше, чем соотношение смертельных и нелетальных событий 8:60, зарегистрированное для пациентов с симптоматическим синдромом удлиненного интервала QT [92]. Кроме того, в отличие от пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, которые часто имеют предупреждающие симптомы в виде рецидивирующего синкопе, прежде чем у них разовьется остановка сердца, у пациентов с синдромом Бругада аритмии часто приводят к летальному исходу, когда они впервые возникают [46].

Это требует агрессивного подхода к первичной профилактике ВСС у бессимптомных больных синдромом Бругада. Предотвратить летальный исход у пациента синдромом Бругада, развившего ФЖ, можно только с помощью проведения наружной дефибрилляции. Необходимо, чтобы дефибрилляторы были доступны для общественного использования в местах, где может быть обеспечено надлежащее хранение, а также существует вероятность развития случаев остановки сердца при различных обстоятельствах (в школах, на спортивных стадионах и крупных станциях, в казино и т.д.). Кроме того их следует размещать в поездах, на борту круизных лайнеров, самолетов и т.д., то есть там, где нет другой возможности осуществлять дефибрилляцию в экстренных ситуациях [93; 94].

Членов семьи могут направить на тренинг по сердечно-легочной реанимации и посоветовать подумать о покупке автоматического внешнего дефибриллятора для домашнего использования.

### **Экстракция электродов (шоковых и для постоянной кардиостимуляции)**

В ряде случаев дисфункции эндокардиальной системы кардиостимуляции — по причине имплантированных электродов или инфекционных осложнениях — рассматривается вопрос удаления электродов из сердца. Это может быть выполнено трансвенозно, с использованием специального инструментария, или на открытом сердце путем открытой торакотомии.

Причины экстракции электродов — инфекционные, обусловленные системной инфекцией: клапанный эндокардит, электрод-ассоциированный эндокардит, сепсис или инфицирование ложа, венозный тромбоз или стеноз, хроническая боль и дисфункции электродов (дислокации, переломы, нарушения изоляции).

Во всех случаях показания к экстракции и метод ее выполнения обсуждаются индивидуально, с учетом существующих рекомендаций (консенсусное заключение EHRA 2018 года по экстракции электродов; рекомендации ЕОК 2015 года по ведению инфекционного эндокардита), а проблема удаления эндокардиальных электродов выделяется как отдельное направление в аритмологии.

#### **Другими важные цели ведения больных синдромом Бругада:**

- коррекция всех потенциально модифицируемых факторов риска (курение, гипергликемия, гипо/гипертиреоз, гиперпаратиреоз и др);
- лечение сопутствующих заболеваний в соответствие с национальными клиническими рекомендациями (артериальная гипертензия, эндокринная патология, хронические болезни почек и печени, сахарный диабет).

## **Критерии оценки качества медицинской помощи**

№	Критерий качества	УДД	УУР	Да/нет
1	Выполнена ЭКГ в 12 отведениях для верификации элевации сегмента ST в грудных отведениях V1-V2, а также для документации характера ритма, частоты сокращений, имеющих нарушения сердечного ритма и проводимости	2	С	Да/Нет
2	Проведен сбор жалоб и анамнеза	5	С	Да/Нет
3	Выполнены анализы: клинический анализ крови и общий анализ мочи, биохимический анализ крови (включая электролитный состав, холестерин, триглицериды, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, билирубин, глюкозу)	5	С	Да/Нет
4	Выполнено определение уровня лекарственных препаратов, блокирующих натриевые каналы, в крови; а также наркотических средств и психотропных веществ в крови и их метаболитов в моче	5	С	Да/Нет
5	Выполнено ХМЭКГ для выявления нарушений ритма и проводимости	5	С	Да/Нет
6	Выполнено длительное ХМ ЭКГ для установления клинко-электрокардиографической корреляции с симптомами и обнаружения динамических изменений сегмента ST в грудных отведениях V1-V2	5	С	Да/Нет
7	Проведено внутрисердечное ЭФИ с протоколами ПЭС	4	С	Да/Нет
8	Проведены диагностические пробы с лекарственными препаратами (блокаторами натриевых каналов), обнажающими фенотип заболевания у пациентов с ЭКГ-изменениями 2 и 3 типов	4	С	Да/Нет
9	Имплантирован кардиовертер-дефибриллятор пациентам с симптомным синдромом Бругада, пережившим остановку сердца или имеющим документированную устойчивую ЖТ	2	С	Да/Нет

10	Имплантирован кардиовертер-дефибриллятор пациентам с симптомным синдромом Бругада, со спонтанным ЭКГ Бругада-паттерном 1-го типа и историей синкопе	3	C	Да/Нет
11	Имплантирован кардиовертер-дефибриллятор пациентам с синдромом Бругада со спонтанным ЭКГ Бругада-паттерном 1-го типа и индуцибельной ЖТ/ФЖ во время ПЭС	4	C	Да/Нет
12	Имплантирован кардиовертер-дефибриллятор пациентам с синдромом Бругада с неясными синкопе и верифицированной причинно-следственной (патогенетической) мутацией SCN5A	5	C	Да/Нет
13	Выполнено генетическое тестирование у пациента с установленным синдромом Бругада, в том числе посмертно	5	C	Да/Нет
14	Проведена субстратная катетерная абляция у пациентов с синдромом Бругада, имеющих более двух эпизодов рецидивирующих ФЖ/ мотивированных шоков ИКД в течение 24 часов («электрический шторм»), или имеющих ЖА и отказывающихся от имплантации ИКД	5	C	Да/Нет

## Список литературы

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. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002; 106(19): 2514-2519 DOI: 10.1161/01.cir.0000034169.45752.4a
3. Zhang J, Sacher F, Hoffmayer K, O'Hara T, Strom M, Cuculich P, et al. Cardiac electrophysiological substrate underlying the ECG phenotype and electrogram abnormalities in Brugada syndrome patients. *Circulation*. 2015; 131(22):1950–1959
4. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998;392(6673):293–296
5. Veerman CC, Wilde AAM, Lodder EM. The cardiac sodium channel gene SCN5A and its gene product NaV1.5: Role in physiology and pathophysiology. *Gene*. 2015;573:177–187
6. Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2014, 10: 25–28
7. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A- encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010; 7(1): 33–46
8. Le Scouarnec, S., Karakachoff, M., Gourraud, J.B. et al. Testing the burden of rare variation in arrhythmia-susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. *Hum Mol Genet*. 2015; 24: 2757–2763.
9. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Europace* 2011; 13:1077–1109
10. Sah R, Ramirez RJ, Oudit GY, et al. Regulation of cardiac excitation-contraction coupling by action potential repolarization: role of the transient outward potassium current (I<sub>to</sub>). *J Physiol*. 2003; 546: 5-18
11. Kurita T, Shimizu W, Inagaki M, et al. The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 330
12. Szél T, Antzelevitch C. Abnormal repolarization as the basis for late potentials and fractionated electrograms recorded from epicardium in experimental models of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63 (19):2037–2045. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.067
13. Morita H, Zipes DP, Morita ST, et al. Differences in arrhythmogenicity between the canine right ventricular outflow tract and anteroinferior right ventricle in a model of Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2007; 4: 66-74
14. Заключенская ЕВ, Шестак АГ, Ревиншвили АШ, Пронишева ИВ, Подоляк ДГ, Нечаенко МА. Поляков АВ, Дземешкевич С.Л. Клинико-генетический полиморфизм синдрома Бругада, обусловленного мутациями в гене SCN5A в российской группе больных. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;(2): 49-53 13.

15. Бокерия Л.А., Проницева 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
16. Mizusawa Y, Wilde AAM. Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(3):606–616
17. Curcio, A., Mazzanti, A., Bloise, R., Monteforte, N., Indolfi, C., Priori, S. G., et al. Clinical presentation and outcome of Brugada syndrome diagnosed with the new 2013 criteria. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2016; 27:937–943
18. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006; 29(10):1130-59
19. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342–1347 doi: 10.1161/hc1102.105288
20. Di Diego J. M., Cordeiro J. M., Antzelevitch C. et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation*. 2002;106 (15):2004-2011
21. Gottschalk, B. H., Garcia-Niebla, J., Anselm, D. D., Jaidka, A., De Luna, A. B., and Baranchuk, A. New methodologies for measuring Brugada ECG patterns cannot differentiate the ECG pattern of Brugada syndrome from Brugada phenocopy. *J. Electrocardiol*. 2016; 49: 187–191
22. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. 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 AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013; 10(12):1932-63. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014
23. Madeira M, Caetano F, Providência R, Almeida I, Trigo J, Nascimento J, et al. Fever-induced type 1 Brugada pattern. *Rev. Port. Cardiol*. 2015; 34: 287
24. Postema P.G., Wolpert C., Amin A.S. et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website ([www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)). *Heart Rhythm*. 2009; 6(9): 1335–41
25. Shimizu W., Matsuo K., Kokubo Y. et al. Sex hormone and gender difference-role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007, 18(4): 415–21
26. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, present ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1992, 20: 1391-1396
27. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggreffe 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
28. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggreffe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316
29. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, 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
30. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Castro Hevia J, Ohkubo K, et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: A pooled analysis. *Circulation*. 2016;133(7):622–630. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017885
31. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, 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-e252. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.035
32. Nagase S, Hiramatsu S, Morita H, et al. Electroanatomical correlation of repolarization abnormalities in Brugada syndrome: detection of type 1 electrocardiogram in the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 2143–2145
33. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenía F, Zareba W, Wilde AAM, et al. Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17(4):299–314
34. Zipes DP, Camm AJ, Borggreffe M, Buxton AE, Chaitman B, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of

- Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27: 2099–2140,
35. Milman A, Andorin A, Gourraud JB 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. epub ahead of print
  36. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*. 2002; 105: 73-78
  37. 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;108:3092–3096. DOI: 10.1161/01.CIR.0000104568.13957.4F
  38. Brugada P, Brugada R, Mont L, Rivero M, Geelen P, Brugada J. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003; 14 (5): 455-457
  39. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation*. 2005; 112:279-292
  40. Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome *Circulation*, 2005; 111 (3): 257-263. DOI: 10.1161/01.CIR.0000153267.21278.8D
  41. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010. 9;121(5):635-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887026
  42. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1–V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2 (5): 495–503. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.816892
  43. Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M. Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with Brugada syndrome: multicenter study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18 (12): 1244–51. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.00971.x
  44. Brugada P, Geelen P, Brugada R, Mont L, and Brugada J. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001; 12 (9): 1004–1007. PMID: 11573688
  45. Sieira J, Conte G, Ciconte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, et al. Prognostic value of programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: 20 years experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8 (4):777–784. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002647
  46. Sieira J, Ciconte G, Conte G, Chierchia GB, de Asmundis C, Baltogiannis G, et al. Asymptomatic Brugada syndrome: clinical characterization and long term prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8(5):1144-50. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.114.003044>
  47. Sieira J, Ciconte G, Conte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, et al. Long-term prognosis of drug-induced Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2017;14 (10):1427–33. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.04.044.2017.04.044
  48. Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, et al. Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm*. 2012; 9 (2): 242–248. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.09.053
  49. Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M, Aonuma K, et al. The prognostic impact of single extra-stimulus on programmed ventricular stimulation in Brugada patients without previous cardiac arrest: Multi-centre study in Japan. *Europace* 2018;20(7):1194-1200. doi: 10.1093/europace/eux096
  50. 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
  51. Adler A, Rosso R, Chorin E et al. Risk stratification in Brugada syndrome: clinical characteristics, electrocardiographic parameters, and auxiliary testing. *Heart Rhythm*. 2016;13:299–310. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.08.038
  52. Crotti L. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1410-1418
  53. George S, Rodriguez I, Ipe D, Sager PT, Gussak I, Vajdic B. Computerized extraction of electrocardiograms from continuous 12-lead Holter recordings reduces measurement variability in a thorough QT study. *J Clin Pharmacol* 2012;52: 1891–1900
  54. de Asmundis C, Conte G, Sieira J, Chierchia GB, Rodriguez-Manero M, Di Giovanni G, Ciconte G, Levinstein M, Baltogiannis G, Saitoh Y, Casado-Arroyo R, Brugada P. Comparison of the patient-activated



- event recording system vs. traditional 24 h Holter electrocardiography in individuals with paroxysmal palpitations or dizziness. *Europace* 2014;16:1231–1235
55. Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation*. 2013;128(16):1739–47
  56. Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M, and Aonuma K. Long-term prognosis in patients with Brugada syndrome based on Class II indication for implantable cardioverter-defibrillator in the EHRA/APHRS Expert Consensus Statement: multicenter study in Japan. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 1716–1720
  57. Casado-Arroyo R, Berne P, Rao JY, Rodriguez-Mantero 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):614–623
  58. 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):1427–1440
  59. 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: 752–759
  60. Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M, Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. The prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome: multicenter study in Japan. *Heart Rhythm*. 2013;10(4):533–539
  61. Kawata, H., Morita, H., Yamada, Y. et al. Prognostic significance of early repolarization in infero-lateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation: a novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013; 10: 1161–1168
  62. Kaneko Y, Horie M, Niwano S, et al. Electrical storm in patients with Brugada syndrome is associated with early repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; 7: 1122–1128
  63. Georgopoulos S, Letsas KP, 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; 1;20(1):134–139. doi: 10.1093/europace/euw394
  64. Conte G, de Asmundis C, Sieira J et al. Prevalence and clinical impact of early repolarization pattern and QRS-fragmentation in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circ J*. 2016;80:2109–16. doi: 10.1253/circCJ-16-0370
  65. Gasparini M., Priori S.G., Mantica M., et al. Programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: how reproducible are the results? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002, 13:880–887
  66. Sieira J, Dendramis G, Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:744–56. doi: 10.1038/nrcardio.2016.143
  67. Obeyesekere MN, Klein GJ, Modi S. et al. How to perform and interpret provocative testing for the diagnosis of Brugada syndrome, long-QT syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4(6):958–64
  68. Cann F, Corbett M et al. Phenotype driven molecular autopsy for sudden cardiac death. *Clin Genet*. 2016
  69. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics* 2004;114:234–238
  70. Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001;286:2264–2269
  71. Watanabe H, Koopmann TT, Le SS, et al. Sodium channel  $\beta 1$  subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* 2008;118:2260–2268
  72. Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res* 2005;67:388–396
  73. Бокерия Л.А. Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств/Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревившвили и др. - Москва: Новая редакция - 2013. - 595 с.
  74. Epstein, A.E. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) / A.E. Epstein, J.P. DiMarco, K.A. Ellenbogen et al. // *J Am Coll Cardiol*. - 2008. -Vol.5. - P.1-62.
  75. Maury P, Hocini M, Haissaguerre M. Electrical storms in Brugada syndrome: review of pharmacologic and ablative therapeutic options. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2005;5:25–34
  76. Antzelevitch C, Patocskai B. Brugada syndrome: Clinical, genetic, molecular, cellular, and ionic aspects. *Curr Probl Cardiol*. 2016;41(1):7–57

77. Belhassen B. Management of Brugada syndrome 2016: Should all high risk patients receive an ICD? Alternatives to implantable cardiac defibrillator therapy for Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(11).pii: e004285
78. Marquez MF, Bonny A, Hernandez-Castillo E, De Sisti A, Gomez-Flores J, Nava S, Hidden-Lucet F, Iturralde P, Cardenas M, Tonet J. Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in Brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: a case series and literature review. *Heart Rhythm* 2012; 9:1995–2000
79. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawe L, Ariyachaipanich A, Jirasirojanakorn K, Likittanasombat K, Bhuripanyo K, Ngarmukos T. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 2011;123:1270–1279
80. Brugada, J., Pappone, C., Berruezo, A., Vicedomini, G., Manguso, F., Ciconte, G., et al.. Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015; 8: 1373–1381.
81. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, et al. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:577–83. doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00455.x
82. Zhang P, Tung R, Zhang Z. et al. Characterization of the epicardial substrate for catheter ablation of Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2016;13(11):2151-2158. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.07.025
83. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, Crozier IG, Melton IC, Jordaens L, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med.* 2010;363(1):36–44
84. Brouwer TF, Yilmaz D, Lindeboom R, Buiten MS, Olde Nordkamp LRA, Schaliij MJ, et al. Long-term clinical outcomes of subcutaneous versus transvenous implantable defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(19):2047–2055
85. Bögeholz N, Willy K, Niehues P, Rath B, Dechering DG, Frommeyer G, Kochhäuser S, Löher A, Köbe J, Reinke F, Eckardt L. Spotlight on S-ICD™ therapy: 10 years of clinical experience and innovation. *Europace.* 2019;21(7):1001-1012. doi: 10.1093/europace/euz029 ;
86. Kawamura I, Nakajima M, Kitamura T, Kaszynski RH, Hojo R, Ohbe H, et al. Patient characteristics and in-hospital complications of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator for Brugada syndrome in Japan. *J Arrhythm.* 2019;35(6):842-847. doi:10.1002/joa3.12234
87. Olde Nordkamp LR, Conte G, Rosenmöller BR, Warnaars JL, Tan HL, Caputo ML, Regoli F, Moccetti T, Auricchio A, Knops RE, Wilde AA. Brugada syndrome and the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68:665–666. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.058
88. Friedman DJ, Parzynski CS, Varosy PD, Prutkin JM, Patton KK, Mithani A, et al. Trends and in-hospital outcomes associated with adoption of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in the United States. *JAMA Cardiol.* 2016;1(8):900–11
89. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
90. 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: 435-439
91. 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: 2126-2133
92. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2008; 117: 2184-2191
93. Hazinski MF, Nolan JP, Billi JE, Böttiger BW, Bossaert L, de Caen AR. Part 1: Executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation.* 2010;122(16/2):S250-75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970897.
94. Kleinman ME, Brennan EE, Goldberger ZD, Swor RA, Terry M, Bobrow BJ. 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 5: Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality. *Circulation.* 2015;132:S414-S435

# Приложение А1. Состав рабочей группы

Председатель Профильной комиссии по сердечно-сосудистой хирургии Экспертного совета Минздрава РФ: Бокерия Л.А., академик РАН

Экспертная группа по подготовке рекомендаций:

Председатель экспертной группы: д.м.н., проф., академик РАН Бокерия Л.А., президент ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

Ответственный исполнитель: д.м.н. Сергуладзе С.Ю., заведующий отделением хирургического лечения тахиаритмий, сердечно-сосудистый хирург

Ответственный секретарь: к.м.н., ст.н.с. Проничева И.В., врач-кардиолог

Члены экспертной группы:

д.м.н., проф., академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России Голухова Е.З., врач-кардиолог

д.м.н., проф., член. корр. РАН, гл.н.с. Бокерия О.Л.

д.м.н., проф. Ковалев С.А., руководитель КХЦ Воронежская ОКБ

д.м.н. Бокерия Е.Л., руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных № 2 НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И.Кулакова, врач-кардиолог, педиатр

д.м.н. Филатов А.Г., заведующий лабораторией интраоперационной диагностики и лечения аритмий, электрофизиолог

д.м.н., с.н.с. Ступаков С.И., сердечно-сосудистый хирург

к.м.н. Мационашвили Г.Р., сердечно-сосудистый хирург

к.м.н., н.с. Ковалев А.С., сердечно-сосудистый хирург

м.н.с. Яхьяев Я.Б., сердечно-сосудистый хирург

Конфликт интересов:

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клинические рекомендации разработаны специалистами-экспертами Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России на основе достижений доказательной медицины, отечественного и зарубежного клинического опыта в области оказания помощи пациентам с синдромом Бругада.

Настоящая версия клинических рекомендаций суммирует и дает оценку всем доказательным данным по проблематике ведения пациентов с синдромом Бругада, выявления факторов риска, разработки и внедрения мер профилактики жизнеугрожающих аритмий, существующим на момент написания рекомендаций. Члены Рабочей группы по составлению настоящих рекомендаций провели тщательный обзор российских и зарубежных фундаментальных руководств и монографий по кардиологии и внутренним болезням, результатам крупных международных медицинских регистров и рандомизированных исследований, последних версий европейских и американских методических руководств для специалистов-кардиологов и врачей общей практики.

Представленные клинические рекомендации разработаны на основе:

- Рекомендаций Американской Ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов/Общества специалистов по нарушениям ритма сердца (AHA/ACC/HRS) по лечению больных с желудочковыми аритмиями и предотвращению внезапной сердечной смерти (2017 г.);
- Рекомендации ЕОК по лечению ЖА и предотвращению ВСС (2015 г.);
- Консенсусного заключения экспертов Общества сердечного ритма/Европейской ассоциации сердечного ритма/Азиатско-тихоокеанского общества сердечного ритма (HRS/EHRA/APHRS) по диагностике и ведению пациентов с наследственными первичными аритмическими синдромами (2013 г.);
- Консенсусного заключения экспертов Общества сердечного ритма и Европейской ассоциации сердечного ритма (HRS/EHRA) по генетическому тестированию первичных кардиомиопатий (2011 г.);
- Отчета о консенсусной конференции экспертов HRS/EHRA/APHRS и Латиноамериканского Общества Кардиостимуляции и Электрофизиологии (Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología [SOLAECE]) по новым концепциям и пробелов в знаниях синдромов J-волны (2016 год);

- Клинических рекомендаций по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) (2013 г.).

Источниками современных обновлений были журнальные публикации в авторитетных рецензируемых журналах, входящих в российские и зарубежные индексы научного цитирования.

Произведена критическая оценка диагностических и терапевтических методов. После внесения всех необходимых поправок рекомендации утверждаются Комитетом экспертов по данной проблеме. При составлении рекомендаций учитывали все научные и клинические данные, а также результаты исследований, доступные на момент составления рекомендаций. Там, где это возможно, авторы пытались сделать отечественные рекомендации как можно более близкими к международным. Вместе с тем авторы старались учесть некоторые отличия и особенности практики оказания помощи больным в нашей стране. Это касается и использования некоторых препаратов, и оценки эффективности методов лечения.

Часть предложенных тезисов рекомендаций отражает мнение ведущих американских (рекомендации АНА/АСС/НRS) и европейских экспертов (рекомендации Европейского общества кардиологов - ЕОК), которые ранее уже были доложены мировому врачебному сообществу. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций АНА/АСС/НRS и ЕОК с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, и доступности медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций одновременно использованы три шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК и АНА/АСС/НRS с УДД и УУР (Таблицы П1 и П2).

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врач сердечно-сосудистый хирург
2. Врач-кардиолог
3. Врач лучевой диагностики
4. Врач-терапевт
5. Врач общей практики
5. Врач функциональной диагностики

**Таблица П1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
-----	-------------

1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица П2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица П3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

### Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

## Приложение А3. Связанные документы

- 1) Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» с изменениями, вступившими в силу с 10.08.2017.
- 2) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями"
- 3) Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 17 декабря 2015 г. №1024н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».
- 4) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 июля 2016 г. № 520н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи" (Зарегистрировано в Минюсте России 08.08.2016 N 43170)
- 5) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588)

**Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

### **Таблица П1/А3. Лекарственные препараты, используемые для диагностических провоцирующих проб при синдроме Бругада**

(адаптировано из консенсусных отчетов: Wilde 2002, Antzelevitch 2005, Priori 2013 и HRS/EHRA/APHR/SOLAECE 2016 [1; 2; 22; 27])

<b>МПН</b>	<b>Торговое название</b>	<b>Клиническое применение</b>	<b>Правила и особенности назначения</b>
Аймалин (Ajmaline) #	Гилуритмал®	ААП Ia класса/НРС	Используется для диагностического теста (максимальная доза 1 мг / кг, вводится непрерывно в течение 5 минут или болюсно 10 мг / мин)
Флекаинид (Flecainide) #	Тамбокор®	ААП Ic класса/НРС	Используется для диагностического теста (максимальная доза 2 мг / кг или 150 мг, непрерывно в течение 10 минут или болюсно по 10 мг / мин)
Пилсикаинид (Pilsicainide) #	Санритм®	ААП Ic класса/НРС	Используется для диагностического теста (максимальная доза 1 мг / кг, введение равно аймалину)

Прокаинамид (Procainamide)*	Прокан® Новокаинамид®	ААП Ia класса/НРС	Используется для диагностического теста (максимальная доза 10 мг / кг, непрерывно в течение 5-10 минут или болюсно по 100 мг / мин)
--------------------------------	--------------------------	----------------------	---

*Примечание: Указанные препараты, блокирующие натриевые каналы, используются для тестирования на синдром Бругада у пациентов с подозрением на синдром Бругада, но без спонтанной ЭКГ Бругада I-го типа.*

*Лекарства перечислены под распространенными торговыми марками. Для многих препаратов существует несколько торговых наименований, но не все они перечислены.*

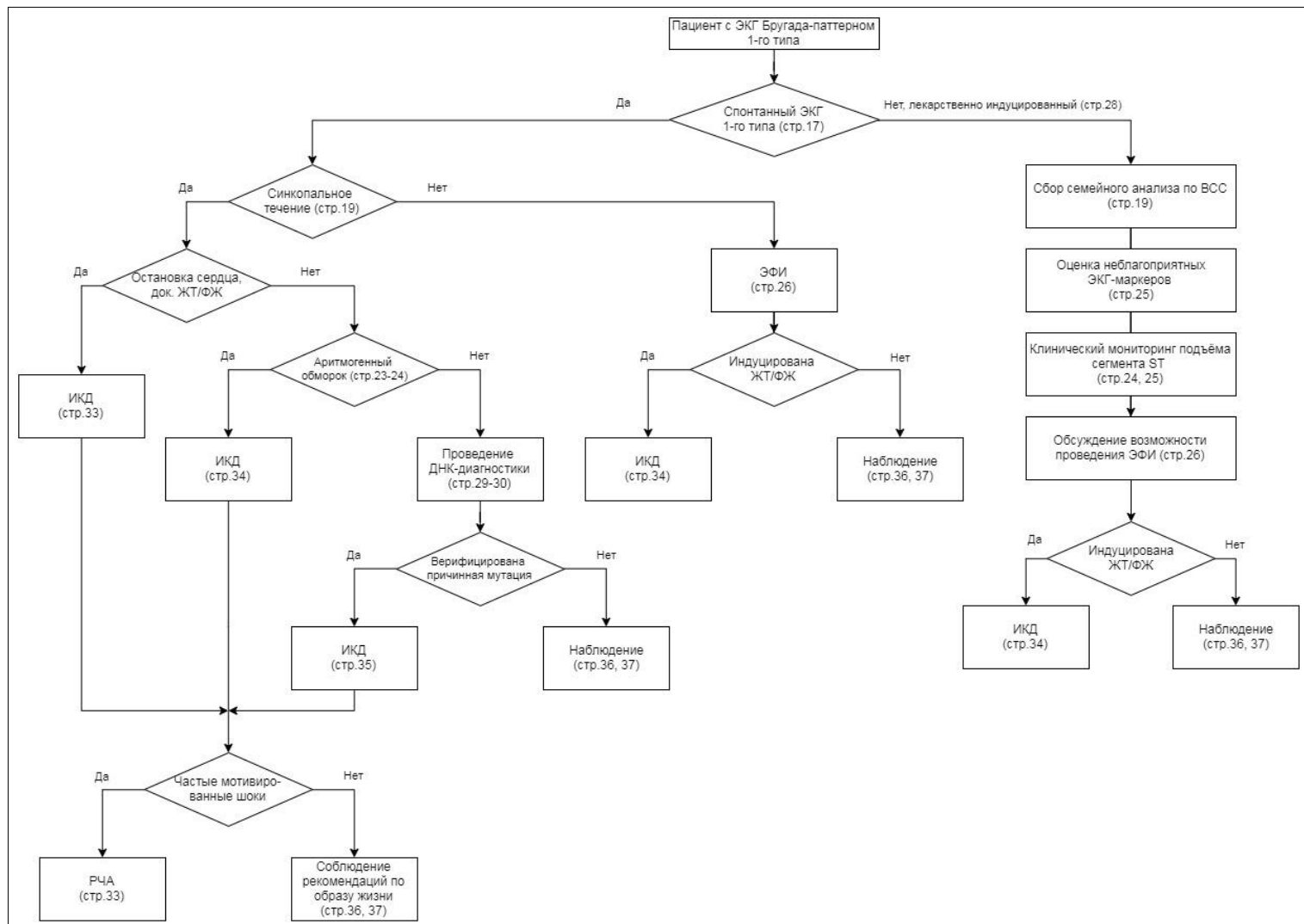
*# - на территории Российской Федерации препарат не зарегистрирован*

*\*- Входит в перечень ЖНВЛП (Распоряжение Правительства РФ № 2782-р от 30.12.2014); АТХ:С.01.В.А Антиаритмические препараты Ia класса; С01ВА02.*

*Сокращения: МПН - Международное непатентованное название; ААП – антиаритмические препараты; НРС – нарушения ритма сердца.*



# Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



## Приложение В. Информация для пациентов

Уважаемый пациент, результаты обследования выявили у вас синдром Бругада - редкое наследственное кардиологическое состояние, которое характеризуется сложными нарушениями ритма сердца, способными вызвать остановку сердца.

Вам необходимо знать, что риск развития сердечных аритмий и остановки сердца может быть различным в зависимости от клинических и электрокардиографических проявлений, которые можно выявить или исключить при проведении специальных тестов.

Проконсультируйтесь с Вашим врачом по поводу оптимального обследования, которое позволит определить риск развития внезапной смерти и необходимость мер по ее профилактике.

В настоящее время медицина обладает большим арсеналом средств, способных существенно снизить частоту и симптоматичность эпизодов Вашей аритмии, а также предупредить развитие остановки сердца. Единственным доказанным методом профилактики внезапной смерти является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (кардиологического электронного устройства). В последние годы внедряется новый метод оперативного лечения - субстратная эпикардальная абляция миокарда правого желудочка. Проконсультируйтесь с Вашим врачом по поводу возможности и необходимости оптимального способа лечения аритмии.

Перед запланированным вмешательством ваш лечащий врач объяснит вам суть и возможности операции. Вы должны, зная о возможном риске, добровольно решиться на операцию.

Изменение образа жизни помогут создать благоприятные условия для профилактики развития аритмии, что обязательно наилучшим образом скажется как на течении заболевания.

Уважаемый пациент, ниже представлена информация, которая Вам понадобится для подготовки посещения врача:

### **1. Нужно быть готовым рассказать о беспокоящих Вас симптомах, а именно:**

Как давно перебои в работе сердца, приступы учащенного сердцебиения, обмороки начали Вас беспокоить?

Сколько раз приступы или симптомы появлялись за последние месяцы (хотя бы приблизительно)? Каковы были временные интервалы между приступами и симптомами?

Как изменилось Ваше самочувствие и симптомы за время болезни?

Если близкие Вам люди наблюдали симптомы аритмии в момент приступа, попросите их описать их.

Что облегчало симптомы аритмии? Что Вы предпринимали для диагностики и лечения?

Если Вы уже принимали или принимаете какие-либо сердечно-сосудистые препараты, расскажите об этом врачу (лучше иметь список препаратов с графиком приема в течение суток).

## **2. Расскажите Вашему доктору о том, к каким специалистам Вы уже обращались по поводу Ваших жалоб.**

По окончании визита к врачу Вы должны знать ответы на следующие вопросы:

Каков мой диагноз?

Каковы вероятные причины синдрома Бругада?

Каким образом синдром Бругада может сказаться на моей дальнейшей жизни?

Какие дополнительные обследования необходимо пройти?

Каковы варианты моего лечения?

Какие риски, преимущества и нежелательные явления связаны с каждым из этих вариантов?

Что я могу сделать, для того чтобы улучшить состояние моего сердца?

У кого я должен наблюдаться в связи с обмороками?

Следует ли мне госпитализироваться в специализирующееся на лечении нарушений ритма сердца отделение?

Каковы перспективы?

В большинстве случаев имплантация ИКД приводит к улучшению состояния и предотвращает ВСС, за счет своевременного нанесения мотивированного шока или проведения антитахистимуляции.

Для сохранения положительного результата операции необходимо ваше активное участие. Требуется точное соблюдение рекомендаций и устранения факторов риска.

На что следует обратить внимание?

Особенно важными являются контрольные обследования после операции для своевременного выявления оценки состояния и выявлении возможных осложнений.

### **Общие рекомендации по образу жизни (адаптировано из [33])**

<b>Область</b>	<b>Рекомендации</b>
Нагрузки	Пациентам следует избегать соревновательного спорта, но по возможности поддерживать обычный образ жизни. В отсутствии

	симптомов и факторов риска ВСС пациенты с синдромом Бругада могут участвовать в физической активности от небольшой до средней степени интенсивности, в соответствии с рекомендациями кардиолога.
Диета	Пациентам рекомендуется избегать избыточного употребления алкоголя и переедания, соблюдения диет, способствующих потере калия
Профессия	Большинство пациентов с синдромом Бругада могут продолжать обычную трудовую деятельность. Уровень физических усилий на работе должен соответствовать клиническому статусу пациента. Для некоторых видов деятельности (пилотирование, военная служба) существуют строгие ограничения при приеме на работу.
Курение	Нет данных о связи табакокурения и синдрома Бругада, но пациентам необходимо предоставить информацию о рисках для здоровья, связанных с курением.
Сексуальная активность	У пациентов должна быть возможность обсудить интересующие их вопросы сексуальной активности. Пациенты после установления диагноза часто испытывают беспокойство, депрессию и страх передать заболевание потомству.
Вождение автомобиля	Большинство пациентов могут получать водительские права и продолжать водить машину, если у них нет инвалидизирующих симптомов.
Вакцинация	При отсутствии противопоказаний рекомендована ежегодная вакцинация от гриппа.
Лекарственные препараты	Пациентам следует знать о принимаемых ими лекарственных препаратах, их побочных эффектах и межлекарственном взаимодействии. Следует избегать приема лекарственных препаратов, блокирующих натриевые каналы.
Страхование жизни	Диагноз ГКМП может привести к затруднениям при страховании жизни.
Авиаперелеты	Большинство бессимптомных пациентов или с незначительной симптоматикой могут безопасно совершать авиаперелеты.

## Приложение Г.

Таблица П1/Г1. Этиологические категории фенокопий Бругада (адаптировано из [33])

Этиологическая категория	Клинические состояния
Метаболические условия	гипокалиемия в контексте врожденного гипокалиемического периодического паралича; гиперкалиемия; одновременная гиперкалиемия, гипонатриемия и ацидоз; гиперкальциемия
Механическое сжатие	компрессия выносящего тракта правого желудочка опухолью органов средостения; пневмоторакс; анатомические особенности строения грудной клетки (pectus excavatum – впалая или вонкообразная грудь)

Ишемия и тромбоэмболии	острый коронарный синдром тромбоэмболия лёгочной артерии, расслаивающая аневризма аорты, аневризма левого желудочка,
Заболевания миокарда и перикарда	острый перикардит; аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия
Модуляция ЭКГ	атипичная блокада правой ножки пучка Гиса; феномен ранней реполяризации желудочков; несоответствующий фильтр высоких частот ЭКГ
Заболевания центральной и вегетативной нервной системы	субарахноидальное кровоизлияние; геморрагический инсульт; атаксия Фридриха; мышечная дистрофия Дюшена–Беккера

**Таблица П2/Г1. Критерии дифференциации электрокардиограммы фенокопий Бругада и истинного врожденного синдрома Бругада (адаптировано из [33])**

<b>Диагностические критерии для фенокопии Бругада</b>	<b>Особенности, указывающие на истинный врожденный синдром Бругада</b>
Картина ЭКГ имеет морфологию Бругада 1-го или 2-го типа, часто с некоторыми другими ЭКГ характеристиками	Картина ЭКГ имеет морфологию Бругада 1-го или 2-го типа, в отсутствие других ЭКГ изменений
У пациента есть основное заболевание, которое можно идентифицировать	Исключены други этиопатогенетические причины
Картина ЭКГ исчезает после разрешения основного состояния	Картина ЭКГ в основном не меняется
Низкая клиническая предтестовая вероятность истинного синдрома Бругада определяется отсутствием симптомов, истории болезни и семейного анамнеза	Существует высокая клиническая предтестовая вероятность истинного врожденного синдрома Бругада, определяемая наличием симптомов, историей болезни и семейным анамнезом
Отрицательный провокационный тест с лекарственным препаратом, таким как ААП I класса, блокирующим натриевые каналы	Положительный провокационный тест с ААП I класса, блокирующим натриевые каналы, что указывает на дисфункцию натриевых каналов, соответствующую истинному синдрому Бругада
Провокационное тестирование не является обязательным, если хирургическая манипуляция в области ВТПЖ произошла в течение последних 96 часов	
Результаты генетического тестирования отрицательные (желательны, но не обязательны, поскольку мутация <i>SCN5A</i> выявляется только у 20–30% пробандов, пораженных истинным синдромом Бругада)	Генетические тесты дают положительные результаты примерно у 20-30% пробандов

Примечания: ЭКГ – электрокардиограмма; ААП – антиаритмический препарат; ВТПЖ – выводной тракт правого желудочка; SCN5A – потенциал-зависимая альфа-субъединица натриевого канала V типа.

**Таблица ПЗ/Г1. Модулирующие факторы при синдроме Бругада (адаптировано из консенсусного отчета экспертов HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE 2016 [27])**

<b>Этиологическая категория</b>	<b>Модулирующие (провоцирующие) факторы</b>
Электролитные нарушения:	Гиперкалиемия Гипокалиемия Гиперкальциемия Гипонатриемия
Температура	гипертермия (лихорадка), переохлаждение.
Гормональный фон	Гипертестостеронемия
Лекарственные препараты	Антиаритмические препараты: блокаторы натриевых каналов (класс IC, класс IA), антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы. Антиангинальные препараты: антагонисты кальция, нитраты, открыватели калиевых каналов. Психотропные препараты: трициклические / тетрациклические антидепрессанты, фенотиазины, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, литий, бензодиазепины. Анестетики / анальгетики: пропофол, бупивакаин, новокаин Антагонист гистамина H <sub>1</sub> , эргоновин.
Прочие	Алкогольная интоксикация, кокаин, каннабис