Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ

Кафедра кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО.

Зав. Кафедрой: ДМН, Профессор

 Матюшин Г. В.

Ответственный за ординатуру:

КМН, доцент Кузнецова О. О.

Тема: «Синдром Бругада».

Выполнила: ординатор

второго года обучения

Соловьева Ю. Н.

Проверила: КМН, доцент

Кузнецова О. О.

Красноярск 2024 г.

Содержание

1. Определение заболевания
2. Этиология и патогенез
3. Классификация
4. Клиническая картина
5. Диагностика
6. Жалобы и анамнез
7. Лечение
8. Реабилитация
9. Профилактика
10. Список литературы

**Определение заболевания**

Синдром Бругада – первичная (наследственная) болезнь аритмогенеза, характеризующаяся наличием типичного клинико-электрокардиографического симптомокомплекса, включающего особую форму блокады правой ножки пучка Гиса 8 (БПНПГ) с подъёмом сегмента ST в одном или нескольких правых грудных отведениях на электрокардиограмме (ЭКГ), отсутствием структурной патологии сердца и различными жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями (ЖА), которые приводят к резкому повышению риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС)

**Этиология и патогенез заболевания**

 Этиология синдрома Бругада Синдром Бругада является моногенным полилокусным заболеванием; идентифицировано более 20 причинных генов, связанных с развитием этой кардиологической патологии [3]. Первое генетическое изменение, которое связали с развитием синдрома Бругада, было обнаружено в гене SCN5A, который кодирует синтез сердечной α-субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала Nav1.5 [4; 5]. Этот канал обеспечивает поступление ионов натрия в клетку и играет главную роль в проведении сердечного сокращения, координации и поддержании нормального сердечного ритма. Также этот канал обеспечивает поздний входящий натриевый ток (INaL), который влияет на реполяризацию и рефрактерность. Мутации гена SCN5A, которые уменьшают пик тока INav1.5 ведут к развитию фенотипа синдрома Бругада [5]. Это основополагающее открытие обеспечило критическое понимание механизма синдрома Бругада и выделило снижение плотности INa как краеугольный камень патофизиологии, лежащий в основе этого состояния. С момента идентификации гена SCN5A в 1998 году в качестве первого генетического виновника, было выявлено более 450 патогенных вариантов в 24 генах, которые связывают с развитием синдрома Бругада

Данные гены кодируют сердечные натриевые, калиевые и кальциевые ионные каналы, участвующие в формировании потенциала действия (ПД) в миокарде, или ассоциированные с ними белки, что позволяет рассматривать синдром Бругада как врожденную (первичную) ионную каналопатию с аутосомно-доминантным типом наследования (табл. 1). Несмотря на то, что список генов, ассоциированных с развитием синдрома Бругада, значительно пополнился за последние пять лет, заболевание генетически подтверждается с частотой 30-35% среди всех клинически диагностированных и не вызывающих сомнений случаев синдрома Бругада

**Молекулярный патогенез синдрома Бругада**

 Причиной синдрома Бругада являются генетически обусловленные нарушения функции трансмембранных ионных каналов. Определенные мутации генов вызывают изменения в белках-транспортировщиках важнейших электролитов, обеспечивающих электрохимический процесс возбуждения. К ним относятся натрий, калий, кальций и магний. При синдроме Бругада чаще всего блокируется поступление ионов натрия в кардиомиоциты. Это не дает возможности организовать необходимое расслабление мышцы. Наиболее подверженным оказался правый желудочек. Именно в этой зоне формируется аномальная активность, вызывающая пароксизмы ЖА. Мутации в белках натриевых каналов демонстрируют биофизический фенотип потери /снижения функции (loss of function - LOF), т.е. вызывают ускоренную инактивацию канала, в результате чего пиковая плотность натриевого тока (INa) на поверхности кардиомиоцита снижается или утрачивается. Биофизический эффект LOF при синдроме Бругада обусловлен трансляцией измененных белковых каналов, которые либо не могут достичь плазматической мембраны из-за дефектов внутриклеточного транспорта, либо разрушаются через нонсенс-опосредованный распад мРНК, либо достигают плазматической мембраны, но не способны нормально функционировать, несмотря на поверхностную локализацию. Биофизический анализ мутантных каналов в последнем случае показывает изменения кинетики активации или инактивации (сдвиг кривой активации в сторону более положительных значений, ускоренная инактивация) по сравнению с каналами дикого типа, что увеличивает степень деполяризации, необходимую для активации. Несмотря на разнообразные механизмы повреждения, общим результатом нарушения функционирования натриевых каналов Nav1.5 является снижение или утрата суммарного входящего натриевого тока. По такому же биофизическому фенотипу LOF реализуются мутации в генах кальциевых каналов, электрофизиологическим эффектом которых является снижение входящего кальциевого тока (ICa-L) во время фазы плато ПД. 11 Мутации в генах калиевых каналах и их модуляторах реализуются по противоположному механизму – механизму усиления функции (gain-of-function - GOF), в результате чего исходящие реполяризующие калиевые токи (Ito, If, IKs, IK-ATP) усиливаются (табл. 1). Таким образом, первопричиной ионного дисбаланса при синдроме Бругада являются мутации в генах, кодирующих трансмембранные ионные каналы, которые непосредственно вызывают либо уменьшение силы входящих натриевого и кальциевого токов, либо увеличение силы выходящих калиевых токов.

 Патогенез жизнеугрожающих желудочковых аритмий и ВСС Ключевым звеном в генезе жизнеугрожающих ЖА при синдроме Бругада является выраженная дисперсия характеристик параметров рефрактерности в миокарде правого желудочка. В норме на кривой ПД в фазе 1 отмечается небольшое западение, обусловленное выходящим током Ito. Этот транзиторный (быстро инактивирующийся) ток противодействует деполяризации и не виден на ЭКГ. При синдроме Бругада появляется ионный дисбаланс в фазе 1 ПД кардиомиоцита, обусловленный снижением суммарного входящего натриевого тока, и относительно которого, транзиторный исходящий ток увеличивается. Снижение плотности каналов INa и ICa-L, образующих входящие ионные токи, по отношению к значительной плотности Ito или ускоренная инактивация натриевых и кальциевых каналов ведет к преждевременной реполяризации и слишком короткому ПД преимущественно в клетках эпикарда правого желудочка, тогда как в эндокарде реполяризация протекает нормально. В результате возникает градиент вольтажных значений в разных слоях выводного тракта правого желудочка в начале реполяризации, что на ЭКГ отражается в виде подъема сегмента ST. Характерные изменения именно в правых грудных отведениях (V1-V2) отражают нарушения реполяризации, которые происходят в эпикардиальном слое миокарда правого желудочка и не затрагивают эпикард левого желудочка, что связывают с меньшей плотностью тока Ito в последнем. Показано, что различная скорость реполяризации в эпи- и эндокардиальных отделах правого желудочка обеспечивает условия для возникновения желудочковых аритмий по механизму ре-ентри. Участки миокарда (преимущественно эндокард), с сохраненным в фазу 2 плато, имеют большую продолжительность ПД и могут деполяризовать и реактивировать область, имеющую короткий ПД (преимущественно эпикард), образуя преждевременные желудочковые комплексы, которые, в свою очередь, могут запустить полиморфную желудочковую тахикардию (ЖТ) и/или фибрилляцию желудочков (ФЖ). Таким образом, эндокард может стать источником повторного возбуждения 12 преждевременно реполяризованного эпикарда. Antzelevitch C и коллеги назвали такой механизм развития аритмий «ре-ентри 2-й фазы»

**Классификация заболевания**

В настоящее время выделяют следующие клинико-электрокардиографические формы синдрома Бругада**:**

 **1) Полная форма синдрома Бругада** - это типичная электрокардиографическая картина (Бругада-паттерн 1 типа на ЭКГ) с синкопе, предсинкопе, случаями клинической или внезапной смерти вследствие полиморфной ЖТ/ФЖ**;**

 **2) Неполная форма синдрома Бругада**, которая объединяет несколько клинических вариантов:

* - типичная электрокардиографическая картина при отсутствии симптомов, без семейной истории внезапной смерти или синдрома Бругада;
* типичная электрокардиографическая картина при отсутствии симптомов заболевания у пациентов - членов семей больных с полной формой синдрома;
* - типичная электрокардиографическая картина после проведения фармакологических тестов при отсутствии симптомов заболевания у пациентов – членов семей больных с полной формой синдрома; -
* типичная электрокардиографическая картина после проведения фармакологических тестов у больных с повторными синкопе или идиопатической фибрилляцией предсердий.

В зависимости от уровня изменений на ЭКГ в повседневной клинической практике встречаются следующие электрокардиографические варианты:

* - типичная электрокардиографическая картина с явной блокадой правой ножки пучка Гиса, элевацией сегмента ST и удлинением PR-интервала;
* - типичная электрокардиографическая картина с элевацией сегмента ST, без удлинения PR-интервала и блокады правой ножки пучка Гиса;
* - неполная блокада правой ножки пучка Гиса с умеренной элевацией сегмента ST;
* - изолированное удлинение интервала PR.

Помимо классического фенотипа, включающего в себя типичные клиникоэлектрокардиографические проявления, выделят скрытое течение заболевания, когда у асимптоматичных пациентов характерные ЭКГ изменения носят транзиторный характер и выявляются непостоянно (интермиттирующий Бругада-паттерн) или вовсе отсутствуют. Также, у одного пациента могут последовательно наблюдаться все три типа изменений сегмента ST, характерные для синдрома Бругада

**Клиническая картина**

Синдром Бругада – заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются потеря сознания и остановка сердца. Непосредственной причиной обморока являются приступы (пароксизмы) ЖТ (преимущественно быстрой полиморфной, крайне редко — мономорфной). Клиническая значимость ЖТ при синдроме Бругада обусловлена высоким риском трансформации в ФЖ и развитием ВСС, в том числе в момент первого синкопального эпизода.

 Парокизм ЖТ чаще начинается в состоянии полного покоя или сна, что связывают с усилением парасимпатической стимуляции в фазе «быстрого сна», занимающего всю вторую половину ночи. Синкопальные состояния и ЖТ могут провоцироваться гипертермией (например, лихорадкой при воспалительных заболеваниях или перегревом в бане), а также рядом лекарственных препаратов

 Обычно пароксизм ЖТ сопровождается:

* ощутимыми толчками в области сердца и учащением сердцебиения
* оглушенностью
* потливостью;
* головокружением;
* появлением «мушек» перед глазами

Данные клинические проявления могут существенно различаться в зависимости от состояния гемодинамики. В случае синдрома Бругада нарушения гемодинамики чаще всего носят тяжелый характер. Многие пациенты теряют сознание (возникает синкопе). У части больных через 20-30 секунд состояние может спонтанно нормализоваться. У остальных происходит остановка сердца из-за перехода ЖТ в ФЖ. Признаком ЖТ могут быть случаи внезапного коллапса с потерей сознания без каких-либо предвестников. Одним из клинических проявлений, сопровождающих ЖА, могут быть эпизоды хриплого (агонального) дыхания во сне.

Возраст появления первых признаков синдрома Бругада сильно отличается у разных больных – были зарегистрированы случаи этой патологии как у детей 3-4 лет, так и у лиц старческого возраста. В большинстве случаев выраженная клиника синдрома Бругада развивается у взрослых (обычно в возрасте 30-45 лет), чаще у лиц мужского пола, а средний возраст ВСС составляет 41±15 лет [25]. Причины таких, связанных с полом, различий, долго оставались неизвестными, пока не было показано, что у мужчин наличествует более выраженный ток Ito, лежащий в основе их предрасположенности к развитию клинического фенотипа синдрома Бругада [20]. Несмотря на то, что синдром Бругада в настоящее время является известным заболеванием, его клиническая диагностика затруднена транзиторным характером наблюдаемых феноменов и существованием различных фенокопий. Кроме того, манифестации синкопе может предшествовать бессимптомный период продолжительностью 10-12 лет, в течение которого единственным признаком патологии являются изменения на ЭКГ.

 Никаких других симптомов при этом заболевании не выявляется, чем объясняется редкое обращение пациентов к врачу-кардиологу или другим специалистам – в ряде случаев проявления синдрома Бругада достаточно редкие и слабовыраженные. Тем не менее, это не снижает риск ВСС, обусловленной данной патологией.

**Диагностика. Электрокардиографические критерии диагноза синдром Бругада.**

 Основой диагностики является регистрация на ЭКГ покоя патогномоничных для заболевания изменений в виде полной или неполной БПНПГ с косонисходящим подъемом сегмента ST (с точки J) над изоэлектрической линией в одном или более правых прекордиальных отведениях (V1 и/или V2), которые могут транзиторно исчезать, инвертированный зубец Т, а также периодическое удлинение интервала PR. Впервые специфические изменения конечной части желудочкового комплекса, связанные с 16 частыми семейными случаями синкопальных состояний или ВСС были описаны в 1992 году испанскими кардиологами братьями Педро Бругада (Pedro Brugada) и Джозепом Бругада (Josef Brugada), работающими в различных европейских клиниках [26]. Впоследствии представлено три возможных типа ЭКГ изменений, характеризующих синдром Бругада (табл. 2, рис. 2) [21; 27]. Тип 1, описанный в 1992, характеризуется значительной элевацией сегмента ST, принимающей «сводчатую» конфигурацию (coved) с амплитудой J волны или элевацией сегмента ST >2 мм или 0.2 милливольта на пике, в сочетании с негативной направленностью T волны, с небольшим изоэлектрическим разделением.

 Манифестация Бругада-паттерна 1-го типа может присутствовать спонтанно, провоцироваться лихорадкой или ваготоническими состояниями, а также рядом лекарственных препаратов, блокирующих натриевые каналы [23]. Тип 2 также имеет высокое начало элевации ST, но, в этом случае, амплитуда J волны дает начало постепенному убыванию элевации сегмента ST, застывающем на уровне > 1 мм выше изолинии, в сопровождении положительной или двухфазной T волны, что в результате приводит к «седловидной» конфигурации (saddleback). Тип 3 характеризует элевация сегмента ST < 1 мм, которая может быть обеих конфигураций, но чаще отмечают «седловидную».

**Жалобы и анамнез**

Общей причиной жалоб пациентов является развитие пароксизма ЖТ. В зависимости от длительности приступов и от частоты сокращения желудочков в момент пароксизма жалобы могут варьировать – в лёгких случаях больные могут отмечать лишь учащённое сердцебиение, беспричинное головокружение, дискомфорт в груди (в ряде случаев проявления и вовсе отсутствуют), в тяжёлых – интенсивную загрудинную боль, удушье, пресинкопальные и синкопальные состояния. В некоторых случаях, тахикардия не прекращается спонтанно, и это приводит к остановке сердца. Жалобы на учащенное сердцебиение и боли в грудной клетке не являются обязательными. Изолированные жалобы, связанные исключительно с пресинкопальными состояниями (эпизоды головокружения, сопровождающиеся слабостью) у больных встречаются очень редко.

 С целью стратификации риска ВСС, в ходе сбора анамнеза необходимо узнать клинические особенности потери сознания и, руководствуясь подробной клинической историей, провести оценку отличий между аритмическим синкопе и синкопе другого происхождения. Обморок, связанный с нарушениями ритма сердца, в отличие от 21 неврогенного, характеризуется внезапным началом и быстрым окончанием, как только ЖТ прерывается.

**Лечение**

 Специфического лечения заболевания не существует, применяют медикаментозную (антиаритмическую) терапию, используют разнообразные имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД).

 Тактика лечения пациентов с синдромом Бругада напрямую зависит от стратификации риска ВСС. Риск серьезных неблагоприятных сердечных событий у бессимптомных пациентов без спонтанного ЭКГ Бругада-паттерна 1-го типа или только с электрокардиографическими изменениями, вызванными приемом лекарств, является низким и такие пациенты обычно находятся под наблюдением без лечения. Имплантация ИКД бессимптомному пациенту без спонтанной элевации сегмента ST сводчатого типа не принесла каких-либо преимуществ

Рекомендации по медикаментозному лечению синдрома Бругада основаны на данных об эффективности и безопасности применяемых лекарственных средств, полученных в основном в наблюдательных исследованиях. С целью восстановления баланса ионных токов во время сердечного ПД, у больных синдромом Бругада были протестированы лекарственные препараты, подавляющие калиевый ток Ito или активирующие токи INa и ICa. Для лечения непрерывно рецидивирующих ЖА, приводящих к частому срабатыванию ИКД («электрическому шторму») предлагается использовать хинидин и изопротеренолол, однако рандомизированные клинические исследования малочисленны и включают малое количество пациентов.

 Хинидин относится к ААП I класса. Свойство ААП I класса блокировать натриевые каналы применяется для провоцирования подъема сегмента ST 1-го типа у пациентов с подозрением на синдром Бругада. Помимо блокады натриевых каналов, ААП I класса также замедляют процесс их восстановления и как следствие удлиняют ЭРП в различной степени: ААП Iа класса (новокаинамид, аймалин, хинидин) умеренно удлиняют ЭРП, ААП Iс класса (флекаинид и пропафенон) значительно замедляют скорость проведения, почти не изменяя пролжительность ЭРП. Подобные электрофизиологические воздействия и проаритмогенный эффект, оказывамые препаратами ААП I класса, делают сомнительным их участие в лечении заболевания, вызванного снижением суммарного натриевого тока INa. Однако в ряде наблюдений показана эфективность применения хинидина у больных синдромом Бругада, что связано с его способностью блокировать активность тока Ito [22; 76]. Убедительно показана неэффективность таких препаратов, как бета-адреноблокаторы и амиодарон при лечении синдрома Бругада [31]. Недавно появились сведения, что эпикардиальная катетерная абляция, нацеленная на аномальные области передней части ВТПЖ помогает снизить частоту повторных эпизодов ФЖ и нормализует элевацию сегмента ST на ЭКГ

**Реабилитация**

 В настоящее время специальных рекомендаций по реабилитации больных синдромом Бругада не существует. После интервенционного вмешательства или имплантации ИКД пациентам с синдромом Бругада проводятся такие же реабилитационные мероприятия, как и пациентам с другой сердечно-сосудистой патологией, перенесшим интервенционные вмешательства или имплантацию ИКД. Специальной реабилитации пациенты после имплантации ИКД и заживления раны не требуют. В отдельных случаях предполагается ограничение значительных физических нагрузок в течение 1 месяца после имплантации ИКД, щадящий режим физической активности, ограничение подвижности большой амплитуды конечности на стороне имплантации. В дальнейшем проводится расширение уровня физической активности.

 **Профилактика**

Профилактики синдрома Бругада как заболевания не существует. Профилактические мероприятия у пациентов с синдромом Бругада заключаются в профилактике основных факторов, определенных как потенциальные триггеры ЖТ и ВСС при синдроме Бругада (см. Приложение Г1, таблица П3). Повышение образовательного уровня и изменение образа жизни для предотвращения ЖА имеют решающее значение для больных синдромом Бругада. Пациенты должны быть проинформированы о различных модуляторах и провоцирующих факторах, которые могут вызвать злокачественные аритмии. Провоцирующие факторы включают некоторые психотропные препараты и анестетики, кокаин, чрезмерное потребление алкоголя. Эти агенты и противопоказанные лекарственные препараты следует избегать

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <https://cdo.krasgmu.ru/pluginfile.php/576320/mod_resource/content/1/%D0%94%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0%20%D0%B8%20%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D0%A2%D0%AD%D0%9B%D0%90.%20%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8.pdf>
2. https://racvs.ru/clinic/files/2020/brugada.pdf