

# Синдром Бругада: от синкопе до имплантации кардиовертера-дефибриллятора

Чапурных А.В.<sup>1, 2</sup>, Заклязьминская Е.В.<sup>3, 4</sup>

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**  
Заклязьминская Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией медицинской генетики, ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»; профессор кафедры медицинской генетики Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва, Российская Федерация)  
E-mail: helenezak@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-6244-9546>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», 115478, г. Москва, Российская Федерация

## Резюме

Синдром Бругада (СБ) – генетически обусловленный синдром, встречающийся у людей со структурно здоровым сердцем, проявляющийся элевацией сегмента ST >2 мВ в отведениях V<sub>1</sub>–V<sub>3</sub>, синкопе и высоким риском внезапной сердечной смерти. Этот синдром сопровождается широким спектром нарушений ритма, включающим в себя суправентрикулярные тахикардии, нарушения атриовентрикулярной проводимости, желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков. Наиболее изученной причиной этого заболевания являются мутации в гене *SCN5A*, которые составляют 15–30% причин заболевания. В настоящей статье мы описываем случай СБ у генотип-положительного пациента с аритмическим анамнезом тахикардии, не связанными с ним рецидивирующими синкопе, транзиторной электрокардиографической картиной I типа СБ и ответом на программируемую электростимуляцию. В работе также обсуждается роль эндокардиального электрофизиологического исследования и ДНК-диагностики в оценке непосредственного и отдаленного риска желудочковых событий у пациентов с СБ.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Чапурных А.В., Заклязьминская Е.В. Синдром Бругада: от синкопе до имплантации кардиовертера-дефибриллятора // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2024. Т. 12, № 2. С. 114–128. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2024-12-2-114-128>

**Статья поступила в редакцию** 10.04.2024. **Принята в печать** 14.05.2024.

## Brugada Syndrome: from syncope towards cardioverter-defibrillator implantation

Chapurnykh A.V.<sup>1, 2</sup>, Zaklyazminskaya E.V.<sup>3, 4</sup>

**CORRESPONDENCE**  
Elena V. Zaklyazminskaya – MD, Head of the Medical Genetics Laboratory, B.V. Petrovsky Russian Research Centre of Surgery; Professor of the Medical Genetics Department, Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov (Moscow, Russian Federation)  
E-mail: helenezak@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-6244-9546>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Central Clinical Hospital with a Polyclinic for the Administration of the President of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Petrovsky National Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov, 115478, Moscow, Russian Federation

**Abstract**

Brugada syndrome (BrS) is a genetically determined syndrome that occurs in individuals with a structurally normal heart, manifested by ST-segment elevation  $>2$  mV in  $V_1$ – $V_3$  leads, syncope, and a high risk of sudden cardiac death. This syndrome is accompanied by a wide range of arrhythmias, including supraventricular tachycardias, atrio-ventricular conduction block, ventricular tachycardia, and ventricular fibrillation. Mutations in the *SCN5A* gene are the most known cause of this disease, and account for 15–30% of BrS cases. Here we present a genotype-positive BrS patient with a transient spontaneous Brugada pattern, type I, on resting ECG, a history of VT, unexplained recurrent syncopes, and a positive programmed electrical stimulation (PES) test. The paper also discusses the role of endocardial electrophysiological testing (EPS) and DNA diagnostics results in assessing the immediate and long-term risk of ventricular events in BrS patients.

**Keywords:**

Brugada syndrome; SCD risk stratification; endocardial electrophysiological study; *SCN5A*; ICD

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Chapurnykh A.V., Zaklyazminskaya E.V. Brugada Syndrome: from syncope towards cardioverter-defibrillator implantation. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2024; 12 (2): 114–28. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2024-12-2-114-128> (in Russian)

**Received** 10.04.2024. **Accepted** 14.05.2024.

Синдром Бругада (СБ) – это генетически обусловленный синдром, который встречается у людей со структурно здоровым сердцем [1]; клинически он проявляется синкопе и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [2]. Кроме классической элевации сегмента *ST*  $>2$  мВ в отведениях  $V_1$ – $V_3$ , СБ сопровождается широким спектром нарушений ритма, включающим суправентрикулярные тахикардии, нарушения атриовентрикулярной (АВ) проводимости, желудочковую тахикардию (ЖТ) и фибрилляцию желудочков (ФЖ).

Были описаны ассоциации СБ с мутациями более чем в 20 генах сердечных ионных каналов и их модуляторов, но только ген *SCN5A* имеет наибольшую доказательную базу в отношении развития этого заболевания [3]. Несмотря на то что мутации в этом гене охватывают 15–30% случаев СБ [4], поиск мутаций именно в гене *SCN5A* входит с I классом показаний в последние кардиологические и генетические рекомендации [3–5].

В настоящее время единственным доказанным способом снижения риска ВСС у пациентов с СБ является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [5].

ИКД должна быть выполнена у пациентов, реанимированных после перенесенной ФЖ (класс I), а также должна быть рассмотрена у пациентов с СБ типа I и перенесенным аритмогенным синкопе [5, 6]. Однако возникают противоречия при индивидуальном подходе к пациентам с Бругада-подобными электрокардиограммами (ЭКГ), у которых ФЖ никогда ранее не диагностировалась [2, 5, 7–9], а синкопе могло быть вызвано другими нарушениями ритма сердца, особенно у пациен-

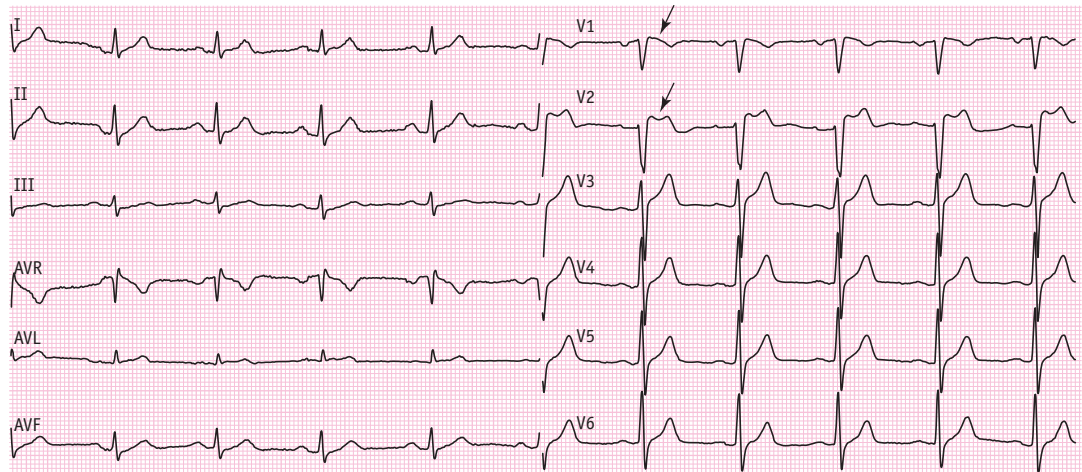
тов с клинической картиной неverified тахикардии. В этом случае ведение пациентов может быть более консервативным, поскольку ряд исследований указывает на низкий риск кардиальных событий среди асимптомных пациентов с СБ (~0,5% риска аритмических событий в год) [3, 5].

Неиндуцируемость жизнеугрожающих аритмий программной эндокардиальной кардиостимуляцией (ПЭКС) в этой группе пациентов может быть предиктором низкого риска неблагоприятных исходов при долговременном наблюдении [7]. Однако применение блокаторов  $Na^+$ -каналов во время проведения теста усиливает проявления субстрата СБ и увеличивает вероятность индукции жизнеугрожающих аритмий [7]. Несмотря на многочисленные исследования в этой области, на сегодняшний день только спонтанная элевация сегмента *ST* в отведениях  $V_1$ – $V_3$  и анамнез синкопе могут идентифицировать пациентов высокого риска остановки сердца. Настоящий клинический случай представляет всесторонний подход к обследованию и динамическому наблюдению пациента с интермиттирующей ЭКГ Бругада I типа и немотивированными синкопе, а также членов его семьи.

**Клиническое наблюдение****Объективный статус при поступлении**

В отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции поступил больной В., 41 год, с жалобами на рецидивирующие внезапные кратковременные

**Рис. 1.** Электрокардиограмма больного В., 41 год. Ритм синусовый, ЧСС – 62 в минуту, электрическая ось не отклонена, АВ-блокада I степени (PQ = 212 мс). Элевация сегмента ST в отведениях V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> (Бругада-подобные изменения)



**Fig. 1.** ECG of patient V., 41 y.o. Sinus rhythm, HR 62 bpm, normal electric axis, AVB I (PQ 212 ms). ST-segment elevation in the V<sub>1</sub>-V<sub>2</sub> leads (Brugada pattern)

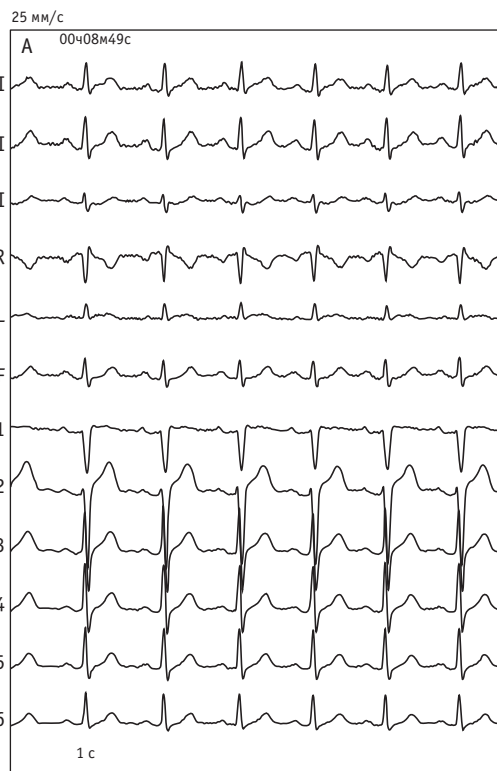
потери сознания без видимых причин, с жесткими падениями. Продолжительность синкопе – предположительно до 1 мин. Приступы сердцебиений возникали вне связи с нагрузкой, с внезапным началом и постепенным завершением. Продолжительность каждого пароксизма сердцебиений составляла до 20 мин. Четкой связи между приступами сердцебиений и эпизодами синкопе не было. Пациент также отмечал одышку при значительной физической нагрузке.

Семейный анамнез в явном виде не был отягощен случаями ВСС или известными первичными заболеваниями сердца. Со слов пациента, старшая сестра (46 лет) предположительно имела кардиаль-

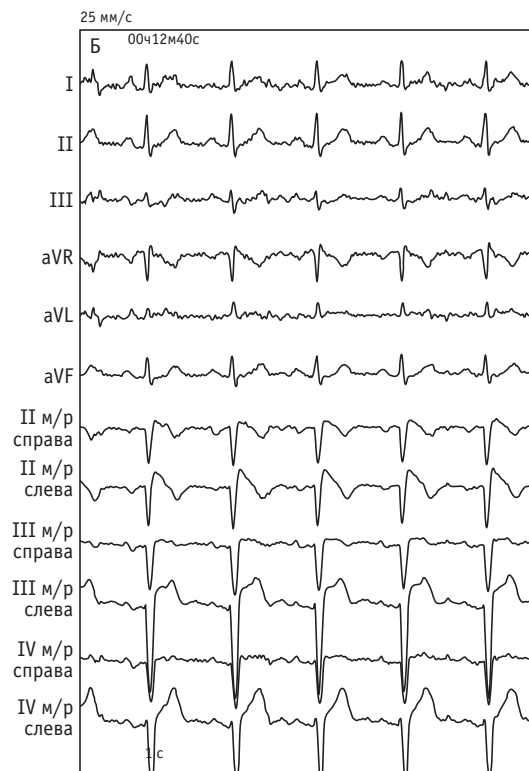
ные жалобы, но, в связи с ее удаленным проживанием, точными данными о диагнозе и самочувствии сестры пациент не располагал. Две дочери субъективно здоровы, обмороков не отмечали, не обследованы.

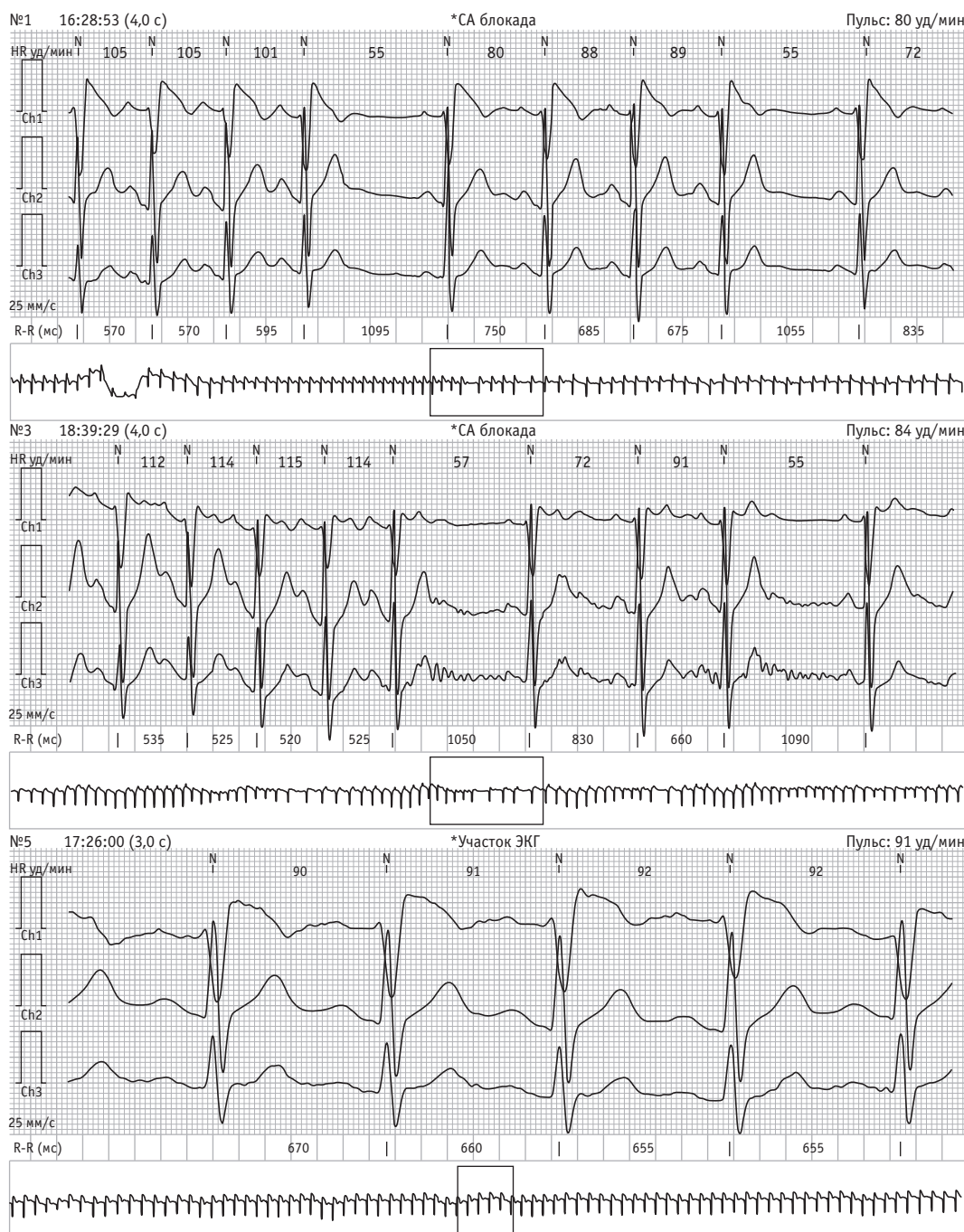
Впервые изменения на ЭКГ в виде элевации сегмента ST в правых грудных отведениях были отмечены в 37 лет при обследовании по поводу впервые выявленной артериальной гипертензии. С того же времени пациент стал отмечать приступы сердцебиений. Приступы возникали около 1 раза в месяц, не вызывали синкопе, ЭКГ во время пароксизма тахикардии не регистрировали, лечения не получал. В 40 лет развилось первое предсинко-

**Рис. 2.** Панель А – ритм синусный. Отсутствует явная элевация сегмента ST в правых грудных отведениях. Панель В – регистрация ЭКГ на 2 межреберья выше. Регистрируется Бругада-подобная элевация ST во II и в III отведениях слева от грудины



**Fig. 2.** Panel A. Sinus rhythm. No obvious ST-segment elevation in the right precordial leads. Panel B. Augmented precordial leads (+2 intercostal spaces). Brugada-like ST-segment elevation in II and III augmented leads





**Рис. 3.** Холтеровское мониторирование ЭКГ. Ритм синусовый, динамические изменения сегмента ST. Верхняя панель (ЭКГ № 1, скорость 25 мм/с): ритм синусовый, 80 в минуту, АВ-блокада I степени (PQ 210 мс), синоатриальная (СА) блокада II степени, 2-й тип, элевация сегмента ST (правые грудные отведения). Средняя панель (ЭКГ № 3, скорость 25 мм/с): при той же частоте синусового ритма (ЧСС – 84 в минуту) – значительно менее выраженная элевация ST. Нижняя панель (ЭКГ № 5, скорость 50 мм/с): представлена элевация сегмента ST

**Fig. 3.** Holter ECG monitoring presents sinus rhythm with intermittent ST segment changing. Upper panel (ECG № 1, V 25 mm/sec): sinus rhythm, 80 bpm, AB block I (PQ 210 mm), SA block 2, type 2, ST segment elevation (right thoracic leads). Middle panel (ECG # 3, V 25 mm/s): the same hart rate (84 bpm) – ST elevation less prominent. Low panel (ECG # 5, speed 50 mm/s): ST segment elevation

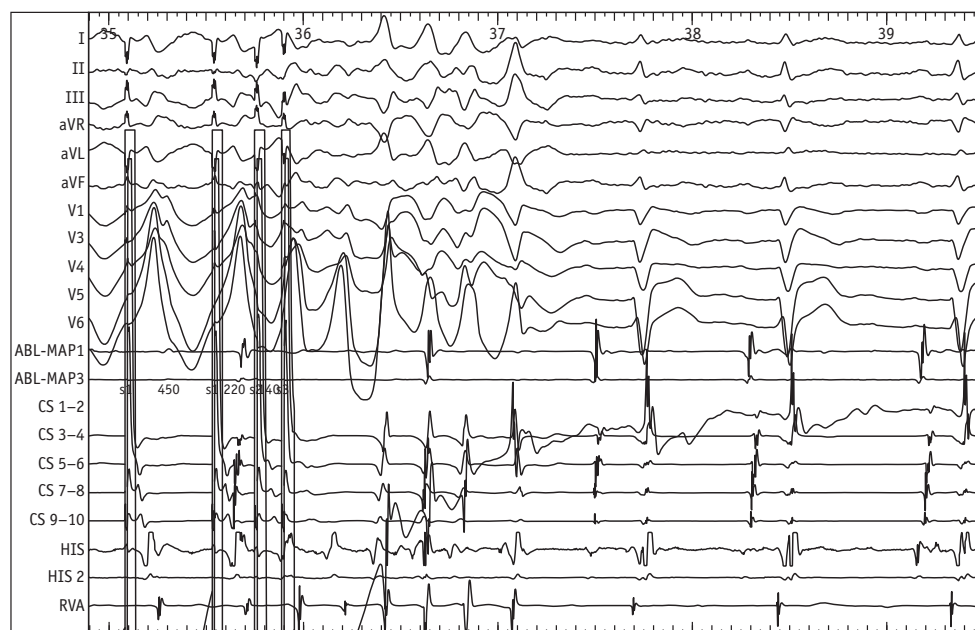
пальное состояние: во время ходьбы пациент ощутил приступ сердцебиений с выраженным головокружением; для предупреждения падения он присел, приступ сопровождался помутнением зрения, продолжительность эпизода – 5–10 с. Стали появляться приступы потери сознания во время физической нагрузки и вне ее с жесткими падениями и продолжительностью синкопе до 1 мин. Всего перенес 4 приступа синкопе. Все синкопе провоцировались нахождением в жаркой, душной атмосфере (в помещении или на улице).

Объективное обследование не выявило никаких особенностей: масса тела – 83 кг, рост –

180 см, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 72 в минуту, артериальное давление (АД) – 124/78 мм рт.ст., тоны сердца ритмичные, шумы не выслушиваются, дыхание везикулярное, хрипов нет. При эхокардиографии (ЭхоКГ) все показатели соответствовали норме, из особенностей – был диагностирован гемодинамически незначимый пролапс передней створки митрального клапана.

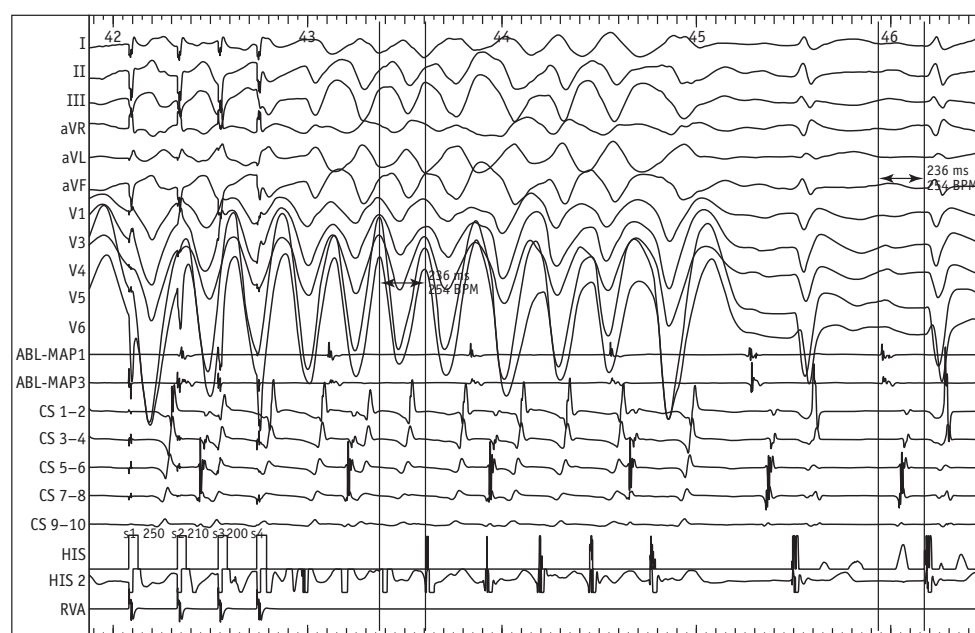
На ЭКГ покоя регистрировался синусный ритм, ЧСС – 62 в минуту, электрическая ось не отклонена,  $\angle\alpha = 55^\circ$ , АВ-блокада I степени (PQ = 212 мс). Элевация сегмента ST в отведениях  $V_1-V_2$

**Рис. 4.** Панель А – индукция неустойчивой желудочковой тахикардии программной стимуляцией с верхушки правого желудочка двумя экстрастимулами:  $St_1-St_1 - 450$  мс,  $St_1-St_2 - 220$  мс,  $St_2-St_3 - 140$  мс. Панель Б – после внутривенного введения 1000 мг новокаинамида:  $St_1-St_1 - 450$  мс,  $St_1-St_2 - 250$  мс,  $St_2-St_3 - 210$  мс,  $St_3-St_4 - 200$  мс, индуцирована неустойчивая полиморфная желудочная тахикардия с частотой 254 в минуту (9 комплексов)



А (А)

**Fig. 4.** Panel A – nonsustained ventricular tachycardia induced by program with double ventricular extrastimuli ventricular pacing from the apex of the right ventricle:  $St_1-St_1 450$  ms,  $St_1-St_2 220$  ms,  $St_2-St_3 140$  ms. Panel B – after i.v. novocainamide 1000 mg:  $St_1-St_1 450$  ms,  $St_1-St_2 250$  ms,  $St_2-St_3 210$  ms,  $St_3-St_4 - 200$  ms induction of the fast nonsustained polymorphic VT with HR of 254 bpm (9 beats)



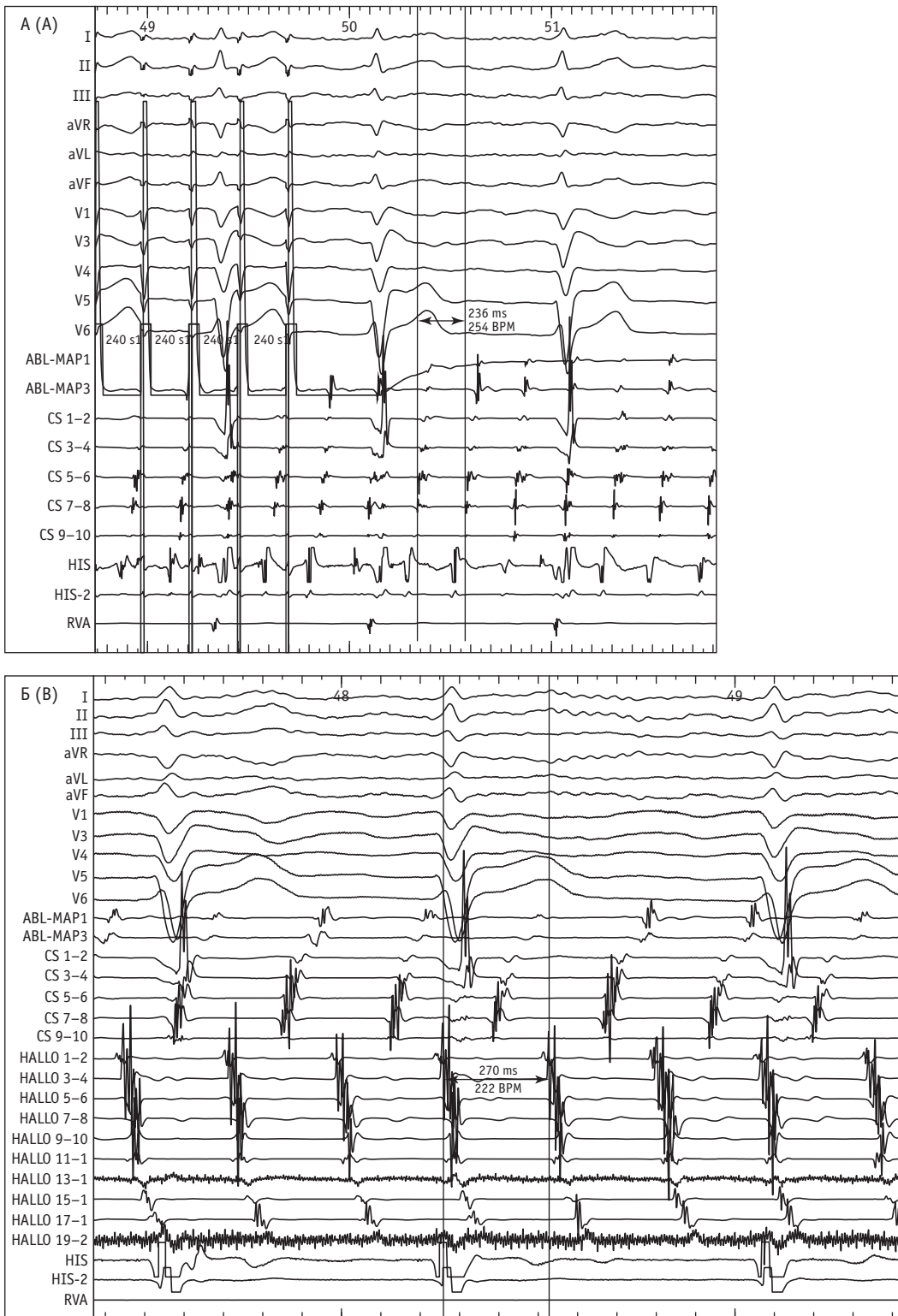
Б (В)

(Бругада-подобный паттерн) (рис. 1). Эти изменения носили динамический характер. При отсутствии элевации сегмента *ST* в стандартных правых грудных отведениях Бругада-подобные изменения определялись при регистрации ЭКГ на 2 межреберья выше ( $V_1'-V_2'$ , усиленные грудные отведения) (рис. 2). При 24-часовом холтеровском ЭКГ-мониторировании также имели место динамические изменения в правых грудных отведениях, проявлявшиеся в форме и степени элевации сегмента *ST* (от I до II типов Бругада-паттернов) (рис. 3).

С целью верификации вида тахикардии и оценки риска ВСС было принято решение выполнить пациенту эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭФИ).

#### Методика эндокардиального электрофизиологического исследования

Исследование выполнялось утром, натощак, без применения каких-либо антиаритмических препаратов, включая отмену  $\beta$ -блокаторов за 2 нед до процедуры, в неседатированном состоянии. Грудные поверхностные электроды расположили следующим

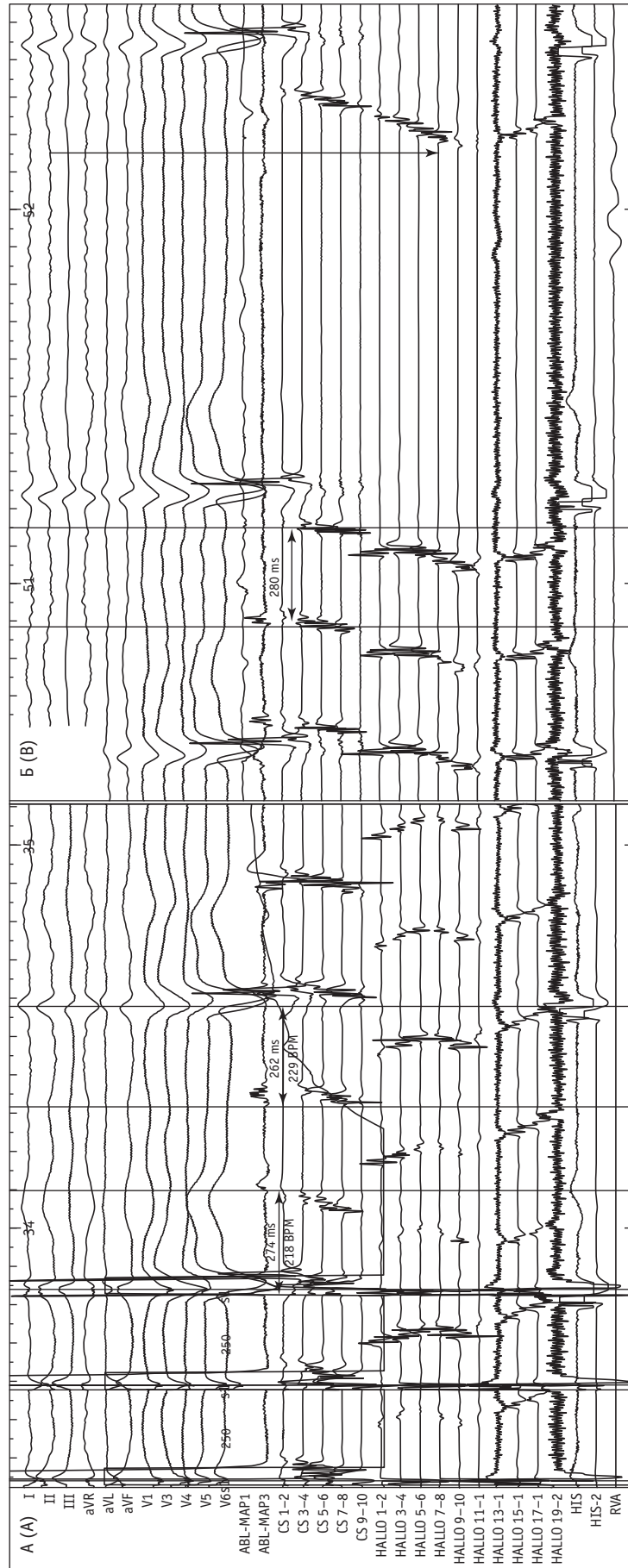


**Рис. 5.** Индукция трепетания предсердий. Панель А – индукция предсердной тахикардии с длительностью цикла тахикардии 236 мс (254 в минуту) сверхчастой стимуляции правого предсердия ( $St_1-St_1$  240 мс – 250 в минуту) с проведением 3:1 на желудочки. Панель Б – та же тахикардия с замедлением ее темпа до 270 мс (222 в минуту) с проведением 3:1 на желудочки. 20-полюсный HALO катетер, установленный вокруг кольца трехстворчатого клапана, регистрирует проведение от дистальной пары электродов (HALO 1–2 ушко правого предсердия) к проксимальной паре (HALO 19–20) – задняя стенка правого предсердия – нижняя полая вена. CS – катетер коронарного синуса (9×10 – устье, 1–2 – переход дистальной части CS в большую вену сердца)

**Fig. 5.** Atrial flutter induction. Panel A. Atrial tachycardia induction, cycle length 236 ms (254 bpm) and AV conduction 3:1 by overdrive right atrial pacing ( $St_1-St_1$  240 ms – 250 bpm). Panel B. The same tachycardia with cycle length 270 ms (222 bpm) and AV conduction 3:1. Twenty electrode HALO catheter around tricuspid valve shows atrial activation from right atrium appendage (HALO 1–2) to posterior wall – inferior vena cava (HALO 19–20). CS – catheter in the coronary sinus (9–10 – proximal, 1–2 – the border of the distal CS)

образом:  $V_1$  – второе межреберье парастернально справа,  $V_3$  – второе межреберье парастернально слева,  $V_4$  – четвертое межреберье парастернально справа,  $V_5$  – четвертое межреберье парастернально слева,  $V_6-V_3$  – пятое межреберье по среднеключичной линии слева. Под местной анестезией 0,5%

новокаином была выполнена пункция правой подключичной вены надключичным доступом по Сельдингеру. Через подключичный интродьюсер в коронарный синус установлен 10-полюсный катетер коронарного синуса P-CS 5F. После местной анестезии через правую бедренную вену в область пучка



**Рис. 6.** Панель А – Entrainment в области кавотрикуспидального истмуса (КТИ) ( $St_t-St_t$ , 250 мс), постстимуляционный интервал (PPI) составил 274 мс, при длине цикла тахикардии 262 мс указывает на вхождение в цикл тахикардии. Панель Б – радиочастотная абляция – изоляция КТИ мощностью 50 Вт. В процессе абляции наблюдалось удлинение цикла тахикардии до 280 мс, затем восстановление синусового ритма с циклом 950 мс

**Fig. 6.** Panel A. Entrainment pacing maneuver from cavo-tricuspid isthmus (CTI) ( $St_t-St_t$ , 250 ms), post pacing interval (PPI) 274 ms, tachycardia cycle length 262 ms indicates on entrainment in the cycle of tachycardia. Panel B. Radiofrequency ablation – CTI isolation, 50 watts. Elongation of tachycardia cycle length up to 280 ms during ablation with tachycardia interruption and sinus rhythm restoration

Гиса установлен 4-полюсный катетер A-Josephson 5F, в правый желудочек (ПЖ) – 4-полюсный катетер Corner 5F. В правое предсердие устанавливали 20-полюсный HALO катетер и неорошаемый абляционный катетер Biosense Webster Thermocool 7F.

Дальнейшие манипуляции осуществляли под рентгенологическим и электрофизиологическим контролем. Проводили анализ поверхностной ЭКГ, оценивали АВ-проводимость, рефрактерные периоды АВ-соединения, периоду Венкебаха. После оценки исходных данных выполняли стимуляцию предсердий и желудочков прямоугольным импульсом 2 мс с амплитудой стимуляции 10 В. Индукцию предсердных аритмий выполняли сверхчастой стимуляцией предсердий с длительностью цикла  $St_1-St_1$  240 мс.

Для оценки желудочковых аритмий (ЖА) выполняли программную стимуляцию ПЖ с его верхушки. Протокол состоял из 8 последовательных стимулов ( $St_1$ ) с длительностью цикла 450 мс, за ним следовал экстрасимул ( $St_2$ ) с прогрессивным укорочением интервала  $St_1-St_2$  на 10 мс до развития рефрактерности. Если аритмия не индуцировалась, добавляли еще один экстрасимул ( $St_3$ ) к стимуляционному протоколу, устанавливая задержку первого экстрасимула на 40 мс выше рефрактерного периода. Протокол вновь повторяли при укорочении интервала  $St_2-St_3$  на 10 мс до рефрактерности.

Последней ступенью в протоколе программной стимуляции добавляли третий преждевременный стимул ( $St_4$ ). Интервал сцепления  $St_3-St_4$  вновь снижали на 10 мс в каждой ступени до рефрактерности или до развития желудочковой тахикардии. Конечной точкой ПЭКС была индукция устойчивой ЖТ/ФЖ или повторная индукция быстрой полиморфной тахикардии ( $\geq 6$  комплексов продолжительностью  $\leq 30$  с, длительность цикла – 200–300 мс) [1]. Степень полиморфизма оценивали по 12-канальной ЭКГ, которая представляла собой ЖТ с различной от комплекса к комплексу морфологией QRS. Исследование повторяли дважды: на исходном фоне и после внутривенного медленного болюсного введения 1000 мг новокаинамида со скоростью 100 мг/мин.

### Результаты эндокардиального электрофизиологического исследования

При исходной ЭКГ ритм синусовый, ЧСС – 68 в минуту, PQ – 232 мс, QRS – 104 мс, AH – 82 мс, H – 20 мс, HV – 54 мс, элевация сегмента ST во втором-четвертом межреберье слева от грудины на поверхностной ЭКГ. Ретроградная точка Венкебаха составила 70 имп/мин, антеградная – 110 имп/мин. Антеградный рефрактерный период АВ-соединения составил 490 мс. Эффективный рефрактерный период (ЭРП) ПЖ при программной стимуляции –

180 мс. При ПЭКС желудочков  $St_1-St_1$  – 450 мс,  $St_2$  – 220 мс,  $St_3$  – 140 мс, при декременте ( $St_3$ ) 10 мс индуцированы короткие неустойчивые пароксизмы полиморфной ЖТ, состоящие из 4–6 комплексов (рис. 4А).

При сверхчастой стимуляции правого предсердия  $St_1-St_1$  240 мс был индуцирован пароксизм трепетания предсердий с длительностью цикла тахикардии (ДЦТ) 270 мс и проведением по катетеру коронарного синуса от проксимального к дистальному – от  $CS_{9-10}$  к  $CS_{1-2}$ . Фронт тахикардии по катетеру HALO от дистального к проксимальному указывал на реверсивное трепетание предсердий (рис. 5). Выполнен маневр Entrainment в области кавотрикуспидального истмуса (КТИ)  $St_1-St_1$  – 250 мс, постстимуляционный интервал (PPI) составил 274 мс, при ДЦТ – 270 мс.

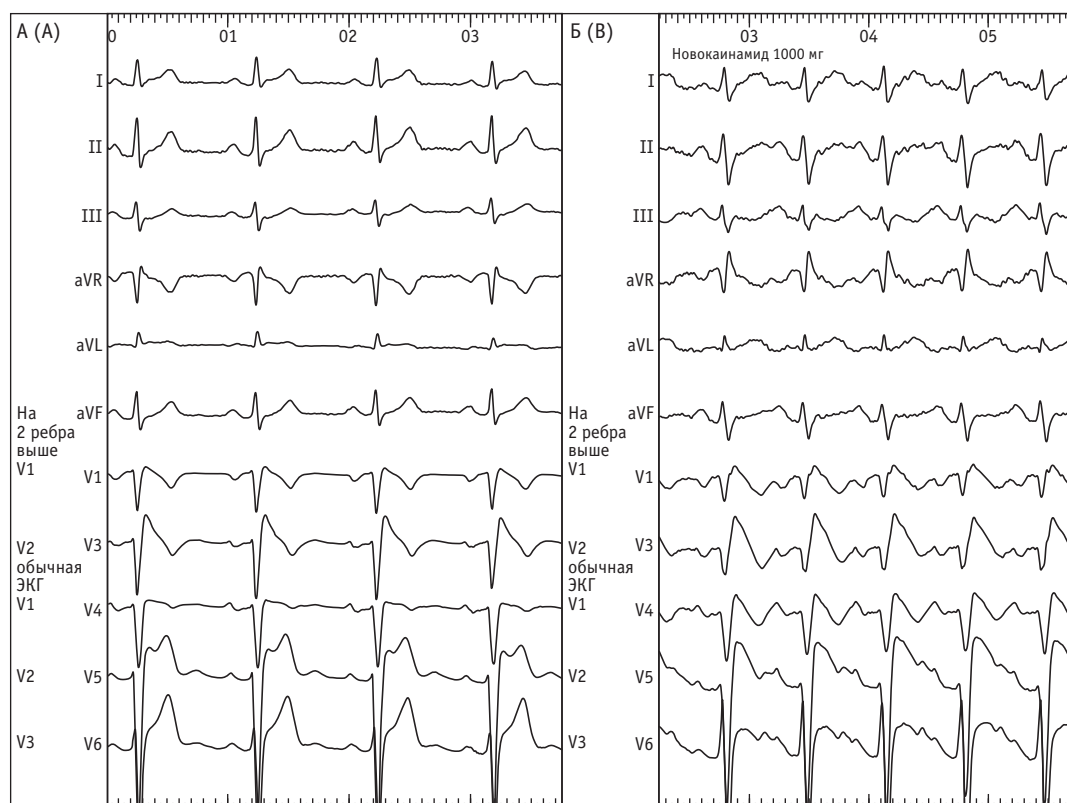
Выполнена радиочастотная абляция – изоляция КТИ 50 Вт. В процессе абляции наблюдалось удлинение цикла тахикардии до 280 мс, затем восстановление синусового ритма с циклом 950 мс (рис. 6).

Большому внутривенно болюсно введен новокаинамид в дозе 1,0 г. На этом фоне отмечалось увеличение элевации сегмента ST в левых прекардиальных отведениях  $V_3$  и  $V_5$ , с расширением QRS до 110 мс в прекардиальных отведениях (второе и четвертое межреберья слева и справа, больше слева) (рис. 7). Исходно – Бругада-подобные элевации сегмента ST  $V_3, V_5$  (слева от грудины) до 3 мм ( $V_1-V_3$  отведения на месте  $V_1-V_2$  на 2 межреберья выше,  $V_4-V_5$  отведения на месте  $V_2$  и  $V_3$  обычной ЭКГ), представляющие собой тип I Бругада в отведении  $V_2$  на 2 межреберья выше и тип II Бругада в отведении  $V_2$  обычной ЭКГ. После внутривенного введения 1000 мг новокаинамида отмечалось исчезновение инцизуры в отведении  $V_2$  на 2 ребра выше и изменение конфигурации сегмента ST в отведении  $V_2$  обычной ЭКГ ( $V_5$ ) из типа «седла» в тип «крышки» (saddle back – covered type).

На этом фоне вновь выполнена программная стимуляция ПЖ. При программной стимуляции в режиме  $St_1-St_1$  – 450 мс,  $St_2$  – 250 мс,  $St_3$  – 210 мс,  $St_4$  – 200 мс индуцирована неустойчивая ЖТ из 9 комплексов с интервалом R–R 236 мс (254 в минуту) со спонтанным купированием.

### Генетическое обследование

С целью уточнения причины заболевания пациенту были проведены медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика. Секвенирование 11 генов, ответственных за наиболее частые аритмогенные синдромы (KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1, SCN5A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SNTA1), выполнено на платформе IonTorrent PGM (ThermoFisher Scientific, США). В гене SCN5A был выявлен редкий генетический вариант (hg19):



**Рис. 7.** Панели А и Б. Расположение грудных электродов:  $V_1$  – второе межреберье парастернально справа,  $V_3$  – второе межреберье парастернально слева (отведение  $V_2$  на 2 ребра выше),  $V_4$  – четвертое межреберье парастернально справа (отведение  $V_1$ ),  $V_5$  – четвертое межреберье парастернально слева (отведение  $V_2$ ),  $V_6$ – $V_3$ . Панель А. Исходно – Бругада-подобная элевация сегмента  $ST$  в  $V_3$ ,  $V_5$  (слева от грудины) до 3 мм ( $V_1$ – $V_3$  на месте  $V_1$ – $V_2$  на 2 межреберья выше,  $V_4$ – $V_5$  – отведения на месте  $V_2$  и  $V_3$  обычной ЭКГ), представляющие собой тип I Бругада в отведении  $V_2$  на 2 межреберья выше и тип II Бругада в отведении  $V_2$  обычной ЭКГ.  $PQ$  – 232 мс,  $QRS$  104 мс. Имеется инцизура перехода волны  $S$  в сегмент  $ST$  (отведение  $V_2$  на 2 ребра выше). Панель Б. После внутривенного введения 1000 мг новокаинамида. Исчезновение инцизуры в отведении  $V_2$  на 2 ребра выше и изменение конфигурации сегмента  $ST$  в отведении  $V_2$  обычной ЭКГ ( $V_5$ ) из типа «седла» в тип «крышки» (saddle back – covered type)

**Fig. 7.** Panel A and B. Thoracic leads:  $V_1$  – 2 intercostal space (ics) right parasternal;  $V_3$  – 2 ics parasternal left (lead  $V_2$  2 ribs upper),  $V_4$  – 4 ics parasternal right (lead  $V_1$ ),  $V_5$  – 4 ics parasternal left (lead  $V_2$ ),  $V_6$ – $V_3$ . Panel A. Basic – Brugada-like  $ST$  segment elevation in  $V_3$ ,  $V_5$  (left parasternal) up to 3 mm ( $V_1$ – $V_3$  at the place of  $V_1$ – $V_2$  2 ribs upper,  $V_4$ – $V_5$  – leads at the place of  $V_2$  and  $V_3$  of the regular ECG), presents type I Brugada pattern in  $V_2$  lead (2 ribs upper) and type II Brugada pattern in  $V_2$  lead of regular ECG.  $PQ$  232 ms,  $QRS$  104 ms. Incisura of transition  $S$  wave into  $ST$  segment ( $V_2$  lead, 2 ribs upper). Panel B. After i.v. novocainamide 1000 mg. Incisura disappearance in  $V_2$  lead (2 ribs upper) and change of  $ST$  configuration in  $V_2$  lead of regular ECG (presents  $V_5$  lead); transformation from saddle back to covered type

(NM\_001160161.2):c.3971T>G p.(Val1324Gly) в гетерозиготном состоянии, вероятно патогенный (класс патогенности IV, LP), согласно критериям ACMG (2015) [8]. Выявление варианта IV класса патогенности в гене *SCN5A* подтверждает диагноз СБ и является основанием для проведения каскадного семейного скрининга [4, 5].

ДНК-диагностика была предложена родственникам первой-второй степени родства: родителям, двум клинически здоровым дочерям 22 и 18 лет, старшей сестре пробанда (46 лет, со слов, имеющей кардиальные жалобы, но без диагноза СБ). Родители и сестра пациента предложение о диагностике и консультации отклонили, сославшись на удаленное проживание. У обеих дочерей пробанда вариант p.Val1324Gly в гене *SCN5A* также выявлен

в гетерозиготном состоянии (рис. 8), что ставит вопрос о необходимости динамического наблюдения обеих дочерей и оценки индивидуального аритмического риска.

#### **Заключение по клиническому наблюдению**

Учитывая спонтанный Бругада-паттерн на ЭКГ, повторные синкопе, положительный результат ЭФИ, выявленную мутацию в гене *SCN5A*, риск ВСС пациента был расценен как высокий, больному был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор Medtronic Evera MRI DR (Medtronic, USA). Пациент выписан с рекомендациями избегать специфических для синдрома факторов риска развития аритмических событий, без назначения антиаритмической терапии.

Срок динамического наблюдения составил 4 года, синкопальных состояний после выписки не было, мотивированные срабатывания устройства не регистрировались.

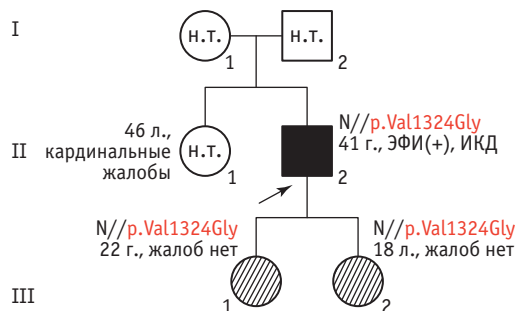
### Обсуждение

Настоящее клиническое наблюдение представляет результаты комплексного инструментального (разовая и суточная ЭКГ, тест с блокатором Na<sup>+</sup>-каналов и ЭФИ) и генетического обследования пациента с динамически изменяющимися Бругада-подобными ЭКГ-изменениями, пароксизмальными тахикардиями и клинически неявной причиной синкопе.

ЭКГ-маркеры являются ключевым звеном в диагностике СБ, они могут носить преходящий или постоянный характер типичной элевации сегмента ST в правых грудных отведениях. Второй консенсусный документ учредил следующие критерии СБ, представленного тремя типами: тип I – элевация сегмента ST по типу «свода» (covered-type) с элевацией сегмента ST ≥2 мм в точке J с косонисходящим спадом и отрицательной T-волной в правых (V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>) грудных отведениях; тип II представляет собой элевацию сегмента ST седловидной формы >1 мм в точке J с положительной или двухфазной T-волной и тип III, представляющий элевация сегмента ST любой из вышеуказанных форм в тех же грудных отведениях <1 мм в точке J. При этом только ЭКГ тип I СБ имеет прогностическое значение для этого заболевания [14]. Однако непостоянство его проявления в ряде случаев требует теста с блокаторами Na<sup>+</sup>-каналов (см. рис. 2).

«Золотым стандартом» в провокационном тесте на выявление ЭКГ типа I Бругада является аймалин – антиаритмический препарат IA класса, блокатор натриевых каналов, в большей степени провоцирующий тип I ЭКГ Бругада, чем прокаинамид [15]. Аймалин имеет множество точек приложения, включающих, кроме натриевых, также калиевые и кальциевые каналы, а также каналы, не имеющие вольтажного сенсора, т.е. K<sub>ATP</sub> [16]. Комбинация натриевых и кальциевых блокаторов может быть более эффективна, чем изолированная блокада натриевых каналов в выявлении СБ [17]. Прокаинамид (аналог – новокаинамид) не обладает влиянием на кальциевые каналы и этим может объясняться его меньшая активность в отношении диагностики ЭКГ-изменений по типу СБ [18].

В нашей работе мы использовали новокаинамид, широко применяемый для диагностики этого синдрома в Российской Федерации, который усилил элевацию сегмента ST и перевел ЭКГ-изменения типа II Бругада в тип I [19]. Однако проблемы с оценкой риска неблагоприятных исходов не решаются только на основании находок на ЭКГ [20].



**Рис. 8.** Родословная пациента В. Пробанд, имеющий клинические проявления СБ, отмечен стрелкой. Носители мутаций, не имеющие клинических проявлений заболевания, показаны заштрихованными символами

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; н.т. – не тестирован; ЭФИ – электрофизиологическое исследование. Носители гетерозиготной мутации p.Val1324Gly в гене SCN5A подписаны красным шрифтом.

Для верификации генеза синкопе у больных с ЭКГ типа I Бругада и пароксизмальными тахикардиями необходимо проводить дифференциальную диагностику причин кратковременной потери сознания. И хотя ЭФИ с ПЭКС желудочков не является первой линией диагностики в прогнозировании неблагоприятных исходов, именно в этой группе пациентов оно может быть решающим в определении показаний к дальнейшей тактике ведения, а именно к имплантации кардиовертера-дефибриллятора, если пароксизмальное нарушение ритма, выявленное во время ЭФИ, не может быть отнесено к причине этого синкопе.

Еще один вопрос требует обсуждения: к какому варианту – к аритмическому или ваго-вазальному, нередко встречающемуся у данной группы пациентов, относится синкопе?

Традиционно для индуцируемости ЖТ применяется ПЭКС с использованием серии экстрасимулов. Само же количество экстрасимулов, используемых для оценки программируемой стимуляции в отношении устойчивой ЖТ, до сегодняшнего дня не согласовано. Чем большее число экстрасимулов применяется, тем выше чувствительность индукции аритмии, однако это ассоциируется со снижением специфичности метода.

Чувствительность ПЭКС в отношении запуска устойчивой мономорфной ЖТ значительно увеличивается при добавлении третьего желудочкового экстрасимула и значительно возрастает при добавлении дополнительного четвертого экстрасимула или при частой стимуляции. При коротком базовом цикле стимуляции можно достичь индукции мономорфной ЖТ быстрее, чем при старте одиночным ЖЭС. Чем более агрессивно мы стимулируем, тем более вероятен неспецифический ответ, особенно полиморфной ЖТ или ФЖ. В основном индукция ФЖ требует больше экстрасимулов, нанесенных с более коротким интервалом сцепления, чем индукция устойчивой ЖТ.

Зачастую при попытке индукции устойчивой мономорфной ЖТ индукция полиморфной тахикардии может рассматриваться как неспецифический ответ. Неустойчивая и устойчивая полиморфная аритмия, включая ФЖ, может быть индуцирована

**Fig. 8.** Pedigree of the patient V. Proband with clinical features of BrS is marked by arrow and closed symbol. Phenotype-negative mutations carriers are shown with shaded symbols

ИКД – implantable cardioverterdefibrillator; н.т. – not tested; ЭФИ – positive PES test. Heterozygous mutation p.Val1324Gly in the SCN5A gene is signed in red

даже у нормальных субъектов без анамнеза ЖТ или остановки сердца. Но у здоровых людей для достижения такого эффекта требуется множество экстрасимулов, нанесенных при коротком интервале сцепления, обычно  $\leq 180$  мс. Таким образом, у пациентов без анамнеза устойчивых ЖА следует избегать интервала сцепления  $< 180$  мс.

Индукция полиморфной ЖТ/ФЖ у пациентов, перенесших остановку сердца, может иметь иное применение. В соответствии с байесовским анализом более вероятно, что этот ответ имеет клиническое значение в популяции пациентов с подобными аритмиями. Другими словами, так как остановка сердца может быть инициирована полиморфной тахикардией, индукция полиморфной ЖТ в популяции этих пациентов может быть значима (хотя это и не доказано).

Многие исследователи проводили ЭФИ у пациентов с СБ. Они использовали различные протоколы, в зависимости от предпочтений тех или иных центров, либо на основании персональных данных пациента. Результаты этих тестирований показывают, что у пациентов с СБ чаще индуцируются аритмии, чем в общей популяции, достигая 50% в популяции пациентов с СБ. Большинство центров при индукции жизнеугрожающих аритмий не используют интервал сцепления  $< 200$  мс, для того чтобы избежать неспецифических желудочковых ответов.

Применяя более агрессивный протокол (до 4 преждевременных стимулов), уровень индуцируемости жизнеугрожающих аритмий при отсутствии сердечных аномалий, как показано у Р. Brugada и соавт. (1984), составляет  $< 5\%$  [21]. Позднее в исследовании серии пациентов с СБ М. Gasparini и соавт. показали 85% индуцируемость аритмий в сравнении с отсутствием индуцированных аритмий в контрольной группе, воспроизводимость результатов ЭФИ в течение 2 мес составила 82% [1]. В нескольких опубликованных исследованиях и в регистре FINGER полученные результаты были достаточно гомогенны, с высоким уровнем индуцируемости аритмий у ранее симптомных пациентов (70, 55 и 46% соответственно) в сравнении с прежде асимптомными пациентами (35, 21 и 37% соответственно) [7, 22, 23].

Все полученные данные указывают на то, что пациенты с СБ имеют уникальный электрический субстрат, который может запускаться электрической стимуляцией, независимо от наличия или отсутствия симптомов. Более того, вероятность запуска субстрата выше у пациентов с уже перенесенными аритмическими событиями.

Оценка влияния стимуляционного протокола на уровень индуцируемости ЖТ у пациентов с СБ в сравнении с контрольной группой пациентов без

структурной болезни сердца и оценка средневременной воспроизводимости ПЭКС, поскольку эти данные могут вносить вклад в лучшее понимание роли ПЭКС на риск стратификации при СБ, была представлена S.G. Prioti и соавт. в 2000 г. [24].

Исследование было проведено у 21 пациента, 8 (38%) из них имели анамнез синкопе/ВСС. Спонтанный тип (элевация сегмента ST  $> 2$  мм по крайней мере в 2 из 3 прекардиальных отведений) был очевиден у 19 пациентов и предполагался (элевация ST  $< 2$  мм в правых прекардиальных отведениях) у 2. Тест с флекаинидом (2 мг/кг внутривенно в течение 10 мин) значительно увеличивал элевацию сегмента ST у всех пациентов, так что диагноз был верифицирован у всех пациентов, включенных в исследование.

Мутации в гене *SCN5A* были идентифицированы у 4 пробандов (8/21, 38%). В контрольную группу вошли 25 пациентов с узловой re-entry АВ-тахикардией.

Протокол ПЭКС заключался в стимуляции двух отделов правого желудочка (ПЖ): верхушки и выходного отдела – силой тока 5 мА и длительностью импульса 2 мс шагом 10 мс при увеличении  $St_{n+1}$  на 30 мс выше ЗРП до 3 экстрасимулов ( $St_4$ ). Конечной точкой ПЭКС была индукция устойчивой ФЖ/ЖТ или воспроизводимости (как минимум 5 эпизодов после первого доказательства – подтверждения) индукции быстрой полиморфной неустойчивой ЖТ ( $\geq 6$  комплексов и  $\leq 30$  с при длительности цикла 205–300 мс). Полиморфизм был рассмотрен в 12 отведениях ЭКГ, представляя различную морфологию комплекса QRS. ПЭКС тремя экстрасимулами была выполнена у всех симптомных и у 6 асимптомных пациентов, в то время как 2 экстрасимула были последовательно использованы у 6 асимптомных пациентов. После публикации этого первого материала авторы акцентировали внимание на то, что ПЭКС, выполненное тремя экстрасимулами, может приводить к необоснованно высокому уровню имплантации кардиовертера-дефибриллятора у асимптомных пациентов [6].

Наибольшей группой пациентов, которые до сих пор были описаны в литературе, является регистр FINGER, включающий 1029 пациентов из 11 различных центров [23]. Каждый центр работал по собственному протоколу, хотя ЭКГ в отношении постановки диагноза СБ классифицировала группа из 5 экспертов. В этом регистре со средним временем наблюдения 32 мес (от 14 до 54) диагностировали 51 (5%) кардиальное событие: 44 пациента перенесли мотивированные шоки ИКД, 7 умерли внезапно. Уровень кардиальных событий в год составил 7,7% у пациентов с abortивной ВСС, 1,9% – у пациентов с синкопе и 0,5% – у асимптомных пациентов. Симптомы и спонтанный тип I

ЭКГ были предикторами аритмических событий, в то время как пол, семейный анамнез ВСС, индуцируемость ЖА во время ЭФИ имели меньшее значение.

Интересно, что мутации в гене *SCN5A* не являлись предикторами аритмических событий. В унивариантном анализе пациенты с положительным ЭФИ [ $n=137$  (37%)] показали более короткое время до первого аритмического события в сравнении с пациентами с отрицательным ЭФИ [ $n=232$  (63%)], как и уровень в течение года – 1,1 против 0,4% ( $p<0,05$ ). Мультивариантный анализ асимптомных пациентов показал отсутствие независимых предсказательных значений для ЭФИ ( $p<0,09$ ), мужского пола ( $p=0,42$ ), спонтанного типа I ЭКГ ( $p=0,38$ ) и возраста ( $p=0,97$ ). Таким образом, для симптомных и асимптомных пациентов диагностическая эффективность проводимых исследований может иметь разное значение.

В другом исследовании, проведенном С. Giustetto и соавт. (2009), аритмические события встретились у 9 пациентов в течение 30 мес наблюдения (2,2 события на 100 человеко-лет): у 3 (60%) пациентов абортивная внезапная смерть, 5 (8,6%) – с синкопе, 1 (1%) – асимптомный пациент. Предикторами событий были только анамнез синкопе или абортивной внезапной смерти ( $p<0,02$ ) и индукция при программной стимуляции ( $p<0,004$ ) [22].

Несоответствие между результатами, полученными в исследованиях, могут относиться к различиям в критериях включения пациентов, интерпретации тестов, применяемых протоколов или в проведении популяционных исследований. Кроме того, эти данные наводят на мысль о том, что проводимые тесты могут иметь разное диагностическое значение для симптомных и асимптомных пациентов.

В 2011 г. Р. Delise и соавт. представили интересный подход к проблеме на основании данных, полученных у 320 пациентов из совместного исследования 5 центров в Италии. Во время наблюдения (медиана – 40 мес) 17 пациентов имели большие аритмические события (14 – реанимированные от ФЖ, 3 случая ВСС). Большие аритмические события развились у 14% субъектов с позитивным ЭФИ, ни у одного с негативным ЭФИ и у 5,3% субъектов без ЭФИ. Все события встречались у пациентов, у которых было как минимум 2 потенциальных риска фактора, в том числе синкопе, семейный анамнез ВСС и положительный ЭФИ [25].

Авторы предложили использовать мультипараметрический подход (включая синкопе, семейный анамнез ВСС и положительный ЭФИ), для того чтобы идентифицировать группу пациентов высокого риска. Они пришли к заключению, что высокий риск неблагоприятных исходов был у пациентов со спонтанным Бругада-паттерном типа I на ЭКГ, а также у тех, кто имел в анамнезе ВСС

и положительный ЭФИ. Они также пришли к выводу, что ЭФИ при принятии решения об имплантации кардиовертера-дефибриллятора было полезно, когда его результаты оценивали вместе с другими факторами риска.

Отрицательный результат ЭФИ (при использовании агрессивного протокола) может быть полезен при решении об отказе имплантировать кардиовертер-дефибриллятор. Это подход чрезвычайно интересен, так как он комбинирует классические общепринятые факторы риска вместе с ЭФИ как с методом, помогающим в принятии клинического решения.

Имеется много доказательств того, что пациенты с СБ имеют уникальный электрофизиологический субстрат. Индуцируемость аритмий далека от нормы и явно специфична для них. Ответ на различные лекарственные препараты ясно показывает, что он очень специфичен и может быть полезен при стратификации риска ВСС пациентов.

Более короткий рефрактерный период, аномальная продолжительность потенциала действия и реполяризационные альтернации – вот основные механизмы, влияющие на индуцируемость ФЖ у пациентов с СБ. В исследовании N. Sugi и соавт. (2010) [26] индуцируемость ФЖ ПЭКС составила 100% у больных с перенесенной остановкой сердца, 82% – у пациентов с синкопе в анамнезе и 80% – у асимптомных пациентов с Бругада-паттерном I типа на ЭКГ. Пациенты с медикаментозно индуцированным Бругада-паттерном показали индуцируемость ФЖ при выполнении ПЭКС на уровне 77%, в том числе на фоне приема  $\beta$ -блокаторов.

Вероятность индукции ЖА можно модулировать использованием различных антиаритмических препаратов. Использование изопроterenолола во время ЭФИ или спонтанно развившейся аритмии («электрического шторма») приводит к полному подавлению ЖА у большинства пациентов, в настоящее время изопроterenолол предложен для лечения этих ситуаций [27]. Некоторые группы исследователей предлагали использовать хинидин для предотвращения ЖА, основываясь на ответе на программную желудочковую стимуляцию.

В. Belhassen и соавт. (2004) исследовали влияние хинидина у 25 из 38 пациентов с СБ и индуцированной аритмией [28]. Предотвращение ФЖ после назначения хинидина ассоциировалось с отсутствием ЖА при последующем наблюдении [28]. На наш взгляд, тот факт, что хинидин может модифицировать острую индуцируемость аритмий, указывает на наличие предопределяющего субстрата для запуска и поддержания ФЖ. Таким образом, ЭФИ является полезным средством, так как аритмия может быть воспроизведена индукцией и подавлена препаратами.

В литературе имеются единичные исследования выполнения ПЭКС на фоне блокады  $\text{Na}^+$ -каналов. Так, в исследовании V.L. Nguyen и соавт. (2014) в попытке увеличить диагностическую эффективность теста была показана индукция полиморфной высокочастотной ЖТ на фоне блокады  $\text{Na}^+$ -каналов у больных с динамическими Бругада-подобными изменениями сегмента ST в правых грудных отведениях и блокады правой ножки пучка Гиса, что указывает на фенотипическую гетерогенность СБ [29].

У пациента из нашего наблюдения при достаточно коротком ЭРП ПЖ (180 мс) на исходном фоне полиморфная ЖТ была индуцирована при агрессивном протоколе стимуляции ( $\text{St}_3$  140 мс) и максимально состояла из 6 последовательных комплексов, отличающихся друг от друга по амплитуде, продолжительности и векторной направленности. Внутривенное введение новокаинамида изменило конфигурацию конечной части желудочкового комплекса в правых стандартных отведениях из ЭКГ типа II Бругада в ЭКГ типа I Бругада и вскрыло субстрат этого синдрома. Во время ПЭКС на этом фоне тремя экстрасимулами при  $\text{St}_4$  200 мс была индуцирована неустойчивая полиморфная ЖТ, состоящая из 9 комплексов с интервалом R–R 236 мс (254 в минуту) со спонтанным купированием, что в высокой степени отражало роль субстрата в индукции аритмии [24].

Мы также рассматриваем мутацию в гене *SCN5A*, выявленную у нашего пациента, в качестве негативного прогностического фактора, увеличивающего риск аритмических событий в долгосрочной перспективе. Несмотря на то что в публикации данных регистра FINGER, представленных в 2010 г., не установлено связи между мутацией в гене *SCN5A* и риском аритмических событий [23], мы считаем такое заключение предварительным и нуждающимся в уточнении.

Эта публикация [23] вышла за 5 лет до появления первого руководства AСMG (2015) [8] по оценке патогенности генетических вариантов, и в группу пациентов с мутациями, вероятнее всего, вошли пациенты не только с вариантами IV–V классов патогенности, но и носители редких вариантов

III класса (вариантов с неизвестным клиническим значением), что могло сместить оценки достоверности. Мутаций в настоящее время известно больше, и фенотипические особенности пациентов с СБ описаны существенно полнее. Кроме того, важным лимитирующим фактором, влияющим на достоверность полученных данных, остается ограниченный срок динамического наблюдения (средний срок – менее 3 лет), так как СБ – заболевание, проявляющееся преимущественно во взрослом возрасте, и молодые пациенты – носители мутаций могли не достичь возраста клинической манифестации заболевания (35–45 лет).

К настоящему времени существует много данных, указывающих на то, что генотип-позитивные пациенты с Бругада-паттерном и мутациями в гене *SCN5A* имеют более высокий риск аритмических событий [30].

## Заключение

В настоящем клиническом случае мы постарались представить всесторонний анализ этапов обследования больного с аритмическим анамнезом тахикардии и не связанными с ним рецидивирующими синкопе, транзиторной ЭКГ-картиной СБ типа I, положительным генетическим тестированием и ответом на ПЭКС.

Мужчины с аномальными ЭКГ, представляющими тип СБ, с перенесенными ранее синкопе идентифицируются как пациенты высокого риска в отношении ВСС.

Роль ЭФИ в предсказании аритмических событий у пациентов с СБ все еще противоречива и нуждается в дополнительной валидации. Существующие руководства, в том числе Европейское руководство 2022 г. [5], в отношении стратификации риска при СБ тоже нуждаются в уточнении. Например, в современных рекомендациях генетическое тестирование (поиск мутаций в гене *SCN5A*) отнесено к I классу показаний (уровень доказательности C). Однако в развернутом алгоритме ведения пациентов с СБ положительные и отрицательные результаты генетического тестирования вообще не нашли своего отражения [5].

## Литература

1. Gasparini M., Priori S.G., Mantica M. et al. Programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: how reproducible are the results? // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2002. Vol. 13. P. 880–887.
2. 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. Coll. Cardiol. 1992. Vol. 20. P. 1391–1396.
3. Hosseini S.M., Kim R., Udupa S., Costain G., Jobling R., Liston E. et al.; National Institutes of Health Clinical Genome Resource Consortium. Reappraisal of reported genes for sudden arrhythmic death: evidence-based evaluation of gene va-

lidity for Brugada syndrome // Circulation. 2018. Vol. 138. N 12. P. 1195–1205. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035070>

4. Wilde A.A.M., Semsarian C., Márquez M.F., Sepéhrí Shamloo A., Ackerman M.J., Ashley E.A. et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases // J. Arrhythmia. 2022. Vol. 38. N 4. P. 491–553. DOI: <https://doi.org/10.1002/joa3.12717>

5. Zippenfeld K., Tel-Hansrn J., de Riva M., Winkel B.G., Behr E.R. et al. 2022 ESC Guidelines for the management of pa-

tients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // *Eur. Heart J.* 2022. Vol. 43, N 40. P. 3997–4126.

6. Priori S.G., Barhanin J., Hauer R.N., Haverkamp W., Jongsma H.J., Kleber A.G., McKenna W.J., Roden D.M., Rudy Y., Schwartz K., Schwartz P.J., Towbin J.A., Wilde A.M. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management. *Circulation.* 1999; 99: 518–28.

7. Brugada J., Ramon Brugada R., Brugada P. Electrophysiologic testing predicts events in Brugada syndrome patients // *Heart Rhythm.* 2011. Vol. 8, N 10. P. 1595–1597.

8. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J. et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genet. Med.* 2015. Vol. 17, N 5. P. 405–424. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>

9. Brugada J., Brugada R., Brugada P. 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 // *Circulation.* 1998. Vol. 97. P. 457–460.

10. Miyazaki T., Mitamura H., Miyoshi S., Soejima K., Aizawa Y., Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996. Vol. 27. P. 1061–1070.

11. Brugada J., Brugada R., Brugada P. Determinants of sudden death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 3092–3096.

12. 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. Vol. 14. P. 455–457.

13. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M. et al. Natural history of Brugada syndrome. Insight for risk stratification and management // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 1342–1347.

14. Синдром Бругада. Клинические рекомендации. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов / под ред. Л.А. Бокерия. Москва, 2020. 70 с.

15. Cheung C.C., Mellor G., Deyell M.W. Comparison of ajmaline and procainamide provocation tests in the diagnosis of Brugada syndrome // *JACC Clin. Electrophysiol.* 2019. Vol. 5. P. 504–512.

16. Monasky M.M., Micaglio E., D'Imperio S., Pappone C. The mechanism of ajmaline and thus Brugada syndrome: not only the sodium channel! // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. Vol. 8. Article ID 782596. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.782596>

17. Fish J.M., Antzelevitch C. Role of sodium and calcium channel block in unmasking the Brugada syndrome // *Heart Rhythm.* 2004. Vol. 1. P. 210–217.

18. Lei M., Wu L., Terrar D.A., Huang C.L. Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs // *Circulation.* 2018. Vol. 138. P. 1879–1896.

19. Ревишвили А.Ш., Проничева И.В., Залязьминская Е.В., Пантелеева Е.А., Поляков А.В. Молекулярно-генетические особенности синдрома Бругада и его фенокопий // *Вестник аритмологии.* 2008. № 54. С. 10–14.

20. Shimizu A. Is this a philosophic issue? Do patients with drug-induced Brugada type ECG have poor prognosis? (Pro) // *Circ. J.* 2010. Vol. 74. P. 2455–2463.

21. Brugada P., Green M., Abdollah H., Wellens H.J. Significance of ventricular arrhythmias initiated by programmed ventricular stimulation: the importance of the type of ventricular arrhythmia induced and the number of premature stimuli required // *Circulation.* 1984. Vol. 69. P. 87–92.

22. Giustetto C., Drago S., Demarchi P.G., Dalmaso P., Bianchi F., Masi A.S. et al. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study // *Europace.* 2009. Vol. 11. P. 507–513.

23. Probst V., Veltmann C., Eckardt L., Meregalli P.G., Gaita F., Tan H.L. et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome. Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry // *Circulation.* 2010. Vol. 121. P. 635–643.

24. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M., Pappone C., Della Bella P., Brignole M. et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome. A prospective evaluation of 52 families // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 2509–2515.

25. Delise P., Allocca G., Marras E., Giustetto C., Gaita F., Sciarra L. et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach // *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32. P. 169–176.

26. Sugi N., Shimizu A., Ueyama T., Yoshiga Y., Doi M., Ohmiya T. et al. What variables were associated with the inducibility of ventricular fibrillation during electrophysiologic stimulation test in patients without apparent organic heart disease? // *J. Cardiol.* 2010. Vol. 56. P. 35–43.

27. Maury P., Couderc P., Delay M., Boveda S., Brugada J. Electrical storm in Brugada syndrome successfully treated using isoprenaline // *Europace.* 2004. Vol. 6. P. 130–133.

28. Belhassen B., Glick A., Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 1731–1737.

29. Nguyen B.L., Tufano F., De Angelis S., Tersigni F., Alessandri N., Brugada P. Ventricular fibrillation induction and diffuse abnormal ST-segment response to ajmaline in a patient with apparent pre-existing dynamic right bundle branch block // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014. Vol. 18. P. 3115–3119.

30. Yang Y., Hu D., Sacher F., Kusano K.F., Li X., Barajas-Martinez H. et al. Meta-analysis of risk stratification of SCN5A with Brugada syndrome: is SCN5A always a marker of low risk? // *Front. Physiol.* 2019. Vol. 10. P. 103. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00103>

## References

1. 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: 880–7.

2. 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 Coll Cardiol.* 1992; 20: 1391–6.

3. Hosseini S.M., Kim R., Udupa S., Costain G., Jobling R., Liston E., et al.; National Institutes of Health Clinical Genome Resource Consortium. Reappraisal of reported genes for sudden arrhythmic death: evidence-based evaluation of gene validity for Brugada syndrome. *Circulation.* 2018; 138 (12): 1195–205. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035070>

4. Wilde A.A.M., Semsarian C., Márquez M.F., Sepéhr Shamlou A., Ackerman M.J., Ashley E.A., et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *J Arrhythmia.* 2022; 38 (4): 491–553. DOI: <https://doi.org/10.1002/joa3.12717>

5. Zippenfeld K., Tel-Hansrn J., de Riva M., Winkel B.G., Behr E.R., et al. 2022 ESC Guidelines for the management of pa-

tients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022; 43 (40): 3997–4126.

6. Priori S.G., Barhanin J., Hauer R.N., Haverkamp W., Jongsma H.J., Kleber A.G., McKenna W.J., Roden D.M., Rudy Y., Schwartz K., Schwartz P.J., Towbin J.A., Wilde A.M. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management. *Circulation.* 1999; 99: 518–28.

7. Brugada J., Ramon Brugada R., Brugada P. Electrophysiologic testing predicts events in Brugada syndrome patients. *Heart Rhythm.* 2011; 8 (10): 1595–7.

8. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015; 17 (5): 405–24. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>

9. Brugada J., Brugada R., Brugada P. 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. *Circulation.* 1998; 97: 457–60.

10. Miyazaki T., Mitamura H., Miyoshi S., Soejima K., Aizawa Y., Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation

of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 1061–70.

11. Brugada J., Brugada R., Brugada P. Determinants of sudden death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation.* 2003; 108: 3092–6.

12. 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: 455–57.

13. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M., et al. Natural history of Brugada syndrome. Insight for risk stratification and management. *Circulation.* 2002; 105: 1342–7.

14. Brugada syndrome. Clinical recommendations. Association of Cardiovascular Surgeons. In: L.A. Bokeria. Moscow, 2020: 70 p. (in Russian)

15. Cheung C.C., Mellor G., Deyell M.W. Comparison of ajmaline and procainamide provocation tests in the diagnosis of Brugada syndrome. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019; 5: 504–12.

16. Monasky M.M., Micaglio E., D'Imperio S., Pappone C. The mechanism of ajmaline and thus Brugada syndrome: not only the sodium channel! *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 782596. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.782596>

17. Fish J.M., Antzelevitch C. Role of sodium and calcium channel block in unmasking the Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2004; 1: 210–7.

18. Lei M., Wu L., Terrar D.A., Huang C.L. Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs. *Circulation.* 2018; 138: 1879–96.

19. Revishvili A.Sh., Pronicheva I.V., Zaklyaz'minskaya E.V., Panteleeva E.A., Polyakov A.V. Molecular genetic bases of Brugada Syndrome and its phenocopies. *Vestnik aritmologii [Bulletin of Arrhythmology].* 2008; (54): 10–4. (in Russian)

20. Shimizu A. Is this a philosophic issue? Do patients with drug-induced Brugada type ECG have poor prognosis? (Pro). *Circ J.* 2010; 74: 2455–63.

21. Brugada P., Green M., Abdollah H., Wellens H.J. Significance of ventricular arrhythmias initiated by programmed ventricular stimulation: the importance of the type of ventricular ar-

rhythmia induced and the number of premature stimuli required. *Circulation.* 1984; 69: 87–92.

22. Giustetto C., Drago S., Demarchi P.G., Dalmasso P., Bianchi F., Masi A.S. et al. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. *Europace.* 2009; 11: 507–13.

23. Probst V., Veltmann C., Eckardt L., Meregalli P.G., Gaita F., Tan H.L., et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome. Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation.* 2010; 121: 635–43.

24. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M., Pappone C., Della Bella P., Brignole M., et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome. A prospective evaluation of 52 families. *Circulation.* 2000; 102: 2509–15.

25. Delise P., Allocca G., Marras E., Giustetto C., Gaita F., Sciarra L., et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J.* 2011; 32: 169–76.

26. Sugi N., Shimizu A., Ueyama T., Yoshiga Y., Doi M., Ohmura T., et al. What variables were associated with the inducibility of ventricular fibrillation during electrophysiologic stimulation test in patients without apparent organic heart disease? *J Cardiol.* 2010; 56: 35–43.

27. Maury P., Couderc P., Delay M., Boveda S., Brugada J. Electrical storm in Brugada syndrome successfully treated using isoprenaline. *Europace.* 2004; 6: 130–3.

28. Belhassen B., Glick A., Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation.* 2004; 110: 1731–7.

29. Nguyen B.L., Tufano F., De Angelis S., Tersigni F., Alesandri N., Brugada P. Ventricular fibrillation induction and diffuse abnormal ST-segment response to ajmaline in a patient with apparent pre-existing dynamic right bundle branch block. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18: 3115–9.

30. Yang Y., Hu D., Sacher F., Kusano K.F., Li X., Barajas-Martinez H., et al. Meta-analysis of risk stratification of SCN5A with Brugada syndrome: is SCN5A always a marker of low risk? *Front Physiol.* 2019; 10: 103. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00103>