

А.Ш.Ревшвили¹, И.В.Проничева¹, Е.В.Заклязьминская²,
Е.А.Пантелеева¹, А.В.Поляков²

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА БРУГАДА И ЕГО ФЕНОКОПИЙ

¹Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, г. Москва,

²ГУ Медико-генетический научный центр РАМН, г. Москва

Приводятся результаты обследования, лечения и длительного (21,2±8,4 месяцев) наблюдения 6 пациентов из неродственных семей в возрасте от 19 до 51 года с предполагаемым диагнозом синдром Бругада.

Ключевые слова: синдром Бругада, электрокардиография, холтеровское мониторирование, электрофизиологическое исследование, молекулярно-генетическое исследование.

The data of the examination, management, and long-term follow-up (21.2±8.4 months) of 6 patients aged 19-51 years from unrelated families with suspected Brugada syndrome are given.

Key words: Brugada syndrome, electrocardiography, Holter monitoring, electrophysiological study, molecular genetic study.

Причины возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖА) достаточно разнообразны. Однако, в последнее время, все большее количество случаев жизнеугрожающих ЖА не удается удовлетворительно объяснить ишемическим или воспалительным поражением миокарда. Успехи современной генетики дают новое понимание возможных механизмов развития ЖА.

В настоящее время активно изучаются ЖА, связанные с мутациями в генах, отвечающих за функционирование ионных каналов, экспрессирующихся в миокарде. Наиболее высокий риск развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) из этой группы генетически детерминированных аритмий имеет синдром Бругада. Синдром Бругада является моногенным полилокусным заболеванием, обусловленным мутациями в гене *SCN5A*, кодирующем α -субъединицу натриевого канала, клинически проявляющийся полиморфной желудочковой тахикардией (ЖТ) и фибрилляцией желудочков (ФЖ) в сочетании с подъемом сегмента ST в правых грудных отведениях [2, 3]. К развитию клинического фенотипа синдрома Бругада приводят мутации в гене *SCN5A*, реализующиеся по типу «loss of function» [1, 7].

Первое сообщение о синдроме Бругада появилось в 1992 году, когда братья P.Brugada и J.Brugada описали случаи внезапной смерти молодых мужчин в странах Юго-Восточной Азии. В настоящее время показано, что это заболевание встречается практически во всех странах, включая Россию. Частота синдрома Бругада в Европе и Америке составляет около 1:10000 населения [4].

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании механизмов заболевания с момента его первого описания, естественное течение синдрома остается не полностью охарактеризованным и выявление пациентов, несущих мутацию, все еще представляет определенные трудности. В значительной степени это объясняется клиническим полиморфизмом, гетерогенностью группы, недостаточным числом наблюдений, а также возможностью бессимптомного течения заболевания.

Затрудняет диагностирование также отсутствие при синдроме Бругада структурных и анатомических изменений миокарда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2004 по 2008 гг. под нашим наблюдением находилось 6 пациентов из 6 неродственных семей в возрасте от 19 до 51 года (средний возраст 27,6±19,7 лет; женщин - 2, мужчин - 4), у которых был предположен синдром Бругада на основании критериев С. Antzelevitch, P.Brugada, J.Brugada. Из них было оперировано 4 (0,67) пациента. Продолжительность наблюдения за больными в среднем составила 21,2±8,4 мес.

Клинико-инструментальное обследование: включало стандартное и многоканальное электрокардиографическое исследование (ЭКГ), суточное 12-ти канальное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ), инвазивное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) по показаниям, сбор генеалогического анамнеза с оценкой электрокардиограмм всех членов семьи, включая доступных дальних родственников, с выявлением случаев ВСС в семье. Желудочковый генез аритмии был подтвержден данными ХМ, регистрацией ЭКГ во время приступа, в ряде случаев, при проведении ЭФИ. Во время ЭФИ использовался стандартный протокол, подразумевающий стимуляцию двух областей - в области верхушки правого желудочка и в выводном тракте правого желудочка, с длиной цикла 600, 430 и 330 мс, с нанесением одного, двух или трех экстрасимулов, с прогрессивным уменьшением интервала сцепления до минимальных значений (200 мс). Приблизительно у половины пациентов ЖТ индуцировалось из выводного тракта правого желудочка. Фармакологические провоцирующие пробы проводились по официальному протоколу, включающему внутривенное введение трех препаратов: гилуритмала (аймалина) в дозе 1 мг/кг в течение 5 минут, новокаинамида (прокаинамида) в дозе 10 мг/кг в течение 10 минут или флекаинида в дозе 2 мг/кг, максимально до 150 мг за 10 минут [10].

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая картина отличалась вариабельностью: от однократной потери сознания до множественных синкопе, развивающихся преимущественно во сне, и клинической смерти (4, или 0,66), с последующими успешными реанимационными мероприятиями (рис. 1). Основными клиническими проявлениями пароксизмов аритмии в обсуждаемой группе были синкопальные (6 или 1,0) и пресинкопальные (2 или 0,33) состояния. Длительность аритмического анамнеза колебалась от 4 до 48 месяцев (в среднем $15,7 \pm 11,5$ месяцев).

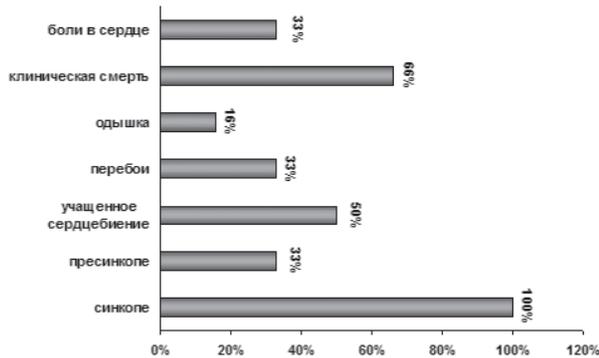


Рис. 1. Распределение пациентов с «бругадоподобным» фенотипом по клиническому профилю.

У всех больных на ЭКГ отмечались элевация сегмента ST в правых грудных отведениях (V1-V4), в двух случаях во всех грудных отведениях, с последующей отрицательной волной T или нормальной геометрией зубца T, признаками блокады правой ножки пучка Гиса типа rSr. Сочетание элевации сегмента ST в V1-V2 с наличием инверсии зубца T и «эпсилон»-волны встретилось в одном случае.

При анализе данных ХМ ЭКГ было отмечено, что желудочковая экстрасистолия в ночное время носила паузозависимый характер. Полиморфная ЖТ, чаще всего, начиналась с феномена «каскада» (SLS или SL последовательность). Данная нерегулярность ритма может провоцироваться внезапным усилением парасимпатической стимуляции, наблюдаемым в фазе «быстрого сна», занимающего всю вторую половину ночи. Количество внезапных пауз ритма отражает показатель «функции концентрации ритма» - rMSSD, значения которого у наших больных почти в 2 раза превышали нормативные и составили в среднем $135 \pm 14,3$ мс.

У всех обследованных пациентов выявлялось значительное преобладание тонуса парасимпатической нервной системы по показателям спектрального анализа. Было отмечено преобладание высокочастотного (HF) компонента спектра,

отражающего усиление парасимпатической стимуляции в фазе «быстрого сна».

Учитывая вариабельность клинико-электрокардиографической картины, среди наблюдаемых пациентов проводились фармакологические нагрузочные пробы и ЭФИ, для определения прогностической значимости ЖА. В одном случае на фоне проведения фармакологической пробы с новокаиномидом отмечено нарастание элевации сегмента ST в отведениях V1-V2 по сравнению с исходной ЭКГ (рис. 2). После введения «нагрузочной» дозы новокаиномидом синхронизированной парной стимуляцией индуцирована продолжительная полиморфная ЖТ, с трансформацией в ФЖ, купированная наружной кардиоверсией (рис. 3). Изменение геометрии ЭКГ при проведении фармакологической пробы с новокаиномидом указывает на синдром Бругада, который затем был подтвержден генотипированием. Учитывая полученные данные, пациенту имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД).

В одном случае методом программируемой стимуляции (до 3-х программируемых экстрасимулов) индуцирована непродолжительная ЖТ со спонтанным восстановлением синусового ритма. Использование фармакологических проб не привело к изменению ответа на программируемую стимуляцию, что было расценено как благоприятный прогноз для жизни, и, учитывая данные анамнеза, предположен ишемический генез нарушений процессов реполяризации и рекомендована патогенетическая терапия ИБС.

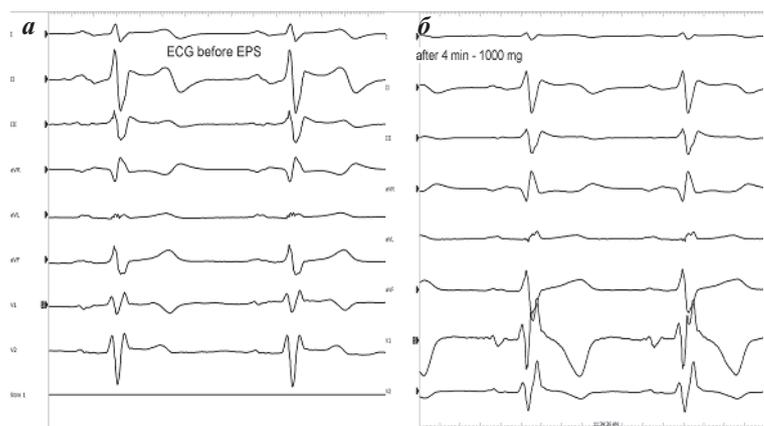


Рис. 2. ЭКГ пациента 42 лет с синдромом Бругада: а - исходно, б - на фоне проведения фармакологической пробы с новокаиномидом (15 мг/кг).

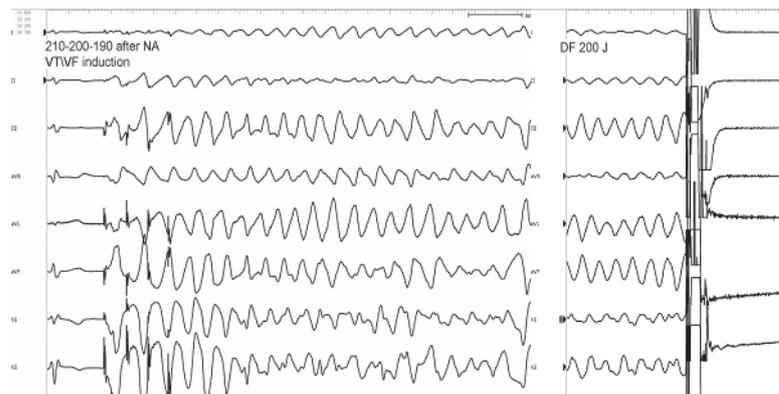


Рис. 3. Индукция полиморфной ЖТ после введения новокаиномидом и восстановление ритма дефибрилляцией (200 Дж).

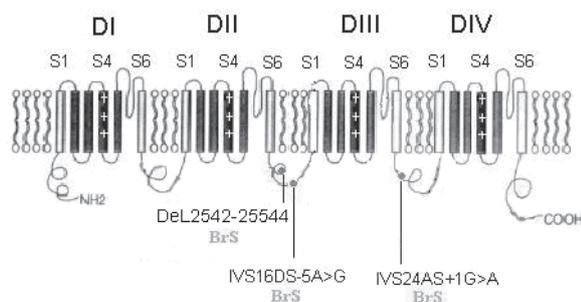


Рис. 4. Схема белка Na^+ -канала, кодируемого геном *SCN5A*, с указанием мутаций, выявленных у больных с синдромом Бругада.

В другом случае, как исходно, так и на фоне проводимых фармакологических проб, были стереотипно индуцированы эпизоды продолжительной полиморфной ЖТ, потребовавшие повторного выполнения наружной кардиоверсии, что ассоциировано с худшим прогнозом для жизни и большим риском ВСС, определившим выбор ИКД.

Молекулярно-генетическое исследование

У всех пациентов проводилось молекулярно-генетическое обследование для уточнения дальнейшего прогноза и выбора наиболее оптимальной тактики лечения. В 3 (0,5) случаях верифицированы мутации в гене *SCN5A*, ответственные за развитие синдрома Бругада: мутации сплайсинга *IVS24AS+1G/A* и *IVS16DS-5A>G*, и мутация *DeL2542-25544* (см. рис. 4). Мутация сплайсинга приводит к преждевременному появлению стоп-кодона и синтезу укороченной мРНК. Такие мРНК часто не транслируются, а преждевременно деградируют по механизму NMD (nonsense-mediated RNA decay) и мутации такого рода в *SCN5A* будут реализоваться по механизму гаплонедостаточности [5]. В результате, несмотря на то, что мутантный белок с аномальными свойствами не транслируется, снижение плотности нормальных α -субъединиц натриевого канала будет приводить к снижению суммарного натриевого тока [5, 8]. Реализация верифицированных мутаций по типу «loss of function» путем ускоренной инактивации кана-

ла, привела к фенотипическим проявлениям синдрома Бругада [6]. У остальных 3 (50%) пациентов, с фенотипическими изменениями, в определенной степени характерных для синдрома Бругада, мутаций в гене *SCN5A* выявлено не было (табл. 1).

У одной больной проводилась дифференциальная диагностика с аритмогенной дисплазией миокарда правого желудочка (АДПЖ), которая могла быть причиной схожих клинико-электрокардиографических проявлений. Для АДПЖ характерна так называемая «эпсилон»-волна, сочетающаяся с негативно направленной волной Т в отведениях V1 и V2, что наблюдалось у нашей больной. При этом, конфигурация комплекса QRS типа блокады правой ножки пучка Гиса в сочетании с элевацией сегмента ST в V1-V2, более специфичны для синдрома Бругада [9]. Во время проведения ЭФИ отмечалось отсутствие изменений геометрии ЭКГ при проведении фармакологической пробы с новокаиномидом, что не характерно для синдрома Бругада, учащающейся стимуляцией индуцирована мономорфная ЖТ, купированная наружной кардиоверсией, в то время как для синдрома Бругада более характерно развитие полиморфной ЖТ с трансформацией в ФЖ.

Характерной находкой при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) явился избыток эпикардиальной жировой ткани и интрамиокардиальная жировая инфильтрация, локализованные в передней стенке правого желудочка (рис. 5а), убедительно свидетельствующие в пользу АДПЖ. Расширение выводного отдела правого желудочка (рис. 6а), сегментарное поражение правого желудочка и межжелудочковой перегородки в виде зон локального истончения и гипокинеза (рис. 6б), визуализированные с помощью МРТ в кино-режиме, также свойственны АДПЖ, в отличие от синдрома Бругада, протекающего в отсутствии структурной патологии миокарда (рис. 5б, 6в). Учитывая полученные данные, в качестве имплантируемого устройства выбран ИКД.

Среди пациентов с «бругадоподобным» фенотипом был выявлен пациент, у которого после полного

Таблица 1.

Характеристика генотипированных пациентов с «бругадоподобным» фенотипом и синдромом Бругада

№ п/п	Пол	Возраст (лет)	Выявленные мутации/ полиморфизмы в гене <i>SCN5A</i>	Клинический профиль	Нозология
1	Ж	33	не выявлено	Политопная ЖТ, ФЖ, клиническая смерть	Хронический миокардит с нарушениями ритма и проводимости, бругадоподобный синдром
2	М	20	<i>IVS16DS-5A>G</i>	Политопная ЖТ, ФЖ, клиническая смерть	Синдром Бругада
3	М	51	не выявлено/ <i>A29A</i>	ЖЭС 1-2 градации по Lowп, синкопе, полная блокада ПНПГ	ИБС. Состояние п/о стентирования ПМЖВ
4	М	42	<i>DeL2542-25544</i>	Синкопе	Синдром Бругада
5	М	38	<i>IVS24AS+1G>A</i>	Политопная ЖТ, ФЖ, клиническая смерть	Синдром Бругада
6	Ж	19	не выявлено	Политопная ЖТ, ФЖ, клиническая смерть	АДПЖ, бругадоподобный синдром

Жировая инфильтрация миокарда, Эпикардальная жировая ткань

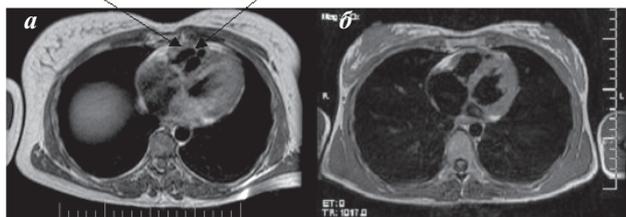


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография, SE, T1-ВИ, аксиальный срез : а - жировая дисплазия по передней стенке правого желудочка у пациентки с АДПЖ, б - нормальный миокард правого желудочка у пациента с синдромом Бругада.



Рис. 6. Магнитно-резонансная томография, кино-режим, косо-сагиттальная плоскость (объяснения в тексте).

обследования, включая проведение вентрикулографии, МРТ, иммунологических исследований крови, получены данные за перенесенный миокардит. Учитывая случаи документированной полиморфной ЖТ, клиническую смерть и неоднократную наружную кардиоверсию в условиях реанимации, пациенту был имплантирован ИКД без проведения ЭФИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antzelevitch C., Brugada P., Brugada J., Brugada R. Brugada Syndrome: from cell to bedside // *Curr. Probl. Cardiol.* 2005 30 (1): 9-54.
2. Bezzina C.R., Wilde A.A.M., Roden D.M. The molecular genetics of arrhythmias // *Cardiovasc. Res.* 67 (2005) 343-346.
3. Brugada J., Brugada R., Antzelevitch C. et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. // *Circulation.* 2002; 105: 73-78.
4. Brugada P., Geelen P., Brugada R. et al. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome // *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001; 12: 1004-1007.
5. Cuccurese M., Russo G., Russo A. et al. Alternative splicing and nonsense-mediated mRNA decay regulate mammalian ribosomal gene expression // *Nucl. Ac. Res.*, 2005, Vol. 33, N 18, 5965-5977.
6. Herfst L. J., Rook M. B., Jongsma H. J. Trafficking and functional expression of cardiac Na⁺ channels // *J. Mol. and Cell. Card.* 36 (2004) 185-193.
7. Holbrook J. A., Neu-Yilik G., Hentze M. W. et al. Nonsense-mediated decay approaches the clinic // *Nature Genetics*, V. 36, N. 8, Aug. 2004, 801-8.
8. Meadows L. S., Lisom L. L. Sodium channels as macromolecular complexes: implications for inherited arrhythmia syndromes // *Cardiovasc. Res.* 67 (2005): 448-458.
9. Rook M.B., Potet F., Mabo P. et al. Novel brugada SCN5A mutation leading to ST segment elevation in the inferior or the right precordial leads // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 200-3.
10. Wilde A., Antzelevitch C., Borggrefe M. Proposed diagnostic criteria for the Brugada Syndrome // *Circulation* 2002;106: 2514-2519.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА БРУГАДА И ЕГО ФЕНОКОПИЙ

А.Ш.Ревинвили, И.В.Проничева, Е.В.Заклязьминская, Е.А.Пантелева, А.В.Поляков

С 2004 по 2008 гг. обследовано 6 пациентов из 6 неродственных семей в возрасте от 19 до 51 года (средний возраст 27,6±19,7 лет; женщин - 2, мужчин - 4), у которых был предположен синдром Бругада на основании критериев С. Antzelevitch, Р. Brugada, J. Brugada. Из них было оперировано 4 (0,67) пациента. Продолжительность наблюдения за больными в среднем составила 21,2±8,4 мес. Обследование включало электрокардиографическое исследование (ЭКГ), суточное 12-ти канальное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ), инвазивное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) по показаниям, сбор генеалогического анамнеза с оценкой элек-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема успешной диагностики и курации больных с желудочковыми аритмиями - это не только проблема выбора стратегии лечения, предусматривающего эффективную профилактику синкопе и фатальных осложнений, но и, в первую очередь, проблема своевременного выявления пациентов с высоким риском развития ВСС, имеющая жизненно важное значение. Диагностика синдрома Бругада в настоящее время остается сложной, поскольку возможны различные варианты течения заболевания, в том числе практически бессимптомные, с минимальными электрокардиографическими проявлениями, при которых остается высоким риск развития жизнеугрожающих аритмий. Необходимо также помнить о том, что фенотип синдрома Бругада может маскировать ряд других заболеваний, имеющих схожие клинико-электрокардиографические проявления. Поэтому в неясных случаях, как у пациентов с синдромом Бругада, так и в случае его фенокопий, необходимо проведение ЭФИ для определения прогностической значимости желудочковых аритмий, и, соответственно, дальнейшей тактики интервенционного лечения.

Сочетанное использование результатов молекулярно-генетических методов исследования и инвазивных методик, повышает прогностическую ценность определения риска развития ВСС среди пациентов с генетически детерминированными желудочковыми аритмиями, что формирует правильный подход к выбору оптимальной тактики лечения.

трокардиограмм всех членов семьи, включая доступных дальних родственников, с выявлением случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) в семье. Желудочковый генез аритмии был подтвержден данными ХМ, регистрацией ЭКГ во время приступа, в ряде случаев, при проведении ЭФИ. Основными клиническими проявлениями пароксизмов аритмии были синкопальные (6 или 1,0) и пресинкопальные (2 или 0,33) состояния. Длительность аритмического анамнеза колебалась от 4 до 48 месяцев (в среднем $15,7 \pm 11,5$ месяцев). У всех больных на ЭКГ отмечались элевация сегмента ST в правых грудных отведениях (V1-V4), в двух случаях во всех грудных отведениях, с последующей отрицательной волной T или нормальной геометрией зубца T, признаками блокады правой ножки пучка Гиса типа rSr. Сочетание элевации сегмента ST в V1-V2 с наличием инверсии зубца T и «эпсилон»-волны встретилось в одном случае.

При анализе данных ХМ ЭКГ полиморфная ЖТ, чаще всего, начиналась с феномена «каскада» (SLS или SL последовательность). У всех обследованных пациентов выявлялось значительное преобладание тонуса парасимпатической нервной системы по показателям спектрального анализа. У всех пациентов проводилось молекулярно-генетическое обследование для уточнения дальнейшего прогноза и выбора наиболее оптимальной тактики лечения. В 3 (0,5) случаях верифицированы мутации в гене SCN5A, ответственные за развитие синдрома Бругада: мутации сплайсинга IVS24AS+1G/A и IVS16DS-5A>G, и мутация DeL2542-25544. Мутация сплайсинга приводит к преждевременному появлению стоп-кодона и синтезу укороченной мРНК. У остальных 3 (50%) пациентов, с фенотипическими изменениями, в определенной степени характерных для синдрома Бругада, мутаций в гене SCN5A выявлено не было. Таким образом сочетанное использование результатов молекулярно-генетических методов исследования и инвазивных методик, повышает прогностическую ценность определения риска развития ВСС среди пациентов с генетически детерминированными желудочковыми аритмиями, что формирует правильный подход к выбору оптимальной тактики лечения.

MOLECULAR GENETIC AND CLINICAL PECULIARITIES OF BRUGADA SYNDROME AND ITS PHENOCOPIES

A.Sh. Revishvili, I.V. Pronicheva, E.V. Zaklyazminskaya, E.A. Panteleeva, A.V. Polyakov

In 2004 through 2008, 6 patients (2 females and 4 males) aged 19-51 years (mean 27.6 ± 19.7 years) from unrelated families with suspected Brugada syndrome according to the criteria by C. Antzelevitch, P. Brugada, and J. Brugada were examined. Four patients (0.67) underwent surgical intervention. The duration of follow-up was 21.2 ± 8.4 months. The examination included electrocardiography, a 24 hour 12 lead ECG Holter monitoring, invasive electrophysiological study, when indicated, and family history collection with assessment of electrocardiograms of all family members including distant relatives available as well as detection of the cases of sudden cardiac death in the family history. The ventricular origin of arrhythmia was confirmed by the Holter monitoring data, the data of ECG recorded in the course of arrhythmic events, and, in a number of cases, during the electrophysiological study. Arrhythmic events manifested mainly as syncope (6 patients, 1.0) and pre syncope (2 patients, 0.33). The duration of arrhythmic history was 4-48 months (mean 15.7 ± 11.5 months). In all patients, ST segment elevation in the right precordial leads (V1-V4) was observed on ECG. In two cases, ST segment elevation was detected in all precordial leads accompanied by negative or positive T-wave and signs of the complete right bundle branch block of rSr type. A combination of ST segment elevation in the V1-V2 leads with T-wave inversion and “ε-wave” presence was observed in one case.

According to the ECG Holter monitoring data, polymorphous ventricular tachycardia started mostly by the “cascade” phenomenon (SLS or SL pattern). In all patients, the spectral analysis showed the considerable prevalence of the parasympathetic tone. In all patients, the molecular genetic study was performed to assess the potential outcome and in order to seek for an optimal treatment strategy. In 3 cases (0.5), the following SCN5A gene mutations responsible for the Brugada syndrome development were identified: splicing mutations IVS24AS+1G/A and IVS16DS 5A/G, as well as mutation of DeL2542-25544. The splicing mutation leads to an early appearance of stop-triplet and a truncated mRNA synthesis. In other 3 patients (50%) with phenotypic changes to some extent being characteristic of Brugada syndrome, no mutations of the SCN5A gene were revealed.

Thus, the combined use of the data of molecular genetic and invasive studies increases the prognostic value of the sudden cardiac death prediction in patients with genetically determined ventricular arrhythmias, which facilitate selection for an appropriate management strategy.