

Синдром Бругада

А.А. Тер-Галстян, Ар.А. Галстян

Brugada syndrome

А.А. Ter-Galstyan, Ar.A. Galstyan

Национальный институт здравоохранения Республики Армения;
Медицинский комплекс «Арабкир» Институт здоровья детей и подростков, Ереван;
Ереванский медицинский университет им. М. Гарацы

Представлены данные литературы о синдроме Бругада, описанном в 1992 г. Синдром Бругада клинически проявляется обмороками, эпизодами желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и внезапной смертью пациентов. На электрокардиограмме больных обнаруживают блокаду правой ножки пучка Гиса, подъем сегмента *ST* в правых грудных отведениях ($V_1 - V_3$). Показано, что электрокардиографический вариант синдрома Бругада может быть выявлен у больных с дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: дети, синдром Бругада, внезапная смерть, аритмия, электрокардиограмма, соединительнотканная дисплазия.

The paper gives the data available in the literature on Brugada syndrome described in 1992. The Brugada syndrome clinically manifests as syncope, episodes of ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, and sudden death. The patients' electrocardiograms show right bundle branch block, *ST*-segment elevation in right pectoral leads ($V_1 - V_3$). The performed studies have indicated that the electrocardiographic variant of the Brugada syndrome may be detected in patients with connective tissue dysplasia.

Key words: children, Brugada syndrome, sudden death, arrhythmia, electrocardiogram, connective tissue dysplasia.

Впервые в научной медицинской литературе появилась информация о синдроме Бругада в 1992 г., когда братья Pedro и Josef Brugada опубликовали особенности клинко-кардиографического синдрома у 8 пациентов (6 мужчин и 2 женщины), имевших в анамнезе синкопальные состояния и эпизоды клинической смерти. Органические изменения в сердце у этих пациентов были исключены.

Синдром Бругада стал привлекать внимание в 80-х годах XX века, когда в некоторых странах Юго-Восточной Азии был зарегистрирован довольно высокий уровень синдрома внезапной смерти среди молодых лиц — 25 на 100 000 человек [1, 2]. В настоящее время существует мнение, что 50% случаев внезапной смерти среди пациентов без органических поражений сердца в этом регионе вызваны синдромом Бругада [3]. Трудности определения реальной распространенности синдрома Бругада обусловлены относительной новизной описания данного синдрома и наличием его интермиттирующих, скрытых форм, затрудняю-

щих клинко-инструментальную диагностику [4].

На современном этапе развития медицины синдромом Бругада называют клинко-электрокардиографический синдром, характеризующийся обмороками и внезапной смертью пациентов без органических изменений в сердце. На электрокардиограмме синдром Бругада проявляется блокадой (полной и неполной) правой ножки пучка Гиса, подъемом сегмента *ST* в правых грудных отведениях ($V_1 - V_3$), которые могут транзиторно исчезать с возникновением на этом фоне эпизодов полиморфной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, обуславливающих клиническую картину.

При анализе распространенности электрокардиографических критериев синдрома Бругада в Бельгии (область Flemisch с населением 6 млн человек) установлено его наличие в 23 семьях (более 300 человек). В этих семьях 13% родственников имели характерную картину электрокардиограммы, и частота синдрома составила 1 на 100 000 жителей данной области [3, 5].

В популяции Японии, по данным анализа 22 027 электрокардиограмм взрослых лиц и 163 110 электрокардиограмм детей, распространенность типичного синдрома Бругада составляет 0,05—0,6% у взрослых [6, 7] и 0,0006% у детей [5, 8].

Смерть при синдроме Бругада наступает преимущественно ночью. При этом на аутопсии не выявляется патологии миокарда или коронарных сосудов. Значительная распространенность случаев ночной

© А.А. Тер-Галстян, Ар.А. Галстян, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 1:39–44

Адрес для корреспонденции: Тер-Галстян Альберт Арамаисович — д.м.н., проф., акад. МАНЭБ

0014 г. Ереван, ул. Мамиконянца, д. 30

Медицинский комплекс «Арабкир» Институт здоровья детей и подростков. Национальный институт здравоохранения Республики Армения

Галстян Ара Альбертович — к.м.н., доц. каф. педиатрии №2 Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гарацы, акад. МАНЭБ

внезапной смерти в молодом возрасте установлена в странах Юго-Восточной Азии — в год от 4 до 10 случаев внезапной смерти на 10 000 жителей (в Лаосе 1 на 10 000 жителей, в Таиланде 26—38 на 100 000 жителей) [3, 9, 10]. Кроме выходцев из стран Восточной Азии, синдром Бругада часто выявляется у выходцев из стран Восточной Европы («кавказский» этнический тип) и крайне редко — у афро-американцев [11].

При анализе 12 000 электрокардиограмм у лиц без патологии сердца в клинике Северной Каролины (США) были установлены изменения, характерные для синдрома Бругада, у 52 (0,43%) пациентов [12]. Более низкая выявляемость установлена в клиниках Японии — у 12 (0,14%) из 8612 таких пациентов.

В настоящее время некоторые авторы синдром Бругада считают «первичной» электрической болезнью сердца, развивающейся вследствие аномальной электрофизиологической активности эпикарда правого желудочка в области выносящего тракта [13, 14].

Доказано, что генетической основой синдрома Бругада является мутация гена *SCN5A* на коротком плече 3-й хромосомы 3p21—24 [15], ответственного за функционирование натриевых каналов кардиомиоцита. Этот ген кодирует структуру α -субъединицы натриевых каналов, обеспечивающих натриевый ток потенциала действия [16—18]. Дефект данного гена обуславливает около 20% случаев заболевания. Генетически детерминированное угнетение входящего натриевого тока приводит к укорочению 1—2-й фазы трансмембранного потенциала действия в клетках эпикарда выводного тракта правого желудочка, что способствует асинхронной реполяризации правого желудочка, определяющей его электрическую нестабильность и аритмогенную готовность [3, 5, 11, 19—21]. Доказано, что мутация гена, приводящая к потере функции каналов, создает гетерогенность рефрактерных периодов — условия для развития механизма re-entrancy и желудочковых аритмий. Возникновению жизнеугрожающих желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков у этих пациентов, как правило, предшествует преждевременное сокращение желудочков с интервалом сцепления 388 ± 28 мс [4, 22].

Тип наследования в 25% семей с синдромом Бругада — аутосомно-доминантный с различной экспрессивностью проявления генного дефекта [19]. В таких семьях около 50% потомков пациентов с синдромом Бругада страдают данной патологией. Однако в 25% семей тип наследования синдрома неясен, а в 15% больные не имеют характерного семейного анамнеза, что объясняется наличием спорадических мутаций [11].

При регистрации электрокардиограммы от эпикарда правого желудочка у пациентов с синдромом Бругада и с coved type подъемом сегмента ST от эпикарда был выявлен потенциал действия формы spike-and-dome («шип и купол»), а потенциал действия от эндокарда не отличался от таковых в контроле, что

говорило в пользу проявления трансмурального градиента напряжения. В свою очередь конфигурация «шип и купол» также удлиняет потенциал действия эпикарда и способствует быстрой реверсии трансмуральных градиентов, приводя к регистрации на электрокардиограмме инвертированного зубца T [4, 23, 24]. Однако имеется мнение, что причиной подъема сегмента ST является парадоксальное сокращение реполяризации в эпикарде выносящего тракта правого желудочка [13].

Предполагается, что синдром Бругада может быть вызван другими, к настоящему времени не идентифицированными мутациями. Описан бессимптомный вариант синдрома, обусловленный мутацией, приводящей к нарушению связи кальмодулина с натриевым каналом, что ведет к нарушению модуляции ритма работы натриевого канала ионами кальция [25].

В литературе описаны семьи [26], где обнаружена мутация 1795insD, которая может вызывать одновременно синдром удлиненного интервала Q—T и синдром Бругада. На фоне введения больным с синдромом удлиненного интервала Q—T (третьего типа) флекаинида происходило укорочение интервала Q—T, при этом у некоторых пациентов на электрокардиограмме одновременно регистрировались признаки синдрома Бругада [21].

В основе диагностики синдрома Бругада лежит метод электрокардиографии, при которой регистрируются характерные изменения на фоне соответствующей клинической картины — синкопальные состояния и внезапная смерть. Установлено, что около 80% пациентов, умерших внезапно, в анамнезе имели синкопальные состояния [21], в тяжелых случаях обмороки у части больных могут сопровождаться судорожным синдромом [27, 28].

У ряда больных приступы протекают без потери сознания и характеризуются внезапным наступлением резкой слабости, бледности, появлением перебоев в работе сердца или только сердцебиением [27]. В подавляющем большинстве случаев клиническая симптоматика синдрома Бругада обуславливается развитием желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков [29].

Эпизоды желудочковых аритмий возникают как у взрослых пациентов, так и у детей и лиц пожилого возраста [30, 31]. Авторы отмечают два типа подъема сегмента ST при синдроме Бругада — «свод» и «седло»; имеется взаимосвязь типа подъема сегмента ST и возникновения желудочковых нарушений ритма. Подъем сегмента типа «свод» достоверно преобладает у больных, в анамнезе которых есть указания на фибрилляцию желудочков и синкопальные приступы. Более того, у этих пациентов чаще отмечается бессимптомный вариант синдрома Бругада и значительно чаще наблюдается внезапная смерть в сравнении с пациентами, у которых преобладает подъем сегмента ST типа «седло» [4, 32].

Желудочковая тахикардия и фибрилляция же-

лудочков чаще возникают во время отдыха или сна, однако при брадикардии они могут вызываться физической нагрузкой, приемом алкоголя, гипертермией [33, 34]. Желудочковые аритмии чаще возникают ночью — в 93,3% случаев, реже во время сна — в 13,3% случаев и днем — в 6,7% случаев, что подтверждает гипотезу о важной роли повышения тонуса парасимпатической нервной системы в развитии фатальных аритмий и снижении тонуса симпатической иннервации в аритмогенезе при синдроме Бругада [3—5, 35]. В большинстве случаев фибрилляция, по-видимому, начинается с феномена «каскада» — short—long—short (SLS) последовательности — чередование внезапного укорочения ритма (short) вследствие суправентрикулярной или желудочковой экстрасистолы, постэкстрасистолической паузы (long) и повторной желудочковой экстрасистолы (short), после которой запускается тахикардия типа «пируэт» [3, 5].

На современном этапе выделяют полную форму и клинико-электрокардиографические варианты синдрома Бругада [3, 5]. Полная форма характеризуется типичной электрокардиографической картиной в сочетании с синкопальными, предсинкопальными состояниями, случаями клинической или внезапной смерти (особенно в ночное время) вследствие полиморфной желудочковой тахикардии.

Клинические варианты:

- типичная электрокардиографическая картина у «асимптомных» больных, без семейной истории внезапной смерти;
- типичная электрокардиографическая картина у «асимптомных» пациентов, в родословных которых имеются больные с полной формой синдрома;
- типичная электрокардиографическая картина после проведения фармакологических тестов у «асимптомных» родственников пациентов с полной формой синдрома;
- типичная электрокардиографическая картина после проведения фармакологических тестов у больных с повторными синкопальными состояниями или идиопатической фибрилляцией желудочков.

Электрокардиографические варианты:

- типичная электрокардиографическая картина — блокада правой ножки пучка Гиса, элевация сегмента *ST* и удлинение интервала *P—R*;
- типичная элевация сегмента *ST*, но без удлинения интервала *P—R* и блокады правой ножки пучка Гиса;
- неполная блокада правой ножки пучка Гиса с умеренной элевацией сегмента *ST*;
- изолированное удлинение интервала *P—R*.

Установлено, что при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой и лекарственной пробы симпатомиметиками электрокардиографические проявления синдрома Бругада уменьшаются, в то время как при использовании пробы с медленным внутривенным введением антиаритмических

препаратов IA и IC класса, блокирующих натриевый ток (гилуритмал, или аймалин в дозе 1 мг/кг, новокаинамид, или прокаинамид в дозе 10 мг/кг, флекаинид в дозе 2 мг/кг), они увеличиваются. Однако необходимо учесть, что при назначении вышеуказанных препаратов могут развиваться опасные желудочковые тахикардии, в том числе фибрилляции. Поэтому их применение должно проводиться в условиях готовности оказания экстренной помощи или проведения реанимационных манипуляций [36].

Имеются рекомендации использования высоких правых грудных отведений, зарегистрированных на один или два межреберных промежутка выше стандартных. При обследовании больных, реанимированных после внезапной смерти неясной этиологии, и их родственников признаки синдрома Бругада на стандартной электрокардиограмме были зарегистрированы в 69,2 и 3,4% случаев соответственно. С применением высоких правых грудных отведений частота выявления у этих пациентов синдрома Бругада существенно возросла — до 92,3 и 10,2% соответственно [37]. При проведении пробы с гилуритмалом Л.М. Макаров и соавт. (2002), кроме характерных электрокардиографических изменений, отметили появление эпсилон волны (EW), умеренно выраженной в правых прекардиальных отведениях. Этот признак характерен для аритмогенной дисплазии правого желудочка, он обусловлен замедлением волны деполяризации в области выводного тракта правого желудочка [38, 39].

Дифференциальную диагностику синдрома проводят с заболеваниями, которые проявляются сходными клиническими и электрокардиографическими признаками: синдромом удлиненного интервала *Q—T*, аритмогенной дисплазией правого желудочка, кардиомиопатией, миокардитом Чагаса (Chagas), болезнью Стейнерта (Steinert), опухолями средостения, ишемической болезнью сердца, синдромом ранней реполяризации желудочков, эпилепсией и другими синкопальными состояниями [5].

В медикаментозной терапии синдрома Бригада используют классические антиаритмические препараты, обеспечивающие эффект в 60% случаев. Генетически детерминированное поражение натриевых каналов дает основание авторам прогнозировать меньшую эффективность препаратов IA класса и возможный проаритмогенный эффект при их использовании. Можно предполагать положительное влияние антиаритмических препаратов, не блокирующих натриевые каналы, — соталола, надолола, бретилияума, дилтиазема [3, 5, 40].

В литературе имеются единичные указания на эффективность предупреждения желудочковых нарушений ритма при применении пропранолола и дигопирамида, несмотря на то что они могут приводить к еще более выраженному подъему сегмента *ST* [41]. Установлено, что подъем сегмента *ST* уменьшается под влиянием катехоламинов, β -адреномиметиков,

α -адреноблокаторов, однако данные об их эффективности при назначении с целью профилактики аритмий авторы не приводят [42—44].

Имеются данные о предотвращении рецидивирования фибрилляций желудочков при внутривенном введении изопроterenола [45]. Предпринимались попытки назначения таким пациентам амиодорона, однако, по данным самих братьев Бругада, прием амиодорона и β -адреноблокаторов не предупреждает внезапную смерть пациента [2]. В то же время, по результатам исследований некоторых авторов [46, 47], прием амиодорона на фоне имплантированного кардиовертера-дефибриллятора может уменьшить частоту его разрядов.

Есть данные [48], что при бессимптомном синдроме Бругада предиктором появления клинической симптоматики может служить более длинный интервал Н—V (59 ± 8 мс против 48 ± 11 мс). Одним из факторов риска внезапной смерти при данном синдроме считается увеличение площади поверхности тела, с которой регистрируется подъем сегмента ST при поверхностном картировании электрокардиограммы. Например, у больных, у которых при программированной желудочковой стимуляции была индуцирована желудочковая тахикардия, этот показатель был равен 183 ± 139 см², против 52 ± 58 см² у больных при отсутствии индукции (для площади 50 см² и более позитивный и негативный предикторный уровень составил 92 и 60% соответственно). В этом же исследовании наличие поздних потенциалов также коррелировало с индукцией желудочковой тахикардии (позитивный и негативный предикторный уровень 100 и 75% соответственно) [4, 50—52].

В настоящее время единственным достоверно эффективным методом лечения пациентов с симптомным вариантом синдрома Бругада считается имплантация кардиовертера-дефибриллятора, предотвращающего эпизоды внезапной смерти [4, 5]. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы применяются также в лечении хронической сердечной недостаточности в сочетании с одновременным приемом больными β -адреноблокаторов (соталол с медленным титрованием дозы — с 40—80 мг/сут, но не более 160 мг/сут у взрослых), что позволяет снижать риск смерти у больных с ишемической болезнью сердца и сниженной фракцией выброса левого желудочка даже при отсутствии симптомных желудочковых аритмий [53, 54].

Э.В. Генерозовым и соавт. [55] проведен анализ эффективности различных терапевтических подходов к профилактике внезапной смерти при синдроме Бругада. Так, показана высокая эффективность имплантации дефибриллятора-кардиовертера, тогда как эффективность использования радиочастотной абляции и кардиостимулятора остается неизвестной. Эффективность применения амиодорона, β -адреноблокаторов — низкая, изопроterenола и ингибиторов фосфодиэстеразы — средняя; антиаритмические препараты класса

IC большим противопоказаны.

Из аритмических препаратов класса IA авторы предпочтение отдают хинидину, уменьшающему трансмуральный электрический градиент и влияющему на транзитный исходящий ток. Противопоказан новокаиномид; эффективность дизопирида сомнительная, хинидина — средняя, тедисамила — неизвестна. Для устранения так называемого «электрического шторма» применяют изопроterenол.

Разработаны показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора у больных со спонтанными и с индуцированными изменениями электрокардиограммы [45, 55, 56].

В 2005 г. [57] опубликованы работы, посвященные изучению гистохимических изменений миокарда при внезапной смерти с целью ранжирования признаков по степени их значимости. В результате исследований были выделены три группы информативных признаков.

1. Высокоинформативные признаки — гипертрофия кардиомиоцитов, фрагментация мышечных волокон, мелкоочаговый или крупноочаговый кардиосклероз.
2. Относительно информативные признаки — полнокровие капилляров и венул, атрофия мышечных волокон, очаговый миолиз, диапедезное кровоизлияние.
3. Малоинформативные признаки — вакуолизация кардиомиоцитов, волнообразная деформация мышечных волокон, набухание эндотелиоцитов артериол (эндотелиоз), релаксация саркомеров мышечных волокон.

В другой работе [58] приведены данные исследования содержания воды, электролитов (K^+ , Na^+) в различных отделах сердца у практически здоровых и у внезапно умерших при макроскопически нормальном сердце. Материал миокарда был взят из разных отделов сердца: правого и левого желудочков, межжелудочковой перегородки на уровне верхней, средней и нижней трети. Срезы материала после специальной обработки просматривались с использованием электронного микроскопа УЕМ-100-В.

При гистологическом исследовании миокарда автор установил резкое венозное и капиллярное полнокровие, расширение вен, перикапиллярный, интерстициальный отек, нередко фрагментацию отдельных мышечных волокон. В стенках мелких и средних артерий часто встречались плазматические пропитывания интимы, набухшие мышечные волокна, с нечеткой поперечной исчерченностью с явлением кариопикноза, кариорексиса, определялся спазм мелких интрамуральных артерий [58].

При структурно нормальном сердце у внезапно умерших в миокарде правого желудочка содержание воды, калия, натрия достоверно не отличается от данных контрольной группы. Однако в миокарде левого

желудочка и межжелудочковой перегородке выявлено достоверное превышение содержания воды и натрия (гипергидратация, гипернатриемия) при уменьшении концентрации калия (гипокалиемия), что возможно связано с первичной ишемией кардиомиоцитов. Эти деструктивные и обменные нарушения, подавляя сократительную способность миокарда, в конечном итоге могут привести к остановке сердца (внезапной смерти) при отсутствии стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и при наличии повреждения ишемизированной зоны стрессорными факторами (адренергический компонент — спазм мускулатуры анатомически не измененных коронарных артерий с вторичным ишемическим повреждением миокарда) [59].

Нами проведено клинично-инструментальное исследование методами электрокардиографии в 12 общепринятых отведениях и эхокардиографии у детей и подростков с признаками соединительнотканной дисплазией, в том числе у 200 детей с гипермобильностью суставов и у 100 детей с малыми аномалиями развития сердца (пролапс митрального клапана, дополнительная хорда и трабекула в полостях желудочков, наличие уплотнения клапанов сердца и др.). Синдром Бругада был диагностирован у 4 (2%) больных с гипермобильностью суставов и у 2 (2%) детей с малыми аномалиями

сердца, у одного из них был выявлен пролапс митрального клапана, у другого — пролапс митрального клапана в сочетании с утолщением аортальных клапанов.

Отдельную группу обследованных составили 19 детей и подростков с марфаноподобным синдромом (17) и болезнью Марфана (2). Электрокардиографический феномен синдрома Бругада I типа нами был выявлен у 3 пациентов с проявлениями соединительнотканной дисплазии сердца и костной системы (деформация грудной клетки, искривление позвоночника, пролапс митрального клапана). У всех пациентов с электрокардиографическим феноменом синдрома Бругада одновременно регистрировались частичная блокада правой ножки пучка Гиса, укорочение интервала $P-Q$ (феномен Clere—Levy—Critesco), синдром ранней реполяризации желудочков — псевдокоронарный подъем сегмента ST [60] с сочетанием волны U в стандартных и левых грудных отведениях.

Таким образом, синдром Бругада требует дальнейшего изучения кардиологами, кардиохирургами, педиатрами, генетиками и специалистами электрофизиологических методов исследования сердца. Как показали наши наблюдения, электрокардиографический вариант синдрома Бругада может быть выявлен также у больных с дисплазией соединительной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parish R., Tucker M., Ing R et al. Sudden unexplained death syndrome in Southeast Asian refugees. In: CDC surveillance summaries. MMWR, 1987. № 36. P. 43SS—53SS.
2. Brugada J., Brugada R., Brugada P. Brugada syndrome // Arch. Mal. Coeur Vaiss. 1999. Vol. 92. P. 847—850.
3. Antzelevitch Ch., Brugada P., Brugada J. et al. The Brugada syndrome. New York: Futura Pbl Co Inc., 1999. 99 p.
4. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В. Синдром Бругада // Кардиология. 2003. № 11. С. 80—85.
5. Макаров Л.М., Бругада П., Чупрова С.Н. и др. Клинико-электрокардиографические особенности синдрома Бругада (клиническое наблюдение семейного случая и обзор литературы) // Кардиология. 2002. № 11. С. 94—100.
6. Tohyou J., Makazawa K., Ozawa A. et al. A survey in the incidence of right bundle branch block with ST segment elevation among normal population // Jpn. J. Electrocardiol. 1995. Vol. 15. P. 223—226.
7. Namiki T., Ogura T., Kuwabara Y. et al. Five-year monality and clinical characteristics of adults sub'ects with right bundle branch block and ST segment elevation // Circulation. 1995. Vol. 93. P. 334—336.
8. Hata Y., Chiba N., Hotta K. et al. Incidence and clinical significance of right bundle branch block and ST segment elevation in V1—V3 in 6 to 18 year-old school children in Japan // Circulation. 1997. Vol. 97. P. 2310.
9. Nadamancy K. Sudden Unexplained Death Syndrome in Southeast Asia // Am. J. Cardiol. 1997. Vol. 79. P. 10—11.
10. Tatsanavivat P., Chiravatkul A., Klungboomkrong V. et al. Sudden unexplained death in cleep (Laitai) of young men in rural northeast tern Thailand // Int. J. Epidemiol. 1992. Vol. 21. P. 904—910.
11. Naccarelli G., Antzelevitch Ch. The Brugada syndrome: Clinical, genetic, cellular and molecular abnormalities // Am. J. Med. 2001. Vol. 110. P. 574—581.
12. Monroc M., Littmann L. Two-year case collection of the Brugada syndrome electrocardiogram pattern at a large teaching hospital // Clin. Cardiol. 2000. Vol. 23. P. 849—851.
13. Cau C. The Brugada syndrome. A predicted sudden juvenile death // Minerva Med. 1999. Vol. 90. P. 359—364.
14. Shimizu W., Aiba T., Kurita T., Kamamura S. Paradoxical abberivation of repolarization in epicardium of the right ventricular outflow tract during augmentation of Brugada-type ST segment elevation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2001. Vol. 12. P. 1418—1421.
15. Wang D., Makita N., Kitabatake A. et al. Enhanced Na^+ Channel Intermediate inactivation in Brugada Syndrome // Circ. Res. 2000. Vol. 87. P. 37—40.
16. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Сыркин А.Л. и др. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти // Кардиология. 1998. № 12. С. 64—73.
17. Rook M., Bezzina-Alshinawi C., Groenewegen W. et al. Human SCN5A gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the Brugada syndrome // Cardiovasc. Res. 1999. Vol. 44. P. 507—517.
18. Smits J., Ekardi L., Probst V. et al. Genotype-phenotype relations-ship in Brugada syndrome; electrocardiographic features differentiale SCN5A-related patients // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 40. P. 350—356.
19. Aligs M., Wilde A. "Brugada" syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism // Circulation. 1999. Vol. 99. P. 666—673.
20. Priori S. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children // Lancet. 2000. Vol. 355. P. 808—809.
21. Priori S., Napolitano C., Schwartz P. et al. The elusive link between LAT3 and Brugada syndrome // Circulation. 2000. Vol. 102. P. 945—947.
22. Kakishita M., Kurita T., Matsuo K. et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome

- detected by implantable cardioverter defibrillator therapy // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 36. P. 1646—1653.
23. Kurita T., Shimizu W., Inagaki M. et al. The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 40. P. 330—334.
24. Nagase S., Kusano K., Morita H. et al. Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome: using the epicardial lead // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 39. P. 1992—1995.
25. Tan H., Kupersmidt S., Zhang R. et al. A calcium sensor in the sodium channel modulates cardiac excitability // Nature. 2002. Vol. 415. P. 442—447.
26. Clancy C., Rudy Y. Na⁺ channel mutation that causes both Brugada and Long-QT syndrome phenotypes: a simulation study of mechanism // Circulation. 2002. Vol. 105. P. 1208—1213.
27. Teo W., Kam R., Tan R. et al. The Brugada syndrome in a Chinese population // Int. J. Cardiol. 1998. Vol. 65. P. 281—286.
28. Paydak H., Telfer E., Kehoe R. Brugada syndrome: an unusual cause of convulsive syncope // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. P. 1416—1419.
29. Mokaddem A., Chattaoui R., Sdiri W. et al. Brugada syndrome // Tunis Med. 2001. Vol. 79. P. 563—573.
30. Suzuki H., Torigoe K., Numata O., Yazaki S. Infant case with a malignant form of Brugada syndrome // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2000. Vol. 11. P. 1277—1280.
31. Priori S., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology // Eur. Heart. J. 2001. Vol. 22. P. 1374—1450.
32. Atarashi H., Ogawa S., Harumi K. Characteristics of patients with right bundle branch block and ST-segment elevation in right precordial leads // Am. J. Cardiol. 1996. Vol. 78. P. 581—584.
33. Wichter T., Mathea P., Eckardi L. et al. Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome // Circulation. 2002. Vol. 105. P. 702—706.
34. Gonzalez R.J., Hernandez M.A., Garsia A. et al. Recurrent ventricular fibrillation during febrile illness in a patient with Brugada syndrome // Rev. Esp. Cardiol. 2000. Vol. 53. P. 755—757.
35. Matsuo K., Kurita T., Inagaki M. et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome // Eur. Heart J. 1999. Vol. 20. P. 465—470.
36. Wan X., Chen S., Sadeghpour A. et al. Accelerated inactivation in a mutant Na⁺ idiopathic ventricular fibrillation // Am. J. Physiol. 2001. Vol. 208. P. H354—H360.
37. Sangwatanaroj S., Prechawat S., Sunsaeewitayakul B. et al. New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives // Eur. Heart. J. 2001. Vol. 22. P. 2290—2296.
38. Mc Kenna W., Thiene G., Nava A. et al. On behalf of the Working group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology supported by the Schoepfer Association. Diagnosis of Arrhythmogenic Right ventricular Dysplasia/cardiomyopathy // Br. Heart J. 1994. Vol. 71. P. 215—218.
39. Metzger J., De Chillou C., Cheriet E. et al. Value of the 12-lead electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular dysplasia and absence of correlation with echocardiographic findings // Am. J. Cardiol. 1993. Vol. 15. P. 964—967.
40. The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their action on arrhythmogenic mechanisms. Task force of the working group on arrhythmias of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 1991. Vol. 12. P. 1112—1131.
41. Дуляков Д.В. Блокада правой ножки пучка Гиса, подъем сегмента ST в отведениях V₁—V₂ (V₃) и опасные для жизни нарушения сердечного ритма // Кардиология. 2001. № 8. С. 43—51.
42. Chen S., Kuo C., Lin K., Chiang F. Brugada syndrome without mutation of the cardiac sodium channel gene in a Taiwanese patient // J. Formos. Med. Assoc. 2001. Vol. 99. P. 860—862.
43. Shimizu W., Kamakura S. Catecholamines in children with congenital long Q—T syndrome and Brugada syndrome // J. Electrocardiol. 2001. Vol. 34. P. 173—175.
44. Miyazaki T., Mitamura H., Miyoshi S. et al. Autonomic and antiarrhythmic dysfunction in Brugada syndrome // Circulation. 2002. Vol. 105. P. 702—706.
45. Tanaka H., Kimoshita O., Uchikawa S. et al. Successful prevention of recurrent ventricular fibrillation by intravenous isoproterenol in a patient with Brugada syndrome // Pacing. Clin. Electrophysiol. 2001. Vol. 24. P. 1293—1294.
46. Kalla H., Yan G., Marinchak R. Ventricular fibrillation in a patient with prominent (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: a Brugada syndrome variant? // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2000. Vol. 11. P. 95—98.
47. Chalvidan T., Deharo J., Dieuzaide P. et al. Near fatal electrical storm in a patient equipped with an implantable cardioverter defibrillator for Brugada syndrome // Pacing. Clin. Electrophysiol. 2000. Vol. 23. P. 410—412.
48. Brugada P., Geelen P., Brugada R. et al. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2001. Vol. 12. P. 1004—1007.
49. Eckardi L., Bruns H., Paul M. et al. Body surface area of ST elevation and the presence of false potentials correlate to the inducibility of ventricular tachyarrhythmias in Brugada syndrome // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2002. Vol. 13. P. 742—749.
50. Brugada R. Use of intravenous antiarrhythmics to identify concealed Brugada syndrome // Curr. Control. Trials Cardiovasc. Med. 2000. Vol. 11. P. 45—47.
51. 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 pre-ordial leads V₁ to V₃ // Circulation. 2002. Vol. 105. P. 73—78.
52. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. 1992. Vol. 20. P. 1391—1396.
53. Bardy G. The Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial (SCD-HeFT). American College of Cardiology Annual Scientific Session. New Orleans 2004.
54. Мареев В.Ю. Возможно ли успешное предотвращение внезапной смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью и дисфункцией левого желудочка. Препараты или аппараты // Кардиология. 2004. № 12. С. 4—14.
55. Генерозов Э.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А. и др. Синдром Бругада: обзор литературы и клиническое наблюдение необычного течения заболевания // Кардиология. 2006. № 9. С. 77—87.
56. Antzelevitch C., Brugada P., Barggreffe M. et al. Brugada syndrome. Report of the second consensus conference // Circulation. 2005. Vol. 111. С. 659—670.
57. Балаев Б.Г. Некоторые гистологические признаки поражения миокарда при внезапной сердечной смерти // Вестник МАНЭБ. Санкт-Петербург, 2005. № 10. С. 162—165.
58. Балаев Б.Г. Морфологическая оценка миокарда у лиц, внезапно умерших при макроскопически неизменном сердце // Вестник МАНЭБ. Санкт-Петербург, 2005. № 10. С. 166—168.
59. Цвасман А.З. Внезапная сердечная смерть. М., 2002. 112 с.
60. Мравян С.Р., Федорова С.И. ЭКГ-феномен подъема сегмента ST, его причины и клиническое значение // Клиническая медицина. 2006. № 5. С. 12—18.

Поступила 25.04.09