УДК 616.124/.126-008.318-008.313]-089.844+576.3+575+616-036.886-053.2-07

СИНДРОМ БРУГАДА

© Виктор Николаевич Федорец[1, 2], Наталья Олеговна Гончар[1, 2], Екатерина Игоревна Скоробогатова[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

[2] Городская Мариинская больница. 191014, Санкт-Петербург, Литейный проспект, д. 56

Контактная информация: Виктор Николаевич Федорец — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. В.А. Вальдмана. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Поступила: 28.01.2021 ***Одобрена: 17.08.2021*** ***Принята к печати: 24.09.2021***

РЕЗЮМЕ. С момента первого описания синдрома Бругада в 1992 году достигнут значительный прогресс в понимании основных механизмов развития заболевания, в стратификации риска внезапной сердечной смерти и желудочковых аритмий у пациентов с синдромом Бругада (СБ). Сидром Бругада — это наследственный клинико-электрокардиографический аритмический синдром, характеризующийся высоким риском развития желудочковых аритмий, которые, согласно современным данным, являются причиной внезапной сердечной смерти в 4–12% всех случаев внезапной смерти. Оценка истинной распространенности СБ в популяции осложняется частым бессимптомным течением данного синдрома. Тем не менее она составляет около 0,5 на 1000 человек, с наибольшей распространенностью в Юго-Восточной Азии. У мужчин СБ встречается в 8–10 раз чаще чем у женщин. При проведении электрокардиографии у пациентов с СБ, наблюдается характерная ЭКГ-картина: элевация сегмента *ST* в правых грудных отведениях. В основе элевации сегмента *ST* лежат различные патофизиологические механизмы. Стратификация риска развития желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти у пациентов с СБ имеет решающее значение, поскольку от нее зависит тактика лечения пациента. Специфического лечения заболевания не существует, применяют медикаментозную (антиаритмическую) терапию, проводят имплантацию кардиовертер-дефибрилляторов, также возможно проведение радиочастотной абляции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Бругада; внезапная сердечная смерть; имплантируемые кардиовертер-дефибрилляторы.

BRUGADA SYNDROME

© Victor N. Fedorets[1, 2], Natalia O. Gonchar[1, 2], Ekaterina I. Skorobogatova[1]

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Victor N. Fedorets — Doctor of Science, Associate Professor of Internal Diseases Department named after professor V.A. Waldman. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Received: 28.01.2021 ***Revised: 17.08.2021*** ***Accepted: 24.09.2021***

SUMMARY. Since the first description of Brugada syndrome in 1992, significant progress has been made in understanding the key mechanisms of the disease, as well as in the diagnosis and stratification of the risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias in patients with Brugada syndrome (SB). Brugada syndrome is a hereditary clinical-electrocardiographic arrhythmic syndrome characterized by a high risk of developing ventricular arrhythmias, which, according to modern data, are the cause of sudden cardiac death in 4–12% of all sudden death cases. Assessment of the real prevalence of SB in the population is complicated by the frequent asymptomatic course of this syndrome. However, it is about 0.5 per 1000 people, with the highest

prevalence in Southeast Asia. In men, SB occurs 8–10 times more often than in women. When conducting electrocardiography in patients with SB, a characteristic ECG pattern is observed: *ST* segment elevation in the right chest leads. Various pathophysiological mechanisms underlie *ST* segment elevation. Risk stratification of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with SB is critical, as it affects the patient's management. There is no specific treatment for the disease, drug (antiarrhythmic) therapy is used, implantation of cardioverter defibrillators is performed, and radiofrequency ablation is also possible.

KEY WORDS: Brugada syndrome; sudden cardiac death; implantable cardioverter defibrillator.

ВВЕДЕНИЕ

Сидром Бругада — это наследственный клинико-электрокардиографический аритмический синдром, характеризующийся подъемом сегмента *ST* в правых прекардиальных отведениях (V_1–V_3) с последующим развитием жизнеугрожающих желудочковых аритмий, которые приводят к повышению риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС), при отсутствии грубых структурных заболеваний сердца [22]. Согласно современным данным, синдром СБ является причиной развития ВСС в 4–12% всех случаев внезапной смерти и в 20% смертей у пациентов со структурно нормальным сердцем [6, 19].

Впервые СБ был описан в 1992 году двумя испанскими кардиологами Педро и Джозефом Бругада. В докладе говорилось о 8 пациентах, которые были реанимированы от ВСС, вызванной фибрилляцией желудочков. У всех больных наблюдался характерный подъем сегмента *ST* на электрокардиограмме (ЭКГ) в правых грудных отведениях при отсутствии структурных заболеваний сердца [11]. Заболевание было описано как клинико-электрокардиографический симптомокомплекс, проявляющийся «блокадой правой ножки пучка Гиса, стойкой элевацией сегмента *ST* ЭКГ и синдромом ВСС», и только в 1996 году данный синдром впервые был назван СБ [12].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Сложно оценить истинную распространенность СБ в популяции, поскольку неизвестно точное число бессимптомных пациентов, а также вследствие того, что характерный для СБ ЭКГ-паттерн может временно нормализоваться или иметь скрытое течение. Тем не менее частота встречаемости СБ составляет около 0,5 на 1000 человек [26]. Наиболее широко СБ распространен в Юго-Восточной Азии, а самая высокая частота встречаемости наблюдается в Таиланде — 6,8 на 1000 человек, что примерно в 14 раз выше общемировой распространенности [38]. Было обнаружено, что СБ у мужчин встречается в 8–10 раз чаще, чем у женщин, что связывают с возможным влиянием гормонов на развитие данного синдрома [13]. Исследование A. Milman и соавт. (2018) показало, что среди детей и пожилых людей с СБ преобладают женщины, в то время как среди пациентов от 16 до 70 лет преобладают мужчины [23].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В настоящее время существуют три гипотезы, объясняющие клеточные механизмы и патофизиологию СБ: (1) гипотеза реполяризации, (2) гипотеза деполяризации и (3) гипотеза нервного гребня.

Согласно теории реполяризации, между субэпикардиальным и субэндокардиальным слоями правого желудочка появляется трансмуральный градиент напряжения, приводящий к развитию летальных аритмий, характерных для СБ [13, 18]. При снижении суммарного натриевого тока (INa) и повышении внешнего калиевого тока (Ito) в эпикарде правого желудочка наблюдается преждевременная реполяризация и короткий потенциал действия относительно эндокарда, что приводит к образованию между ними трансмурального градиента напряжения, который проявляется в виде характерного подъема сегмента *ST*, наблюдаемого на ЭКГ пациентов с СБ [23]. Нарушение в балансе токов и потеря купола потенциала действия могут привести к появлению эпикардиальной дисперсии реполяризации, способствующей развитию второй фазы *re-entry*, которая является причиной внеочередного и преждевременного сокращения — экстрасистолы, провоцирующей желудочковые аритмии [4, 22].

Согласно теории деполяризации, причиной характерного подъема сегмента *ST* по типу «свода» на ЭКГ является задержка проводимости в выходном тракте правого желудочка (ВТПЖ), а желудочковые аритмии при СБ индуцируются аномальным током, возникающим в резуль-

тате замедленной деполяризации ВТПЖ [34]. Замедленная деполяризация ВТПЖ по отношению к потенциалам действия других участков правого желудочка создает разность потенциалов между участками правого желудочка и ВТПЖ [24]. Данную теорию подтверждает исследование K. Nademanee и соавт. (2015), в котором посмертно или *in vivo* (во время проведения эпикардиальной абляции по поводу аритмии с помощью торакотомии) оценивался ВТПЖ лиц с и без СБ. В ВТПЖ у лиц с СБ были обнаружены гистологические признаки эпикардиального поверхностного и внутримиокардиального фиброза, а также снижение экспрессии белка щелевого контакта — коннексина-43. Кроме того, проведение радиочастотной абляции эпикардиальных участков с замедленной деполяризацией ВТПЖ значительно снизила частоту развития аритмий и степень подъема сегмента *ST* ЭКГ [25]. Еще одно исследование, включавшее 13 пациентов, умерших от ВСС с ЭКГ-картиной СБ, показало, что у всех пациентов, кроме одного, были обнаружены участки фиброза миокарда правого желудочка с вовлечением эпикардиального и срединного слоев [16]. Эти исследования доказывают, что аномальная структура миокарда (увеличение коллагена, эпикардиальный и интерстициальный фиброзы, снижение экспрессии белков щелевых контактов) может иметь важное значение в патофизиологии заболевания, несмотря на отсутствие явных структурных заболеваний сердца у многих больных с СБ.

Гипотеза нервного гребня была предложена Elizarietal. Клетки нервного гребня имеют внесердечную локализацию и играют фундаментальную роль в развитии миокарда выводного тракта правого желудочка и соседних структур. Авторы предполагают, что аномальная миокардиализация обусловлена аномальной экспрессией клеток нервного гребня в ВТПЖ. Ремоделирование тканей приводит к гетерогенному трансмуральному и региональному распределению белка коннексина, особенно Cx43, что приводит к замедлению деполяризации и гетерогенной реполяризации ВТПЖ при СБ [17].

ГЕНЕТИКА СИНДРОМА БРУГАДА

Синдром Бругада — это генетически детерминированное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, с переменной пенетрантностью и экспрессивностью. Примерно у 60% пациентов с СБ заболевание является спорадическим [13]. На сегодняшний день обнаружено более 500 патогенных мутаций, приводящих к развитию СБ, которые локализованы в 43 генах (*ABCC9, AKAP9, ANK2, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, CASQ2, DSG2, DSP, FGF12, GPD1L, HCN4, HEY2, KCNAB2, KCNB2, KCND2, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ8, KCNJ16, KCNT1, LRRC10, PLN, PKP2, RANGRF, RyR2, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4A, SCN5A, SCNN1A, SEMA3A, SLMAP, TBX5, TKT, TRPM4, TTN, XIRP1* и *XIRP2*) [14]. Эти мутации приводят к нарушению строения и функционирования натриевых, калиевых и кальциевых сердечных каналов, вызывая изменения в трансмембранном ионном токе. В частности, они приводят либо к уменьшению входящего тока натрия или кальция, либо к увеличению выходящего тока калия [26].

Комплексный генетический анализ всех известных на сегодняшний момент генов позволяет поставить диагноз почти в 3% случаев. Основным геном, связанным с развитием СБ, является ген *SCN5A*. Патогенные варианты в данном гене выявляются примерно в 25–30% всех диагностированных случаях СБ [20]. Все остальные гены выявляются только в 5–10% случаев [36].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У трети пациентов СБ проявляется синкопальными состояниями, судорогами, ночным агональным дыханием, возникающими из-за желудочковых аритмий (полиморфной желудочковой тахикардии (ПЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ)). Аритмии также могут привести к ВСС, возникающей спонтанно в состоянии покоя или в ночное время [30]. Лихорадка, употребление алкоголя и некоторые лекарственные препараты могут провоцировать возникновение аритмий. Как правило, симптомы впервые проявляются в среднем возрасте (41 ± 15 лет), хотя возраст на момент постановки диагноза может варьировать от младенческого до пожилого [7]. Примерно у 67% пациентов наблюдается бессимптомное течение СБ, однако риск развития жизнеугрожающих аритмий у бессимптомных пациентов составляет 3,8% в течение 5 лет и 4,6% в течение 10 и 15 лет [32].

ЭКГ-КАРТИНА ПРИ СИНДРОМЕ БРУГАДА

Характерным ЭКГ-паттерном синдрома Бругада является подъем сегмента *ST* в правых прекардиальных отведениях (V_1–V_3). Выделяют 3 типа ЭКГ-паттерна (рис. 1): I тип (covedtype) — элевация сегмента *ST* в виде свода, амплитуда

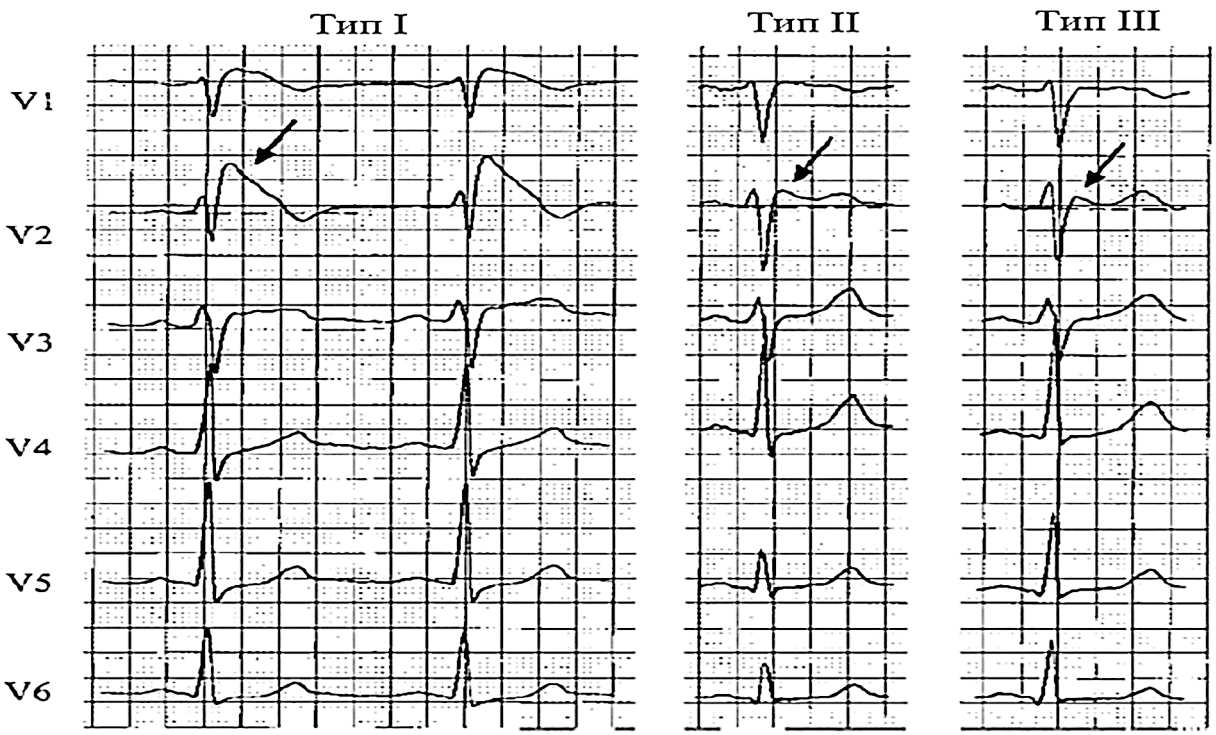


Рис 1. Изменения ЭКГ при различных типах синдрома Бругада. Стрелки указывают на элевацию сегмента *ST*

точки *J* — 2 мм и более с последующей инверсией зубца *T*; ЭКГ-паттерн II типа (saddle-backtype) имеет «седловидную» форму подъема сегмента *ST* на 2 мм и более, после которого следует положительный или двухфазный зубец Т; ЭКГ-паттерн III типа имеет такую же седловидную конфигурацию, как и ЭКГ-паттерн II типа, но с элевацией *ST* менее чем на 1 мм [5, 31].

ДИАГНОСТИКА

Согласно рекомендациям HRS/EHRA/APHRS от 2013 года, диагностическим критерием СБ является наличие спонтанного или лекарственно-индуцированного ЭКГ-паттерна I типа, зарегистрированного в одном или нескольких правых прекардиальных отведениях (V_1, V_2). СБ также может быть диагностирован у пациентов с ЭКГ-паттернами II и III типов в отведениях V_1 и V_2, если при проведении провокационной пробы с блокатором натриевых каналов наблюдалась элевация сегмента *ST* по «coved» типу (I тип) [1, 29]. В 2016 году состоялся Шанхайский форум, на котором были подтверждены критерии диагностики СБ, принятые в 2013 году, а также предложена балльная Шанхайская диагностическая шкала (табл. 1). Для постановки диагноза по Шанхайской шкале необходимо наличие хотя бы одного ЭКГ-критерия: если сумма баллов 3,5 и более — вероятный/определенный СБ; 2–3 балла — возможный СБ; менее 2 баллов — отсутствие диагноза [9]. Результаты, полученные в исследовании S. Kawada и соавт. (2018), подтверждают целесообразность использования Шанхайской балльной системы для диагностики СБ. Согласно данному исследованию, Шанхайскую шкалу можно применять с целью стратификации риска развития желудочковых аритмий (ЖА) и ВСС. Так, ни у одного пациента с баллом < 3,5 не развивались летальные аритмические события, при этом у 13,7% пациентов с вероятным/определенным СБ в течение 10 лет наблюдался эпизод ФЖ или ЖТ [21].

При однократном проведении ЭКГ-исследования в 12 отведениях только у 2–4% пациентов с СБ удается зарегистрировать спонтанный ЭКГ-паттерн I типа [8]. По этой причине для лучшей диагностики используют холтеровское мониторирование ЭКГ с более высоким расположением прекардиальных отведений (в третьем и втором межреберных промежутках). При помощи 24-часового монитора Холтера возможно зафиксировать появление ЭКГ-паттернов СБ I типа в течение суток, например, во время сна или после приема пищи [8, 37]. Исследование K. Shimeno и соавт. (2009) доказывает эффективность использования холтеровского мониторирования ЭКГ с высоким расположением

Таблица 1

Шанхайская шкала для диагностики синдрома Бругада

Критерии		Баллы
1.	Электрокардиографические критерии (в 12 отведениях/амбулаторио):	
A.	Спонтанный I тип ЭКГ-паттерна Бругада в стандартных или высоких правых грудных отведениях	3,5
B.	Индуцированный лихорадкой I тип ЭКГ-паттерна Бругада в стандартных или высоких правых грудных отведения	3
C.	II или III типы ЭКГ-паттерна Бругада, который трансформируется в I тип с помощью провоцирующих фармакопроб	2
2.	Анамнез заболевания:	
A.	Необъяснимая остановка сердца или документированная фибрилляция желудочков/полиморфная желудочковая тахикардия	3
B.	Ночное агональное дыхание	2
C.	Подозрение на аритмогенное синкопе	2
D.	Синкопе неясного механизма/неясной этиологии	1
E.	Трепетание/фибрилляция предсердий у пациентов в возрасте <30 лет без альтернативной этиологии 0,5	
3.	Семейный анамнез:	
A.	Родственники первой или второй линии с установленным диагнозом СБ	2
B.	Подозрение на ВСС (лихорадка, ночной характер, провоцирующие СБ препараты) у родственников первой и второй линии	1
C.	Необъяснимая ВСС у родственников первой или второй линии в возрасте <45 лет с отрицательной аутопсией	0.5
4.	Результаты генетического теста:	
A.	Возможная патогенная мутация гена, предрасполагающего к СБ	05

Оценка по шкале (требуется по меньшей мере 1 ЭКГ-критерий): ≥3,5 баллов: вероятный/определенный СБ; 2–3 балла: возможный СБ; <2 баллов: отсутствие диагноза. ВСС — внезапная сердечная смерть; СБ — синдром Бругада

правых прекардиальных отведений: чувствительность диагностики увеличивается от 25% при проведении однократной ЭКГ в 12 отведениях до 38% при 24-часовом мониторировании и до 55% при 24-часовом мониторировании с высоким расположением отведений [35].

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

После постановки диагноза основной задачей является стратификация риска, заключающаяся в определении вероятности развития желудочковых аритмий и ВСС. На сегодняшний день стратификация риска остается сложной задачей, для решения которой было предложено большое количество факторов риска (табл. 2), однако прогностическая значимость большинства предикторов на данный момент остается под сомнением [15].

Sieira и соавт. разработали шкалу (табл. 3) для стратификации риска, которая включает в себя шесть факторов риска развития летальных аритмий: синкопе, спонтанный ЭКГ-паттерн I типа, семейный анамнез ВСС, синдром слабости синусового узла, перенесенная ВСС в анамнезе, желудочковые тахиаритмии, индуцируемые электрофизиологическим исследованием. Каждому критерию соответствует определенное количество баллов, например, наличие ВСС в анамнезе соответствует 4 баллам, а спонтанный ЭКГ-паттерн I типа — 1 баллу. Чем больше сумма набранных баллов, тем более высокий риск развития летальных аритмий [3, 33]. На основании результатов, полученных в ходе исследований, установили, что из перечисленных шести предикторов значимым фактором риска является синкопе и ЭКГ-паттерн I типа. Так, у 17–62% пациентов с СБ и синкопальными состояниями, возникающими из-за ЖА, в течение 48–84 месяцев после постановки диагноза развиваются аритмические события, которые могут привести к ВСС. Сочетание обмороков со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа является достоверным маркером плохого прогноза: у 6–19% пациентов в течении 24–39 месяцев после постановки диагноза развиваются аритмические события [28].

ЛЕЧЕНИЕ

Тактика лечения пациентов с СБ напрямую зависит от стратификации риска ВСС (рис. 2). Первой линией терапии при СБ на

Таблица 2

Стратификация факторов риска

Факторы риска[1]	Прогностическая значимость
Клинические характеристики	
Наличие симптомов[2]	+++
Возраст (>60 лет)	++
Мужской пол	–/+
Семейный анамнез	–
ЭКГ-характеристики	
Спонтанный или лекарственно-индуцированный ЭКГ-паттерн I типа	+++
Фрагментация *QRS*-комплекса	++
ЭКГ-паттерн СБ в нижних и латеральных отведениях[3]	++
J-волна в нижних и латеральных отведениях[3]	++
Удлиненный интервал T_{peak}–T_{end}	+
Высокий зубец *R* в aVL	–/+
Широкий *QRS*-комплекс	–/+
Результаты ПЭС	
Развитие ФЖ	+/–
Генетическое тестирование	
Наличие любой мутации в гене *SCN5A*	–
Мутация с усечением в гене *SCN5A*	+
Результаты других тестов	
Увеличение ЭКГ-паттерна при физической нагрузке	+
Время проявления ЭКГ-паттерна I типа при холтеровском мониторировании	+

[1] Факторы риска развития сердечных событий: внезапной сердечной смерти, желудочковых аритмий.
[2] Симптомы: ВСС > обморок > бессимптомное течение (ВСС — наиболее серьезный предиктор).
[3] Нижние отведения: II, III, aVF; латеральные отведения: I, aVF, V_5–V_6.
Примечания.
«+++» — доказана большим количеством исследований; «++» — доказана несколькими исследованиями; «+» — доказана одним исследованием; «+/ — » спорные и противоречивые данные; « — /+» — противоречивые данные, но вероятнее отсутствие прогностической значимости; « — » — нет прогностической значимости.
СБ — синдром Бругада; ПЭС — программированная электрическая стимуляция; ФЖ — фибрилляция желудочков.

Таблица 3

Шкала стратификации риска

Фактор риска	Баллы
Спонтанный ЭКГ-паттерн I типа	1
Семейный анамнез ВСС	1
ЖА, индуцируемые электрофизиологическим исследованием	2
Синкопе	2
Синдром слабости синусового узла	3
Перенесенная ВСС	4

Примечание: ВСС — внезапная сердечная смерть; ЖА — желудочковая аритмия.

сегодняшний день является имплантация кардиовертер-дефибриллятора (КВД). Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2015 года, имплантация КВД рекомендуется всем пациентам с СБ, перенесшим ВСС и/или имеющим в анамнезе спонтанную устойчивую ЖТ (класс I); может быть имплантирован пациентам со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа и обмороками в анамнезе (класс IIa), а также может рассматриваться у пациентов с ЖТ, индуцированной программированной электрической

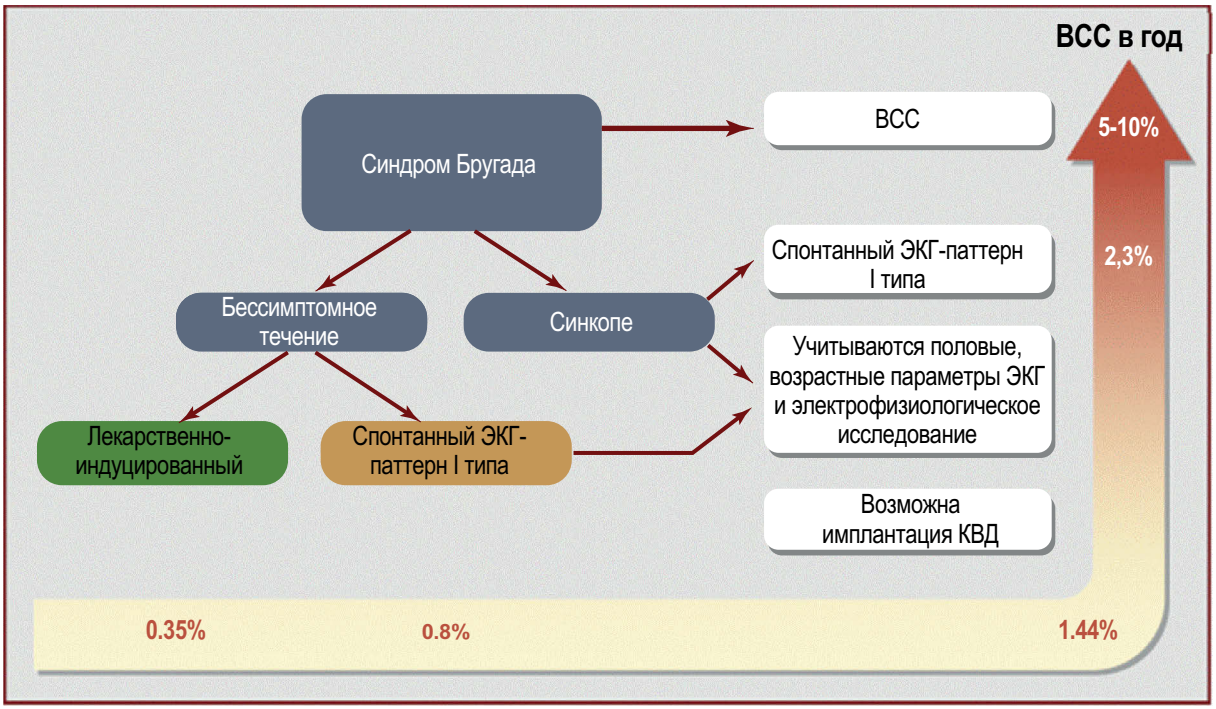


Рис. 2. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД) в зависимости от риска внезапной сердечной смерти (ВСС)

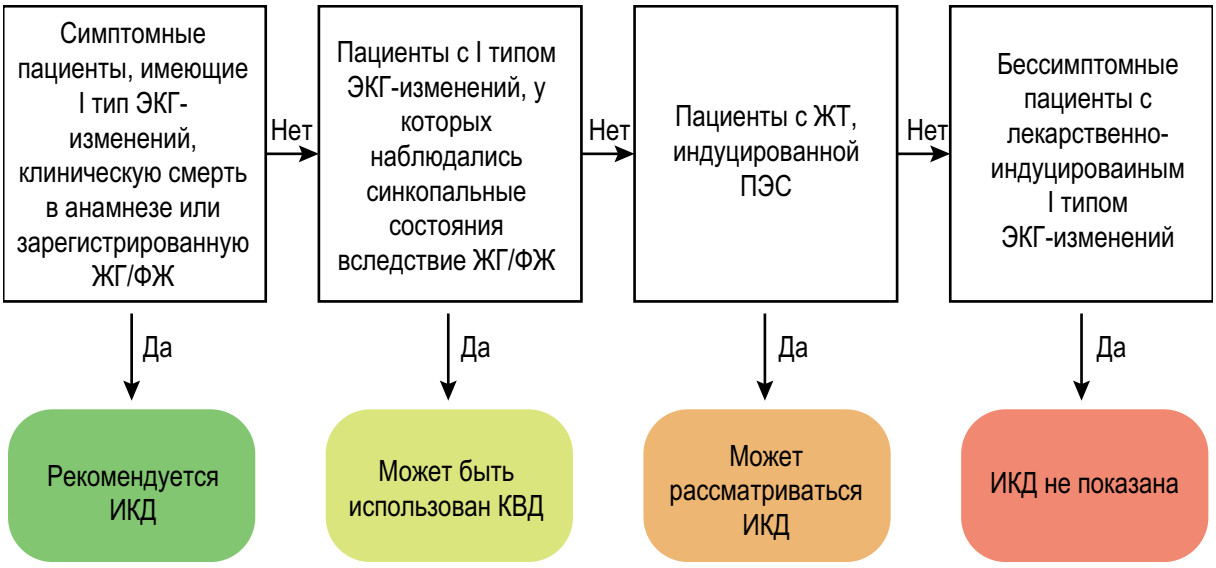


Рис 3. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД) при синдроме Бругада в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов. ЖТ — желудочковая тахикардия; ПЭС — программированная электрическая стимуляция; ФЖ — фибрилляция желудочков; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

стимуляцией (ПЭС), в двух точках с помощью одинарных или двойных экстрастимулов (класс IIb) (рис. 3) [2, 27, 31].

Медикаментозное лечение заключается во внутривенной инфузии хинидина и изопротеренола для купирования и предупреждения непрерывно рецидивирующих ЖА, приводящих к «электрическому шторму». В исследованиях было показано, что низкие дозы хинидина (300–600 мг) эффективно предотвращают спонтанный рецидив ЖА в течение длительного периода у пациентов с СБ и могут применяться как дополнительная терапия при имплантации КВД, а также в качестве основного метода лечения при наличии у пациентов противопоказаний к терапии ИКД

(класс IIa). Кроме того, рекомендуется применять хинидин у пациентов с рецидивирующими ИКД-шоками, «электрическими бурями» и у бессимптомных пациентов со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа в качестве альтернативы «электрических бурь» [29].

Катетерная абляция является еще одним методом лечения СБ. Согласно клиническим рекомендациям AHA/ACC/HRS от 2017 года, катетерная абляция применяется для лечения пациентов с «электрическими штормами» в анамнезе и/или частыми ИКД-шоками (класс I) [10].

Всем пациентам с СБ рекомендуются следующие изменения образа жизни: избегать приема лекарственных препаратов, которые могут привести к элевации сегмента *ST* ЭКГ в правых прекардиальных отведениях, избегать чрезмерного употребления алкоголя, также необходимо немедленное принятие мер для снижения температуры тела при возникновении лихорадки любого генеза [5, 24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А. и др. Опыт диагностики и десятилетние результаты лечения пациентов с синдромом Бругада. Анналы аритмологии. 2017; 14(2).
2. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Киртбая Л.Н. Синдром Бругада: клеточные механизмы и подходы к лечению. Анналы аритмологии. 2010; 7(3).
3. Давыдова З.В., Соколова О.В., Насыров Р.А. Гистологическое исследование как один из основных методов, позволяющих аргументировать выводы судебно-медицинской экспертизы. Педиатр. 2018; 9(2): 87–90. DOI: 10.17816/PED9287-90.
4. Зарубин Ф.Е. Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, показатели, особенности метода. Вестник аритмологии. 1998; 10: 25–30.
5. Сергуладзе С.Ю., Проничева И.В. Стратификация риска и критерии диагностики синдрома Бругада: современное состояние и развивающиеся идеи. Анналы аритмологии. 2020; 17(1).
6. Тимофеева Н.Н., Фурлет И.В., Моисеева К.Е., Харбедия Ш.Д. Оценка доступности и эффективности медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе. Медицина и организация здравоохранения. 2017; 2(3): 15–21.
7. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M. 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: 659–70.
8. Adler A. Brugada syndrome: diagnosis, risk stratification, and management. Curr Opin Cardiol. 2016; 31(1): 37–45.
9. Antzelevitch C., Yan G.X., Ackerman M.J. et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. Heart Rhythm. 2016; 13(10): e295–324.
10. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. 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): 190–252.
11. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. J Am CollCardiol. 1992; 20: 1391–6.
12. Brugada J., Campuzano O., Arbelo E. et al. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. J Am CollCardiol. 2018; 72(9): 1046–59.
13. Brugada R., Campuzano O., Sarquella-Brugada G. et al. Brugada syndrome. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2014; 10(1): 25–8.
14. Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Fernandez-Falgueras A. et al. Genetic interpretation and clinical translation of minor genes related to Brugada syndrome. Hum Mutat. 2019; 40(6): 749–64.
15. Coppola G., Corrado E., Curnis A. et al. Update on Brugada Syndrome 2019. CurrProblCardiol. 2021; 46(3): 100454.
16. Corrado D., Zorzi A., Cerrone M. et al. Relationship between arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and brugada syndrome: new insights from molecular biology and clinical implications. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016; 9(4).
17. Elizari M.V., Levi R., Acunzo R.S. et al. Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: a different hypothesis for the etiopathogenesis of Brugada syndrome. Heart Rhythm. 2007; 4(3): 359–65.
18. Gourraud J.B., Barc J., Thollet A. et al. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. Arch Cardiovasc Dis. 2017; 110(3): 188–195.
19. Juang J.M., Huang S.K. Brugada syndrome — an under-recognized electrical disease in patients with sudden cardiac death. Cardiology. 2004; 101(4): 157–69.
20. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M. 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.
21. Kawada S., Morita H., Antzelevitch C. et al. Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syn-

drome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. JACC Clin Electrophysiol. 2018; 4(6): 724–30.
22. Mazzanti A., Priori S.G. Brugada Syndrome: The Endless Conundrum. J Am Coll Cardiol. 2016; 68(6): 624–5.
23. Milman A., Gourraud J-B., Andorin A. et al. Gender differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: data from a survey on arrhythmic events in 678 patients. Heart Rhythm. 2018; 15(10): 1457–65.
24. Naseef A., Behr E.R., Batchvarov V.N. Electrocardiographic methods for diagnosis and risk stratification in the Brugada syndrome. J Saudi Heart Assoc. 2015; 27(2): 96–108.
25. Nademanee K., Raju H., de Noronha S.V. et al. Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the brugada syndrome. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(18): 1976–86.
26. Polovina M.M., Vukicevic M., Banko B. et al. Brugada syndrome: a general cardiologist's perspective. Eur J Intern Med. 2017; 44: 19–27.
27. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. ESC Scientific Document Group. 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): 2793–2867.
28. Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C. et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (Programmed ELectrical stimulation preDictivevaluE) registry. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 37–45.
29. Priori Silvia G. et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. Heart rhythm. 2013; 10(12): 1932–63.
30. Probst V., Veltmann C., Eckardt L. et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: resultsfrom the FINGER Brugada Syndrome Registry. Circulation. 2010; 121: 635–43.
31. Sieira J., Brugada P. The definition of the Brugada syndrome. Eur Heart J. 2017; 38(40): 3029–34.
32. Sieira J., Brugada P. Brugada Syndrome: Defining the Risk in Asymptomatic Patients. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2016; 5(3): 164–9. DOI: 10.15420/aer.2016:22:3.
33. Sieira J., Conte G., Ciconte G. et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. Eur Heart J. 2017; 38(22): 1756–63.
34. Sieira J., Dendramis G., Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. Nat Rev Cardiol. 2016; 13(12): 744–56.
35. Shimeno K., Takagi M., Maeda K. et al. Usefulness of multichannel Holter ECG recording in the third intercostal space for detecting type 1 Brugada ECG: comparison with repeated 12-lead ECGs. J Cardiovasc Electrophysiol. 2009; 20(9): 1026–31.
36. Starita L.M., Ahituv N., Dunham M.J. et al. Variant Interpretation: Functional Assays to the Rescue. Am J Hum Genet. 2017; 101(3): 315–25.
37. Vohra J., Rajagopalan S. Update on the diagnosis and management of brugada syndrome. Heart Lung Circ. 2015; 24(12): 1141–8.
38. Vutthikraivit W., Rattanawong P., Putthapiban P. et al. Worldwide Prevalence of Brugada Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Acta Cardiol Sin. 2018; 34(3): 267–77.

REFERENCES

1. Bokeriya L.A. i dr. Opyt diagnostiki i desyatiletniye rezul'taty lecheniya patsiyentov s sindromom Brugada. [Diagnostic experience and ten-year results of treatment of patients with Brugada syndrome]. Annaly aritmologii. 2017; 14(2). (in Russian)
2. Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Kirtbaya L.N. Sindrom Brugada: kletochnyye mekhanizmy i podkhody k lecheniyu. [Brugada syndrome: cellular mechanisms and approaches to treatment]. Annaly aritmologii. 2010; 7(3). (in Russian)
3. Davydova Z.V., Sokolova O.V., Nasyrov R.A. Gistologicheskoye issledovaniye kak odin iz osnovnykh metodov, pozvolyayushchikh argumentirovat' vyvody sudebno-meditsinskoy ekspertizy. [Histological examination as one of the main methods to support the conclusions of the forensic medical examination]. Pediatr. 2018; 9(2): 87–90. DOI: 10.17816/PED9287-90. (in Russian)
4. Zarubin F.Ye. Variabel'nost' serdechnogo ritma: standarty izmereniya, pokazateli, osobennosti metoda. [Heart rate variability: measurement standards, indicators, method features]. Vestnik aritmologii. 1998; 10: 25–30. (in Russian)
5. Serguladze S.Yu., Pronicheva I.V. Stratifikatsiya riska i kriterii diagnostiki sindroma Brugada: sovremennoye sostoyaniye i razvivayushchiyesya idei. [Risk stratification and diagnostic criteria for Brugada syndrome: current state and developing ideas]. Annaly aritmologii. 2020; 17(1). (in Russian)
6. Timofeyeva N.N., Furlet I.V., Moiseyeva K.E., Kharbediya Sh.D. Otsenka dostupnosti i effektivnosti meditsinskoy pomoshchi bol'nym s ostrym koronarnym sindromom na dogospital'nom etape. [Assessment of the availability and effectiveness of medical care for patients with acute coronary syndrome at the

prehospital stage]. Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya. 2017; 2(3): 15–21. (in Russian)
7. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M. 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: 659–70.
8. Adler A. Brugada syndrome: diagnosis, risk stratification, and management. Curr Opin Cardiol. 2016; 31(1): 37–45.
9. Antzelevitch C., Yan G.X., Ackerman M.J. et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. Heart Rhythm. 2016; 13(10): e295–324.
10. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. 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): 190–252.
11. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. J Am CollCardiol. 1992; 20: 1391–6.
12. Brugada J., Campuzano O., Arbelo E. et al. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. J Am CollCardiol. 2018; 72(9): 1046–59.
13. Brugada R., Campuzano O., Sarquella-Brugada G. et al. Brugada syndrome. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2014; 10(1): 25–8.
14. Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Fernandez-Falgueras A. et al. Genetic interpretation and clinical translation of minor genes related to Brugada syndrome. Hum Mutat. 2019; 40(6): 749–64.
15. Coppola G., Corrado E., Curnis A. et al. Update on Brugada Syndrome 2019. CurrProblCardiol. 2021; 46(3): 100454.
16. Corrado D., Zorzi A., Cerrone M. et al. Relationship between arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and brugada syndrome: new insights from molecular biology and clinical implications. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016; 9(4).
17. Elizari M.V., Levi R., Acunzo R.S. et al. Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: a different hypothesis for the etiopathogenesis of brugada syndrome. Heart Rhythm. 2007; 4(3): 359–65.
18. Gourraud J.B., Barc J., Thollet A. et al. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. Arch Cardiovasc Dis. 2017; 110(3): 188–195.
19. Juang J.M., Huang S.K. Brugada syndrome — an under-recognized electrical disease in patients with sudden cardiac death. Cardiology. 2004; 101(4): 157–69.
20. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M. 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.
21. Kawada S., Morita H., Antzelevitch C. et al. Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. JACC Clin Electrophysiol. 2018; 4(6): 724–30.
22. Mazzanti A., Priori S.G. Brugada Syndrome: The Endless Conundrum. J Am Coll Cardiol. 2016; 68(6): 624–5.
23. Milman A., Gourraud J-B., Andorin A. et al. Gender differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: data from a survey on arrhythmic events in 678 patients. Heart Rhythm. 2018; 15(10): 1457–65.
24. Naseef A., Behr E.R., Batchvarov V.N. Electrocardiographic methods for diagnosis and risk stratification in the Brugada syndrome. J Saudi Heart Assoc. 2015; 27(2): 96–108.
25. Nademanee K., Raju H., de Noronha S.V. et al. Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the brugada syndrome. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(18): 1976–86.
26. Polovina M.M., Vukicevic M., Banko B. et al. Brugada syndrome: a general cardiologist's perspective. Eur J Intern Med. 2017; 44: 19–27.
27. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. ESC Scientific Document Group. 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): 2793–2867.
28. Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C. et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (Programmed ELectrical stimulation preDictivevaluE) registry. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 37–45.
29. Priori Silvia G. et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. Heart rhythm. 2013; 10(12): 1932–63.
30. Probst V., Veltmann C., Eckardt L. et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syn-

drome: resultsfrom the FINGER Brugada Syndrome Registry. Circulation. 2010; 121: 635–43.
31. Sieira J., Brugada P. The definition of the Brugada syndrome. Eur Heart J. 2017; 38(40): 3029–34.
32. Sieira J., Brugada P. Brugada Syndrome: Defining the Risk in Asymptomatic Patients. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2016; 5(3): 164–9. DOI: 10.15420/aer.2016:22:3.
33. Sieira J., Conte G., Ciconte G. et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. Eur Heart J. 2017; 38(22): 1756–63.
34. Sieira J., Dendramis G., Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. Nat Rev Cardiol. 2016; 13(12): 744–56.
35. Shimeno K., Takagi M., Maeda K. et al. Usefulness of multichannel Holter ECG recording in the third intercostal space for detecting type 1 Brugada ECG: comparison with repeated 12-lead ECGs. J Cardiovasc Electrophysiol. 2009; 20(9): 1026–31.
36. Starita L.M., Ahituv N., Dunham M.J. et al. Variant Interpretation: Functional Assays to the Rescue. Am J Hum Genet. 2017; 101(3): 315–25.
37. Vohra J., Rajagopalan S. Update on the diagnosis and management of brugada syndrome. Heart Lung Circ. 2015; 24(12): 1141–8.
38. Vutthikraivit W., Rattanawong P., Putthapiban P. et al. Worldwide Prevalence of Brugada Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Acta Cardiol Sin. 2018; 34(3): 267–77.