

# Теоретична медицина

УДК 616.12-008.313

*С.В.Білецький, Т.В.Казанцева*

## СИНДРОМ БРУГАДА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Кафедра сімейної медицини (зав. – проф. С.В.Білецький)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** У статті наведені сучасні дані літератури про патогенез, клінічну картину та діагностичні критерії синдрому Бругада. Наводиться приклад власного спостереження синдрому.

**Ключові слова:** синдром Бругада, раптова смерть, діагностика.

Найбільш загрозливий прояв ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда – раптова смерть (РСС), частим чинником якої є шлуночкові тахікардії. За останні роки все більшою стає проблема раптової смерті за відсутності явних захворювань міокарда або коронарних захворювань, особливо в молодому віці.

У сучасній клінічній медицині виділено низку захворювань та синдромів, щільно асоційованих із ризиком РСС у молодому віці. До них належать синдром раптової смерті малюків (sudden infant death syndrome), синдром подовженого інтервалу Q-T, синдром раптової незрозумілої смерті (sudden unexplained death syndrome), аритмогенна дисплазія правого шлуночка, ідіопатична фібриляція шлуночків (ФШ) та ін. Перераховані захворювання вкрай рідко виявляються в звичайній лікарській практиці. Хворі помирають, як правило, не в спеціалізованих стаціонарах, а вдома або на вулиці.

Одне з найбільш «загадкових» захворювань у цьому ряду – синдром Бругада (СБ). Офіційною датою відкриття СБ є 1992 рік, коли брати Хосе, Педро і Рамон Бругада на всевітній конференції кардіологів повідомили про нове електрофізіологічне захворювання, яке характеризується блокадою правої ніжки пучка Гіса, стійкою елевацією сегмента ST у правих грудних відведеннях і РСС [9].

Авторами наведені дані 8 пацієнтів (6 чоловіків і 2 жінок) з повторними епізодами минучої РСС, основною причиною якої була поліморфна шлуночкова тахікардія (ШТ) з великою частотою шлуночкових скорочень, провокована шлуночковою екстрасистолією.

Проведене обстеження показало відсутність ішемічної хвороби серця за даними коронарентрикулографії (КВГ) і проб із навантаженням, електrolітних порушень і структурних змін серця.

При електрокардіографії (ЕКГ) виявлялася блокада правої ніжки пучка Гіса, елевація сегмента S-T у відведеннях V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>, нормальний інтервал Q-T. При шлуночкової біопсії (у чотирьох пацієнтів) авторами не виявлено гістологічних змін.

З часом з'явилася більша кількість публікацій з описанням, як правило, 1-2 випадків синдрому Бругада. При цьому автори в одних випадках констатували лише наявність ЕКГ-еквівалента синд-

рому – стабільного або перехідного [18], в інших – відмічали наявність до 17 епізодів поліморфної ШТ або фібриляції шлуночків [14].

Переважає більшість авторів відзначала відсутність будь-якої патології за даними КВГ, ендоміокардіальної біопсії, ядерно-магнітної томографії та інших методів дослідження [3, 17].

Переважає вік клінічної маніфестації СБ – 30-40 років, але вікова варіація пацієнтів з даною патологією коливається від 2 днів до 85 років. Уперше СБ описаний у трирічній дівчинки, яка мала часті епізоди втрати свідомості і, як наслідок, – раптово загинула, незважаючи на активну антиаритмічну терапію і імплантацію кардіостимулятора.

Клінічна картина захворювання характеризується частим виникненням синкопе на фоні нападів ШТ і раптовою смертю, переважно уві сні, а також відсутністю ознак органічного ушкодження міокарда при автопсії. СБ називають синдромом неочікуваної смерті уві сні (sudden unexpected nocturnal death syndrome – SUNDS), який характерний для мешканців південно-східної Азії [7].

Крім типової клінічної картини, при СБ розрізняють специфічний ЕКГ-патерн, який включає блокаду правої ніжки пучка Гіса, специфічний підйом сегмента S-T у відведеннях V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>, періодичне подовження інтервалу P-R, напади поліморфної ШТ під час синкопе.

Розрізняють наступні клінічно-електрокардіографічні форми синдрому Бругада:

- Повна форма (типова ЕКГ-картина із синкопе, пресинкопе, випадками клінічної або раптової смерті внаслідок поліморфної ШТ).
- Клінічні варіанти:
  - типова ЕКГ-картина в асимптоматичних хворих без сімейного анамнезу раптової смерті або СБ;
  - типова ЕКГ-картина в асимптоматичних хворих, членів сімей, хворих з повною формою синдрому;
  - типова ЕКГ-картина після проведення фармакологічних тестів у асимптоматичних обстежених, членів сімей із повною формою синдрому;
  - типова ЕКГ-картина після проведення фармакологічних тестів у хворих із повторними синкопе або ідіопатичною фібриляцією передсердь.

- ЕКГ варіанти:

- типова ЕКГ-картина з діагностованою блокадою правої ніжки пучка Гіса, елевацією сегмента S-T і подовженням інтервалу P-R;

- типова ЕКГ-картина з елевацією сегмента S-T, але без подовження інтервалу P-R і блокадою правої ніжки пучка Гіса;

- неповна блокада правої ніжки пучка Гіса з помірною елевацією сегмента S-T;

- ізольоване подовження інтервалу P-R.

Згідно з консенсусом експертів для вірогідного синдрому Бругада характерний підйом сегмента S-T типу «склепіння» величиною 2 мм і більше, який реєструється більше, ніж в одному відведенні з V<sub>1-3</sub>, з наступним негативним зубцем T, незалежно від вживання препаратів, які блокують натрієві канали, а також наявності однієї із перерахованих ознак: документована ФШ, поліморфна ШТ, сімейний анамнез раптової смерті у віці молодше 45 років, підйом сегмента S-T типу «склепіння» у повнокровних родичів, індукція ШТ за допомогою програмованої стимуляції, втрата свідомості або епізоди агонального дихання вночі [6].

Синдром Бругада є генетичним захворюванням. Чинниками СБ вважають первинне «електричне» захворювання, пов'язане зі зміненою електрофізіологічною активністю в епікарді правого шлуночка, зумовлену мутацією гена SCN5A в 3-й хромосомі, який контролює нормальний розвиток натрієвих каналів кардіоміоцитів [18].

Мутація цього гена породжує дефект іонних каналів натрію. З мутацією пов'язують також деякі варіанти подовженого інтервалу Q-T [13].

Саме електрична гетерогенність епікарда (але не ендокарда) правого шлуночка призводить до виникнення щільно зчеплених шлуночкових скорочень за механізмом re-entry, які провокують ШТ і ФШ.

Вираженість клінічних проявів при СБ залежить від кількості пошкоджених натрієвих каналів. Молекулярно-генетична діагностика виявляє мутації в гені SCN5A приблизно у 20-25% пацієнтів із синдромом Бругада.

У 2002 році знайдено другий локус СБ на 3-й хромосомі. Ген, що відповідає за розвиток синдрому досить не виявлений. Більше того, може існувати гетерогенність локусу, але взаємозв'язок досліджень ускладнюється внаслідок наступних чинників [7]:

- 1) синдром Бругада є чинником РСС в осіб молодого віку, які не завжди можуть залишити спадкоємців; обмежений розмір сім'ї і відповідно – обмежена можливість для компонування дослідження;

- 2) застосування інструментальної клінічної діагностики обмежене внаслідок не завжди можливої ідентифікації захворювання;

- 3) наслідком мутації в гені SCN5A є підйом сегмента S-T у грудних відведеннях і порушення провідності, які досить поширені в загальній популяції.

Синдром Бругада успадковується за автосомно-домінантним типом [10, 12].

Більшість пацієнтів із діагностованим СБ мають уражених батьків. Кожна дитина від батьків із синдромом Бругада має 50% ризик успадкування цієї мутації.

Оскільки синдром Бругада відкритий досить недавно, важко встановити його поширеність і оцінити популяційну частоту.

У регіонах Південно-Східної Азії СБ переважає в чоловіків (співвідношення із жінками 8:1), і є головним чинником РСС (>20 %) у віці молодше 40 років [4].

Перспективне дослідження дорослої японської популяції (22027 осіб) виявило 12 осіб (поширеність 0,05 %) з ЕКГ ознаками, характерними для синдрому Бругада [5]. Чергове дослідження дорослого населення в Ава (Японія) показало поширеність СБ у 0,6 % осіб (66 осіб на 10420) [11].

Однак наступне дослідження в групі дітей із Японії виявило поширеність ЕКГ-ознак, які поєднуються із СБ, тільки у 0,0006 % (1 людина на 163110). Тому, за відсутності симптомів і/або молекулярно-генетичного підтвердження мутації в гені SCN5a, ці дослідження дають оцінку поширеності в обстеженій популяції ЕКГ-картини, характерної для синдрому Бругада, а не самого синдрому Бругада.

Ці дані свідчать про те, що СБ трапляється переважно впродовж періоду дорослого життя (35-40 років) [7].

На відміну від азіатської популяції, в Європі і США поширеність СБ суттєво нижча [2, 15, 16].

За даними [2], у деяких пацієнтів прояви синдрому не є «застиглими», і лікарю необхідно пам'ятати про можливість трансформації його проявів, навіть до повної нормалізації ЕКГ. Типовий ЕКГ-патерн частіше реєструється в осіб перед розвитком ФШ, що вказує на необхідність динамічного спостереження за хворими з підозрою на СБ. При пробі з дозованим фізичним навантаженням і фармакологічній пробі з симпатоміметиками ЕКГ-прояви СБ зменшуються, у той час як при пробі з повільним внутрішньовенним введенням антиаритмічних препаратів, які блокують вхід натрію (гілуритмал, новокаїнамід, флекаїнамід), застосування блокаторів натрієвих каналів для ідентифікації захворювання збільшує пенетрантність при синдромі Бругада до 80 % [19].

При діагностиці СБ необхідно пам'ятати, що підйом сегмента S-T у правих грудних відведеннях може спостерігатися при наступних захворюваннях [7]:

- блокаді правої або лівої ніжки пучка Гуса, гіпертрофії лівого шлуночка;
- гострій ішемії міокарда (однак немає характерної стадійності процесу, яка відображена на ЕКГ);
- гострому міокардиті;
- правошлуночкової ішемії або інфаркті;
- розшаровуючій аневризмі аорти;
- гострій тромбоемболії легеневої артерії;

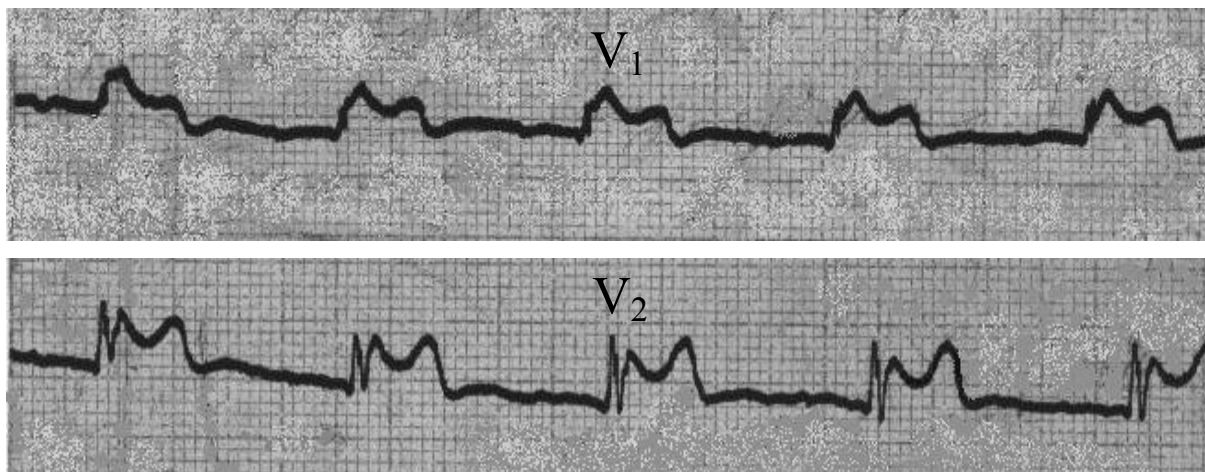


Рис. ЕКГ хворого М

- різноманітних захворюваннях центральної і вегетативної нервової систем;
- при передозуванні гетероциклічних антидепресантів;
- при м'язовій дистрофії Дюшена;
- при атаксії Фрідрейха;
- при дефіциті тіаміну (вітаміну В<sub>1</sub>);
- при гіперкальціємії;
- при гіперкаліємії;
- кокаїновій інтоксикації;
- при стисненні пухлиною середостіння правошлуночкового провідного тракту;
- правошлуночкової дисплазії з аритмією/кардіопатією;
- синдромі ранньої реполяризації шлуночків;
- у чоловіків літнього віку, як варіант норми.

На сучасному етапі ефективного фармакологічного лікування синдрому Бругада немає.

В одній із своїх робіт автори СБ підсумували відомості про 63 пацієнтів, які спостерігались у 33 центрах всього світу [8]. У 41 із них в анамнезі виявлявся хоча б один епізод РСС. Серед 22 пацієнтів, у яких діагностували виключно ЕКГ-ознаки СБ, за період спостереження (34 міс.) у 6 осіб зареєстрована ШТ або ФШ. Проведений метааналіз показав, що імплантація кардіовертера-дефібрилятора надійно запобігала розвитку РСС.

Застосування аміодарону, бета-блокаторів і їх поєднання не знижували достовірно летальність (26 %) порівняно з групою хворих, які не отримували лікування (31 %).

Один із чинників виключної діагностики СБ – відсутність комплексного підходу до проблеми РСС [1] та чіткого алгоритму роботи з такими пацієнтами.

У всіх хворих із синкопальними станами нез'ясованої етіології, нічними пароксизмами ядухи, випадками раптової смерті в сім'ї (особливо в молодому віці і в нічний проміжок часу), типовим ЕКГ-патерном необхідно виключити синдром Бругада.

Для цього таким пацієнтам слід проводити фармакологічні проби, динамічне ЕКГ-дослідження як самого хворого, так і його родичів, холтеровське монітування. Одним із достовірніших методів діагностики СБ є молекулярно-генетичне дослідження.

Представляємо власне спостереження клінічного варіанта асимптоматичного перебігу синдрому Бругада у хворого з типовою ЕКГ-картиною, без сімейної події РСС. Хворий М., 54 роки, звернувся в 3-ю поліклініку м.Чернівці з приводу дискомфорту в ділянці серця.

Раніше нічим не хворів, ЕКГ не реєстрували. На ЕКГ (рис.) виявлена блокада правої ніжки пучка Гіса. У відведенні V<sub>1</sub> інтервал S-T піднятий сідлоподібної форми, у відведенні V<sub>2</sub> елевація S-T, схожа на «плавці акули».

Після виключення інфаркту міокарда встановлений сумнівний діагноз стенокардії. Велоергометричні і ехокардіографічні дослідження не виявили патології серця. Елевація S-T залишалася без змін упродовж всього періоду спостереження (1 міс). Хворому рекомендовано обстеження у відділенні порушень ритму Національного наукового центру «Інститут кардіології імені акад. М.Д.Стражеско».

#### Література

1. Клинико-электрокардиографические особенности синдрома Бругада (клиническое наблюдение семейного случая и обзор литературы) / Л.М.Макаров, П.Бругада, С.Н.Чупрова [та ін.] // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 11. – С. 94-100.
2. Частота выявления признаков синдрома Бругада в ходе регистрации ЭКГ / Д.В.Дупляков, В.Л.Глухова, С.В.Максимова [та ін.] // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 1. – С. 55-59.
3. Altemose G.T. Idiopathic ventricular tachycardia / G.T.Altemose, A.E.Buxton // Annu. Rev. Med. – 1999. – Vol. 50. – P. 159-177.
4. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men / K.Nademanee, G.Veerakul, S.Nimmannit [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 2595-2600.

5. A survey in the incidence of right bundle branch block with ST segment elevation among normal population / Y.Tohyou, K.Nakazawa, A.Ozawa [et al.] // Jpn. J. Electrocardiol. – 1995. – Vol. 15. – P. 223-226.
6. Brugada syndrome. Report of the second consensus conference / C.Antzelevitch, P.Brugada, M.Borggrefe [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 659-670.
7. Brugada syndrome [електронний ресурс] / R.Brugada, P.Brugada, J.Brugada, K.Hong. – режим доступу: [http://genetics.rusmedserv.com/refer/article\\_85.html](http://genetics.rusmedserv.com/refer/article_85.html)
8. Brugada J. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease / J.Brugada, R.Brugada, P.Brugada // Circulation. – 1998. – Vol. 97, № 5. – P. 457-460.
9. Brugada P. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report / P.Brugada, J.Brugada // JACC. – 1992. – Vol. 20, № 6. – P. 1391-1396.
10. Brugada R. Genetic bases of arrhythmias / R.Brugada // Rev. Esp. Cardiol. – 1998. – Vol. 51, № 4. – P. 274-285.
11. Five-year mortality and clinical characteristics of adult subjects with right bundle branch block and ST elevation / T.Namiki, T.Ogura, Y.Kuwabara [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 93. – P. 334.
12. Goethals P. Drug-induced Brugada syndrome / P.Goethals, P.Debruyne, M.Saffarian // Acta cardiol. – 1998. – Vol. 53, № 3. – P. 157-160.
13. Janse M.J. Molecular mechanisms of arrhythmias / M.J.Janse, A.A.Wilde // Rev. Port. Cardiol. – 1998. – Vol. 17, № 2. – P. 41-46.
14. Nakamura M. Incessant ventricular fibrillation attacks in a patient with Brugada syndrome / M.Nakamura, M.Isobe, H.Imamura // Int. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 64, № 2. – P. 205-206.
15. Prevalence of the Brugada sign in idiopathic ventricular fibrillation and healthy controls / S.Viskin, R.Fish, M.Eldar [et al.] // Heart. – 2000. – Vol. 84. – P. 31-36.
16. Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population / J.S.Hermida, J.L.Lemoine, F.B.Aoun [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 86. – P. 91-94.
17. Right bundle branch block, intermittent ST segment elevation and inducible ventricular tachycardia in an asymptomatic patient: an unusual presentation of the Brugada syndrome? / E.Bertaglia, M.Michieletto, L.Spedicato, P.Pascotto // G. Ital. Cardiol. – 1998. – Vol. 28, № 8. – P. 893-898.
18. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects / I.Gussak, C.Antzelevitch, P.Bjerregaard [et al.] // JACC. – 1999. – Vol. 33, № 1. – P. 5-15.
19. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations / K.Hong, J.Brugada, A.Oliva [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 3023-3027.

### СИНДРОМ БРУГАДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*С.В.Билецкий, Т.В.Казанцева*

**Резюме.** В статье представлены современные литературные данные о патогенезе, клинической картине и диагностические критерии синдрома Бругада. Приводится пример личного наблюдения синдрома.

**Ключевые слова:** синдром Бругада, внезапная смерть, диагностика.

### BRUGADA SYNDROME (BIBLIOGRAPHICAL REVIEW)

*S.V.Bilets'kyi, T.V.Kazantseva*

**Abstract.** The paper presents modern bibliographical findings, pertaining to the pathogenesis, disease pattern and diagnostic criteria of the Brugada syndrome. An example of the author's own observation of the syndrome is presented.

**Key words:** Brugada's syndrome, sudden death, diagnostics.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.К.Ташук

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol.13, №1.–P.110-113

Надійшла до редакції 21.10.2008 року