

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России)

Синдром Бругада

Выполнил: ординатор 1 года
Кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО
Аникин Р.А.

Красноярск, 2021 г.

Содержание:

1. Введение
2. Генетические основы синдрома Бругада
3. Роль полиморфизма мтДНК в манифестации СБ
4. Молекулярный патогенез СБ
5. Патогенез жизнеугрожающих желудочковых аритмий и ВСС

Введение.

Синдром Бругада – первичная (наследственная) болезнь аритмогенеза, характеризующаяся наличием типичного клинико электрокардиографического симптомокомплекса, включающего особую форму блокады правой ножки пучка Гиса

(БПНПГ) с подъёмом сегмента ST в одном или нескольких правых грудных отведениях на электрокардиограмме, отсутствием структурной патологии сердца и различными жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями, которые приводят к резкому повышению риска развития внезапной сердечной смерти.

Внезапная сердечная смерть занимает одно из ведущих мест в структуре как общей, так и кардиоваскулярной смертности. Одной из известных причин внезапной сердечной смертности

преимущественно у молодых мужчин является синдром Бругада. Синдром Бругада – это злокачественный клинико-электрографический аритмический синдром, который характеризуется элевацией сегмента ST в правых предсердных отведениях (V1-V3), блокадой правой ножки пучка Гиса на ЭКГ и проявляющийся в виде рецидивирующих обмороков или эпизодов внезапной сердечной смерти вследствие полиморфной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков у лиц без органических изменений в сердце. Распространенность этого синдром составляет 4-12% всех внезапных смертей и 20% смертей у пациентов со структурно нормальным сердцем. В странах Юго-Восточной Азии частота встречаемости синдрома Бругада составляет 15 случаев на 10 000, в западных странах – от 1 до 5 случаев на 10 000 и у мужчин в 8-10 раз выше, чем у женщин. Средний возраст составляет около 40 лет

Генетические основы синдрома Бругада.

Синдром Бругада является генетически детерминированным и наследуется по аутосомно-доминантному типу. Наиболее частой причиной является мутация в гене SCN5A на коротком плече 3-ей хромосомы 3p21-24. Помимо этого, на сегодняшний день известны другие гены, мутация которых может привести к СБ (SCN5A, GPD1L, SCN1B, SCN2B, SCN3B, RANGRF, SLMAP, KCNE3,

KCNJ8, HCN4, KCNE5, KCND3, CACNA1C, CACNB2B, CACNA2D1 и TRPM4).

Ген SCN5A кодирует синтез сердечной α -субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала Nav1.5, через который осуществляется быстрый деполярирующий натриевый ток (I_{Na}). Также этот канал обеспечивает поздний входящий натриевый ток (I_{NaL}), влияющий на реполяризацию и рефрактерность. Мутации гена SCN5A, которые увеличивают поздний ток I_{NaL} (gain of function – усиление функции), вызывают синдром удлиненного интервала Q–T, тип 3 (LQTS3), а мутации, которые уменьшают пиковый компонент I_{Na} (loss of function – потеря функции), ведут к нескольким различным фенотипам, включая синдром Бругада, синдром слабости синусного узла (СССУ) и нарушения сердечной проводимости, которые могут быть прогрессирующими по своей природе (болезнь Леви–Ленегра)

Хотя эти различные аритмические синдромы первоначально считались отдельными нозологиями, последние данные указывают на большее совпадение клинических проявлений и биофизических дефектов, ассоциированных с мутациями в гене натриевого канала, чем это оценивалось ранее.

Описаны отдельные мутации гена SCN5A, индуцирующие сложный фенотип заболевания, включающий брадикардию, дефекты проводимости, LQTS3 и синдром Бругада. Например, мутация 1795insD приводит к СССУ, нарушениям проводимости, синдрому Бругада и LQTS3. Удаление лизина (delK1500) в линкере DIII- DIV SCN5A отображается вариабельностью фенотипа с признаками LQTS3, синдрома Бругада.

Замена глицина на аргинин (G1406R в оригинальной публикации, G1408R в настоящей нумерации) в регионе DIII-S5/S6 вызывает синдром Бругада и нарушения проводимости, а замена глутаминовой кислоты лизином (E161K) в области DI-S2 к этим двум нарушениям добавляет СССУ. Отмечено сочетание признаков синдрома Бругада с СССУ и фибрилляцией предсердий. Клинические признаки LQTS3 и нарушения проводимости описаны у пациентов с мутацией delKPQ1505-1507, расположенной рядом с делецией delK1500. Дополнительные доказательства наличия переkreщивания фенотипов

мутаций сердечного натриевого канала были получены из наблюдения S.G. Priori et al., когда блокаторы натриевых каналов, позволяющие обнажить маску синдрома Бругада в случае скрытого течения болезни, индуцировали подъем сегмента ST в правых грудных отведениях не только при синдроме Бругада, но также у пациентов с LQTS3 .

Эти данные указывают на интригующее клиническое и генетическое перекрытие между названными аритмическими синдромами, ранее считавшимися отдельными, самостоятельными заболеваниями, известное как перекрестный (overlap) синдром. Механизмы, с помощью которых один и тот же или подобный биофизический фенотип потери функции (loss of function) может вызывать несколько различных клинических фенотипов, таких как дефекты сердечной проводимости, CCCU и синдром Бругада, до конца не изучены. Проведение границы между такими разными электрофизиологическими сущностями является сложной, но необходимой задачей, позволяющей принять решение о типе имплантируемого устройства. Необходимо отметить, что наибольший риск развития желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти имеют пациенты с синдромом Бругада, которые должны быть лучше защищены посредством имплантации кардиовертера-дефибриллятора, в отличие от больных с дефектами проводимости, нуждающихся в имплантации электрокардиостимулятора.

Предполагается, что множественные биофизические дефекты одиночных мутаций SCN5A, а также эпигенетические и генетические модифицирующие факторы могут лежать в основе многих случаев перекрывающихся клинических проявлений. Данные мутации приводят к нарушению входящего натриевого или кальциевого тока, либо увеличение выходящего калиевого тока.

1. Мутации, вызывающие нарушение тока ионов натрия.

Ген, кодирующий структуру белка α -субъединицы натриевых каналов. При мутации в гене SCN5A происходит уменьшение количества или ускорение инактивации натриевых каналов в клетках эпикарда правого желудочка. На

данный момент описано более 300 родственных мутаций в SCN5A, что составляет подавляющее большинство случаев положительных генотипов .

Найден второй локус в 3-й хромосоме, расположенный рядом с SCN5A. Ген GPD1-L кодирует глицерол-3- фосфатдегидрогеназу 1 типа. Было установлено, что мутации в данном гене приводят к нарушению ферментативной активности и к частичному снижению токов ионов натрия.

Мутации в гене SCN1B, кодирующем субъединицу NaV β 1 сердечного натриевого канала также приводят к нарушению функции натриевого канала.

SCN3B кодирует субъединицу NaV β 3 натриевого канала сердца. Мутация в этой субъединице нарушает внутриклеточный транспорт и экспрессию натриевых каналов на поверхности клетки, приводит к снижению активной мощности натриевого тока, ускоренной инактивации и замедлению реактивации натриевых каналов.

Ген SCN2B кодирует β 2-субъединицу натриевого канала. Мутация в гене приводит к значительному снижению плотности тока натрия за счет снижения экспрессии натриевого канала NaV1.5 на поверхности клеток.

Этот ген кодирует нейрональный натриевый канал NaV1.8. Коэкспрессия SCN5A-WT с SCN10A приводит к значительной потере функции ионов натрия в сердце, что способствует появлению синдрома Бругада.

Траскрипционный фактор HEY2 так же ассоциирован с СБ. PKP2, кодирующий десмосомный белок плакофиллин-2, известен как ген предрасположенности к правожелудочковой аритмогенной кардиомиопатии. Мутации в этом гене приводят к нарушению десмосом и к потере функции натриевых каналов, что обуславливает появление СБ.

Миссенс-мутации в RANGRF связана с СБ, т.к приводит к снижению тока ионов натрия.

Мутации в сарколеммальном мембраносвязанном белке (SLMAP) (компонент Т-трубочек и саркоплазматического ретикулума) повреждает интегральный мембранный белок NaV 1.5, вызывая тем самым нарушение функции в ионных натриевых каналах

2. Мутации, вызывающие потерю функции тока кальциевого канала.

Мутации в гене *CACNA1C*, который кодирует α -субъединицу потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа, *CaV1.2*, ассоциированы с одной из причин СБ.

Ускоренная инактивация кальциевых каналов L-типа из-за мутации в *CACNB2b*, кодирующим β -субъединицу кальциевого канала, *CaV1.2*, *CaV β 2* лежит в основе синдрома Бругада. *CACNA2D1* кодирует $\alpha_2\beta$ -субъединицу потенциалзависимого кальциевого канала, уменьшая кальциевый ток.

3. Мутации, вызывающие усиление функции токов калиевого канала.

Мутации в гене *KCNE3* (*MiRP2*) были также ассоциированы с синдромом Бругада. *MiRP2* модулирует сердечные калиевые каналы, включающие желудочковые транзиторные выходящие калиевые токи (*I_{to}*) и медленно активируемый калиевый канал задержанного выпрямления (*I_{Ks}*). Ко-экспрессия мутаций *KCNE3* с *WT-KCND3* приводит к усилению функции калиевых каналов и ускоренной кинетике *I_{to}*.

KCND3 кодирует *KV4.3*, α -субъединицу *I_{to}*-канала. Мутация в *KCND3* ведет к увеличению транзиторного наружного калиевого тока, ассоциированного с СБ.

Помимо того, что мутация в гене *SCN1B*, который кодирует вспомогательную *NaV β 1*-субъединицу потенциалзависимого натриевого канала, которая приводит к уменьшению натриевого тока, может также увеличивать транзиторный наружный калиевый ток (*I_{to}*), когда имеется ко-экспрессия с *WT-KCND3*.

Мутации в *KCNJ8*, кодирующей *Kir6.1*, приводят к усилению функции АТФ-зависимых калиевых каналов (*I_{K-ATP}*), которые при нормоксических условиях закрыты. Это приводит к акцентуации потенциала действия, а также к депрессии плато, приводящей к одному из фенотипов СБ.

4. Другие генетические варианты

Ионный канал с транзиторным рецепторным потенциалом меластатинового белка 4 (*TRPM4*), кодирующий активированный кальцием неселективный катионный канал. Мутации *TRPM4*, вызывающие как усиление, так и потерю функции канала, были связаны с СБ.

Роль полиморфизма мтДНК в манифестации СБ

Данные некоторых исследований указывают на то, что дисфункция митохондрий (снижение продукции АТФ и повышение уровня активных форм кислорода) в миокарде имеет аритмогенный эффект. Снижение отношения АТФ/АДФ приводит к открытию калиевых каналов, вследствие этого замедляется проведение импульса, а окислительный стресс влияет на возбудимость кардиомиоцитов, в частности, за счет сокращения поступления в клетку натрия и кальция. Таким образом, митохондриальная дисфункция вызывает изменения, схожие с эффектом мутаций при синдроме Бругада.

Митохондриальная ДНК (мтДНК) кодирует 13 субъединиц комплексов дыхательной цепи митохондрий, и мутации мтДНК могут нарушать функцию окислительного фосфорилирования, приводя к снижению синтеза аденозинтрифосфорной кислоты и повышению продукции активных форм кислорода (окислительному стрессу). Некоторые заболевания, вызываемые мутациями мтДНК, характеризуются в том числе нарушениями в проводящей системе сердца: например, при синдроме Кернса – Сейра, связанном с делецией примерно 5000 п.н. мтДНК, может развиваться полная атриовентрикулярная блокада. Аритмия и внезапная сердечная смерть могут развиваться и при синдроме MELAS у носителей наиболее частой митохондриальной мутации – А2343G.

Митохондриальная ДНК человека характеризуется высоким уровнем полиморфизма в популяциях. Сложно найти двух неродственных друг другу индивидов, которые бы имели одинаковую последовательность митохондриального генома. Поскольку мтДНК не рекомбинирует в мейозе, последовательно возникающие мутации образуют устойчивые гаплотипы. Родственные друг другу гаплотипы объединяют в гаплогруппы. Каждая гаплогруппа имеет буквенное обозначение и характеризуется своим устойчивым набором замен в мтДНК. Это могут быть и замены аминокислот в белках, и замены в митохондриальных генах рибосомных и транспортных РНК. Этот популяционный полиморфизм может иметь некоторую

функциональную значимость, влияя (в пределах нормы) на функцию дыхательной цепи и, соответственно, митохондрий.

Исследования популяционного полиморфизма мтДНК как потенциального «модификатора» фенотипа кардиологических заболеваний проводились неоднократно. Однако, принимая во внимание значительную географическую дифференциацию полиморфизма мтДНК, всегда следует учитывать популяционную специфику. Например, в одном исследовании, проведенном в Испании, было показано, что у больных с гипертрофической кардиомиопатией чаще встречается гаплогруппа Т по сравнению с популяционной выборкой, тогда как в другом исследовании, проведенном в популяции датчан, фактором риска была гаплогруппа Н.

Два зарубежных исследования, посвященные анализу митохондриального генома у пациентов с синдромом Бругада, указывают на возможную роль полиморфизма мтДНК в проявлении заболевания. При секвенировании митохондриальных генов транспортной РНК у пациентов иранского происхождения были выявлены три потенциально патогенные мутации в гетероплазмичном состоянии. Согласно данным другого исследования, проведенного в итальянской популяции, гаплогруппы Т и J, объединяемые общим полиморфизмом T4216C, встречаются у всех симптомных пациентов со спонтанным Бругада-паттерном 1-го типа на электрокардиограмме. Авторы высказали предположение, что принадлежность мтДНК к гаплогруппам Т и J – важный модифицирующий фактор, способствующий проявлению фенотипа синдрома Бругада.

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 I_{to}. 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 I_{Na} и I_{Ca-L} , образующих входящие ионные токи, по отношению к значительной плотности I_{to} 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 эпикардальном слое миокарда правого желудочка и не затрагивают эпикард левого желудочка, что связывают с меньшей плотностью тока I_{to} 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. Таким образом, эндокард может стать источником повторного возбуждения преждевременно реполяризованного эпикарда. Antzelevitch С и коллеги назвали такой механизм развития аритмий «ре-ентри 2-й фазы»

Список литературы

1. Альманах клинической медицины. 2019; 47 (1): 66–71, Исследование модифицирующей роли полиморфизма митохондриальной ДНК в манифестации синдрома Бругада Голубенко М.В., Михайлов В.С.2, Захлязьминская Е.В.
2. Дульченко В.С., Василенко А.А., Магомедова А.Х., Хидирова Л.Д. Основные аспекты синдрома Бругада «новосибирский Государственный медицинский университет» Минздрава России
3. Синдром Бругада и перекрестные синдромы сердечной натриевой каналопатии: различные маски мутации гена SCN5A Тип статьи: оригинальная статья Л.А. Бокерия, И.В. Проничева, С.Ю. Сергуладзе, Б.И. Кваша, Е.С. Котанова, 2018 год
4. Клинические рекомендации Минздрава Российской Федерации, Синдром Бругада, 2020 год.