

Синдром Бругада

Подготовила студентка МГМСУ им
А.И.Евдокимова

6 курса Лечебного факультета

Мартынова Мария Михайловна

ИСТОЧНИКИ

- NATURE REVIEWS | CARDIOLOGY
VOLUME 13 | DECEMBER 2016

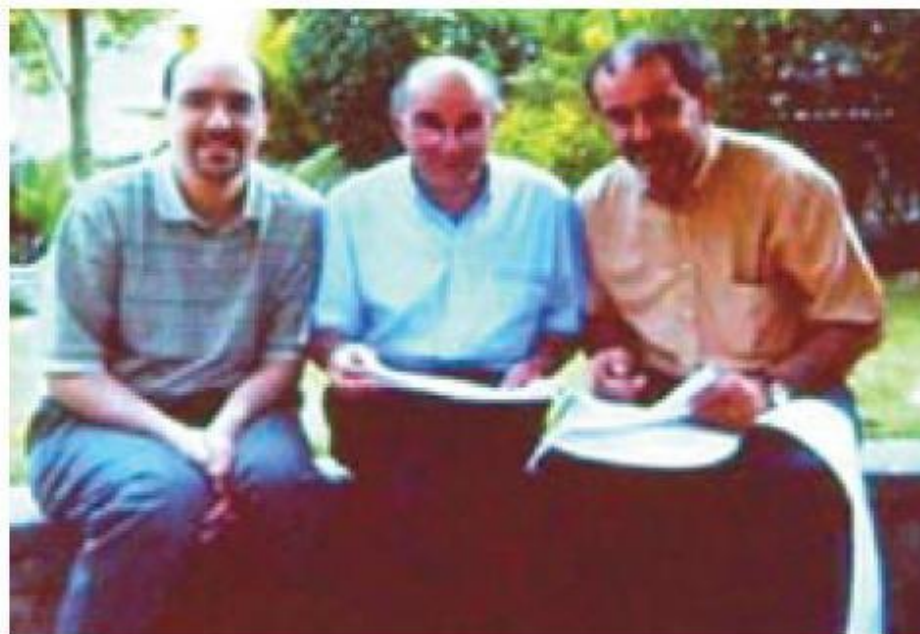
<http://www.nature.com/nrcardio>

- Heart Rhythm, Vol 10, No 12, December 2013

<http://www.heartrhythmjournal.com>

Синдром Бругада (СБ)

- Наследственное заболевание
- Высокий риск внезапной сердечной смерти (SCD)
- Желудочковые аритмии (VA)
- Отсутствие отчетливо выраженных структурных заболеваний сердца



Впервые описан в 1992 году братьями
Педро и Джозефом Бругада

Genes associated with Brugada syndrome

Gene	Protein	Chromosomal locus	Proportion of Brugada syndrome attributed to genetic variants (%)
Calcium channel			
CACNA1C	Voltage-dependent L-type calcium channel subunit $\alpha 1c$	12p13.33	6.6
CACNB2B	Voltage-dependent L-type calcium channel subunit $\beta 2$	10p12.33-p12.31	4.8
CACNA2D1	Voltage-dependent calcium channel subunit $\alpha 2/\delta 1$	7q21.11	1.8
TRPM4	Transient receptor potential cation channel subfamily M member 4	19q13.33	<1
Sodium channel			
SCN5A	Sodium channel protein type 5 subunit α	3p21	11–28
SCN10A	Sodium channel protein type 10 subunit α	3p22.2	5.0–16.7
GPD1L	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like protein	3p22.3	<1
SCN1B	Sodium channel subunit $\beta 1$	19q13.12	1.1
SCN2B	Sodium channel subunit $\beta 2$	11q23.3	<1
SCN3B	Sodium channel subunit $\beta 3$	11q24.1	<1
RANGRF	Ran guanine nucleotide release factor	17p13.1	<1
SLMAP	Sarcolemmal membrane-associated protein	3p14.3	<1
PKP2	Plakophilin-2	12p11	<1
Potassium channel			
KCND3	Potassium voltage-gated channel subfamily D member 3	1p13.2	<1
KCNE3	Potassium voltage-gated channel subfamily E member 3	11q13.4	<1
KCNJ8	ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 8	12p12.1	2.0
HCN4	Potassium/sodium hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4	15q24.1	<1
KCNE5	Potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory β subunit 5	Xq22.3	<1

Выводы

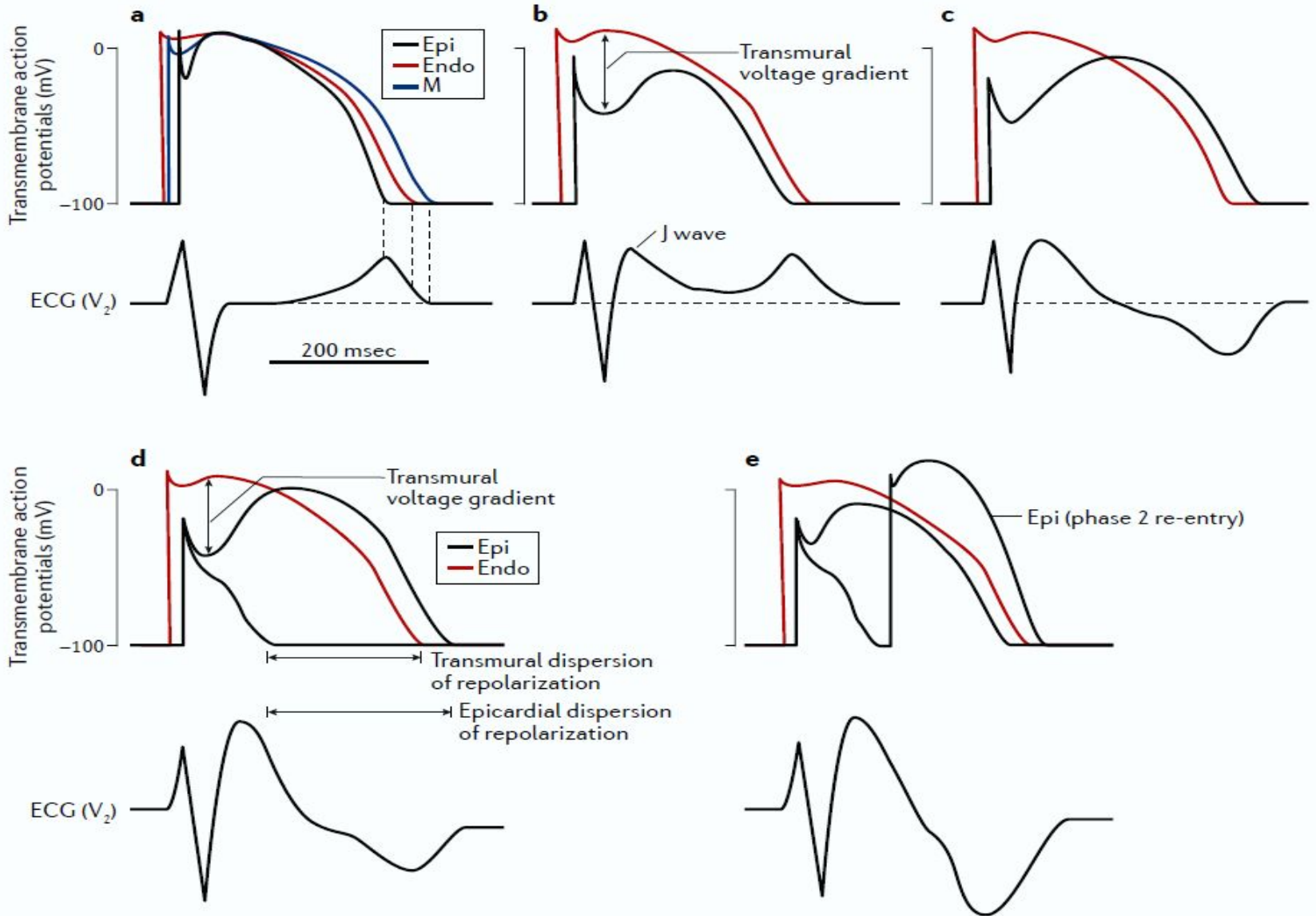
- Редкие изменения кодирования генов аритмической восприимчивости, за исключением SCN5A, не вносят существенного вклада в развитие Синдрома Бругада
- Степень различий мутаций, соответствующие риску VA или SCD, остается неясной, и следовательно не способствует стратификации риска
- Генетический скрининг рекомендован для членов семьи пациента с СБ для дальнейшего изучения заболевания.

Клеточные механизмы

- Гипотеза реполяризации
- Гипотеза деполяризации
- Гипотеза миграции клеток нервного гребня



Теория реполяризации



Исследователи	Выводы
Koncz и коллеги	<p>Увеличение трансмурального градиента в стенке левого желудочка, отвечающего за аномалии реполяризации, лежащие в основе синдрома ранней реполяризации, также как и в синдроме Бругада, дают сходную ЭКГ картину: повышение точки J (элевация сегмента ST), или нечеткости конечного комплекса QRS.</p>
Patocsikai and Antzelevitch	<p>Абляция эпикарда правого желудочка уменьшает проявления J волны и элевации сегмента ST, и устраняет аритмическую активность с помощью разрушения клеток с самым заметным вырезом ПД. Следовательно, клетки ответственные за нарушения реполяризации из-за которых запускается механизм Re-entry (VA: VF, VT) в конечном счете устранены.</p>

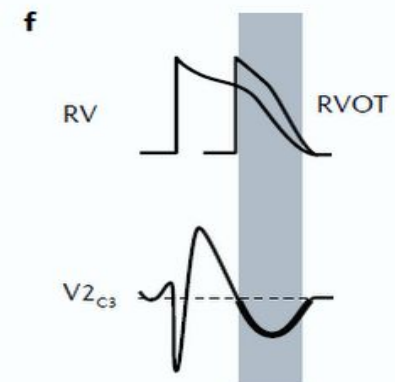
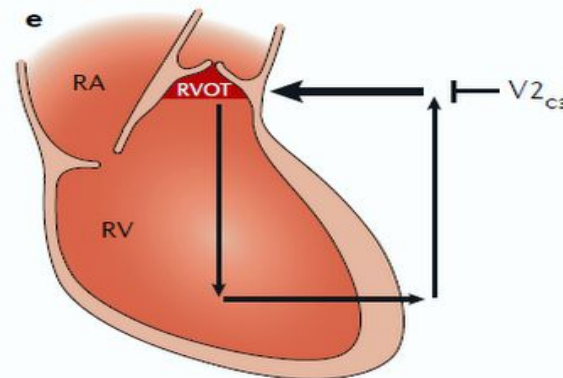
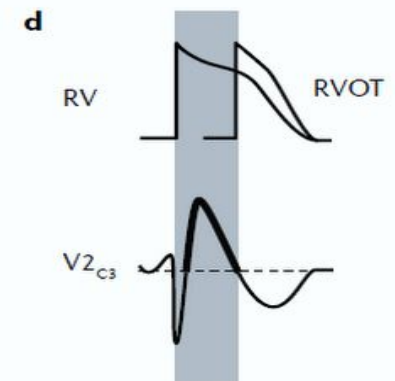
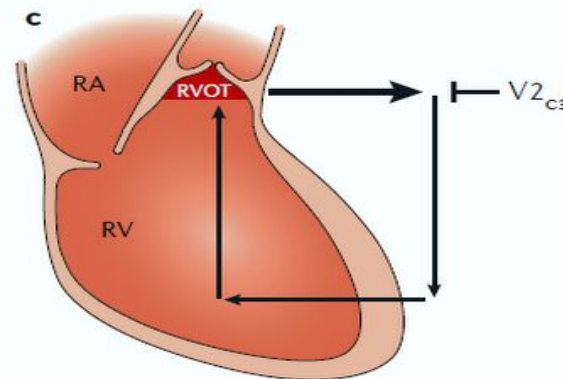
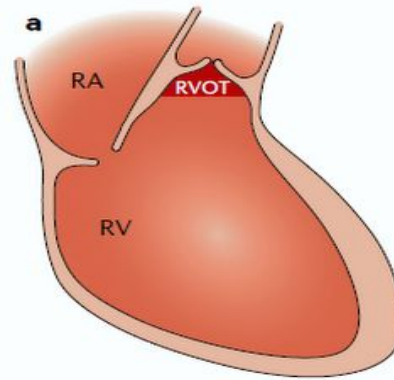
Теория деполяризации

Гипотеза деполяризации утверждает, что медленная проводимость в выводном тракте правого желудочка (RVOT) играет основную роль в электрокардиографических и аритмических проявлениях синдрома Бругада

Теория депорядизации

С-d: Ход
возбуждения от
RV к RVOT

Е-f: Разворот
градиентов ПД
между RV и RVOT



Подтверждение

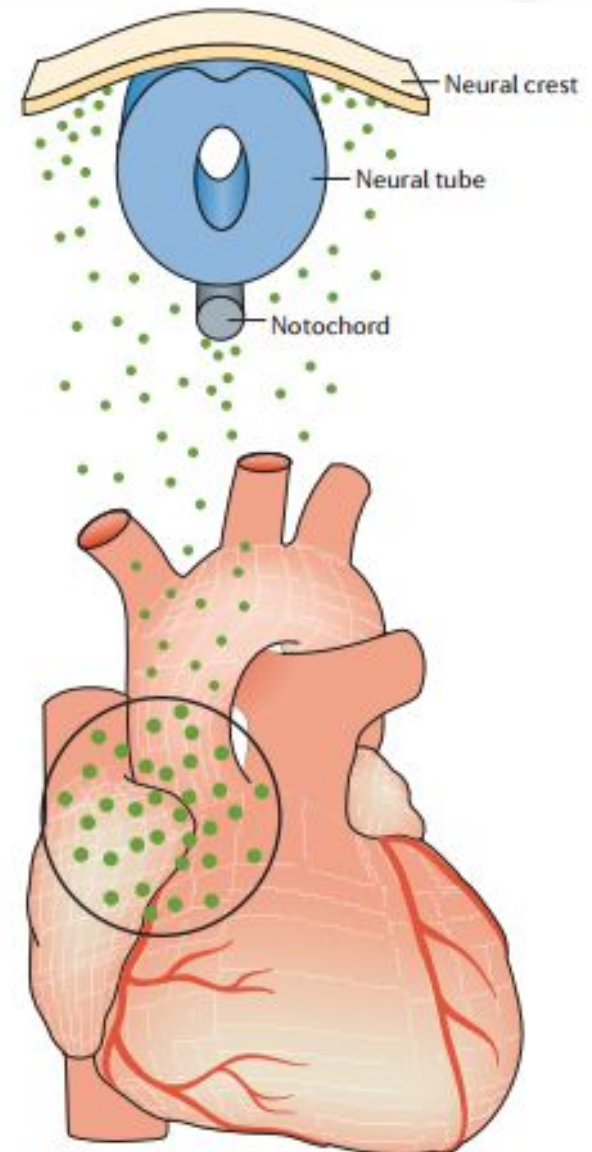
- Nademanee and colleagues, доказали, что радиочастотная абляция мест эпикардальных отображенных поздних потенциалов биполярных электрокардиограмм в RVOT пациентов с СБ значительно снижает риск желудочковых аритмий и высоту сегмента ST.

Заключение: что удаление мест с медленной проводимостью в RVTO, методом Радиочастотной абляции является эффективным в отношении пациентов с СБ.

Гипотеза миграции клеток нервного гребня

Механизмы реполяризации и деполяризации лежащие в основе СБ не являются взаимоисключающими и могут играть синергическую роль.

В попытке передать единое объяснение, Elizari et al. предложили, что RVOT и его близлежащие структуры имеют разные эмбриологические происхождение по сравнению с остальной частью сердца.



Согласно этой гипотезе, аномальная экспрессия клеток сердечного нервного гребня приведет к ненормальному выражению Connexin особенно Cx43, создавая таким образом трансмуральное и региональное гетерогенное распределение Cx43 в результате ремоделирования тканей, что вызывает задержку деполяризации и неоднородность реполяризации RVOT, что и вызывает изменения на ЭКГ, наблюдаемые у пациентов с СБ.

Некоторые теории и исследования

Роль Connexin (Cx43)	В серии из шести случаев после вскрытия и In vivo образцов RVOT выявлен эпикардальный и интерстициальный фиброз, соответствующие аномальными потенциалами действия. При этом экспрессия Cx43 была снижена.
Agullo-Pasqual and colleagues	Perinexus- микродомен, окружающий узлы сердечной щели, которые содержат повышенные уровни Cx43 и белок натриевого канала Nav1,5.

Таким образом,

Общий клинический фенотип СБ (аномалии ЭКГ) может быть вызван различными патофизиологическими механизмами или их сочетанием.

Эпидемиология

- Азиатские страны и страны Юго-Восточной Азии
- 5-20 случаев на 10 000 жителей по всему миру
- В 8-10раз чаще мужчины
- 41+/- 15лет

Особенности СБ у женщин

- На 2016 год 42% из 542 человек
- Бессимптомно

Риск аритмических событий выше, в сочетании СБ с

1. Фибриляцией предсердий
2. Удлиненным интервалом PQ (PR)
3. Дисфункцией синусового узла

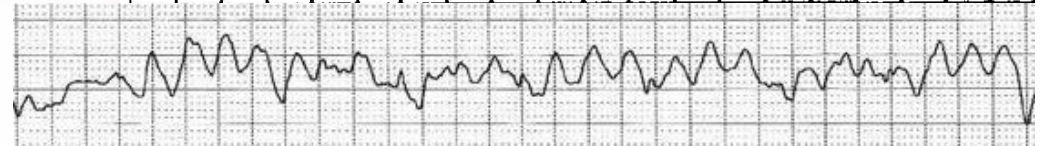
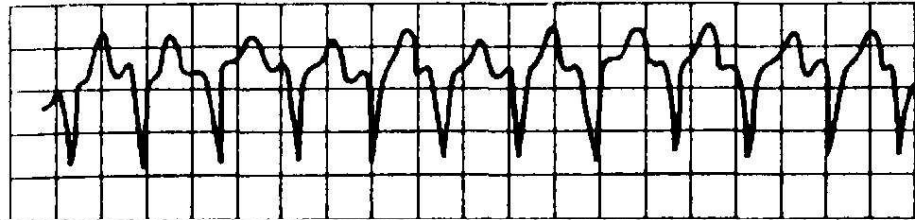
Синдром Бругада у детей и ПОЖИЛЫХ

!Возраст не связан с прогнозом

- У детей с клиническими проявлениями риск развития сердечных событий 4,5% в течение года
- У бессимптомных- прогноз благоприятный
- Среди пациентов старше 70 лет аритмий не наблюдалось

Клинические проявления

- VA или aborted SCD
- Обморок
- Ночное агональное дыхание
- Сердцебиение



Факторы риска развития SCD

- Пациент после aborted SCD 7,7% риска развития рецидива в течение года
- Безсимптомные пациенты с СБ имеют риск SCD 0,25% в течение года

Brugada et al 8% случаев в течение 33+/-39 мес.

Priori et al 6% случаев в течение 34+/-44 мес.;

1% случаев в течение 40+/-50мес. и 30+/-21мес. наблюдения, соответственно, Eckardt et al и Giustetto et al.,

Probst et al 1,5% 31 месяц наблюдения.

Трудности ведения пациентов с СБ

- Нет четкой тактики ведения пациентов с низким риском SCD
- Имплантируемые ICD на 2016 год

У 20% пациентов с СБ отмечались неуместные разряды

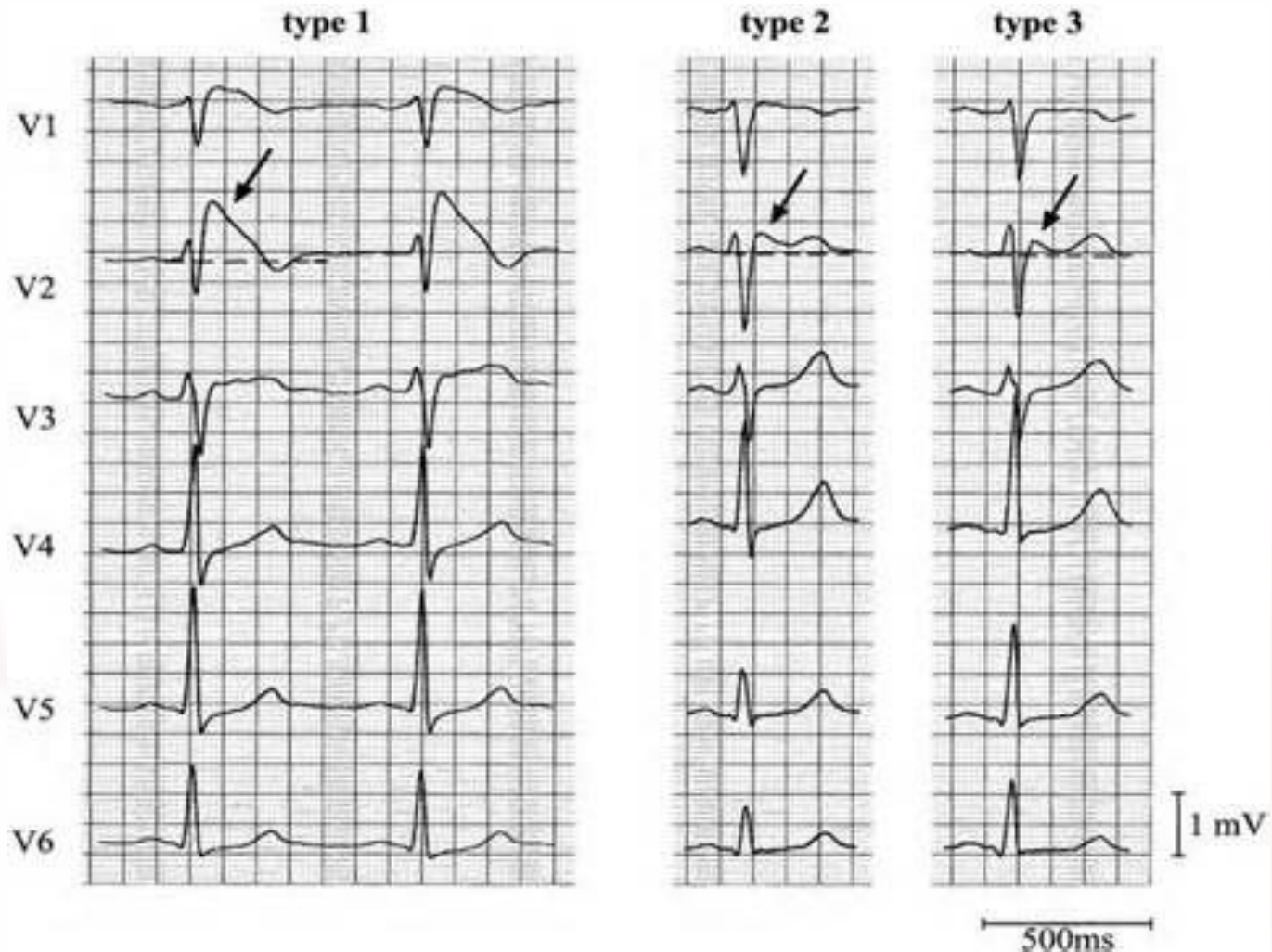
У 20% выявлены осложнения, связанными с установленным устройством (12% были результатом дисфункции электродов)

Brugada Syndrome (BrS) Expert Consensus

Recommendations on Brugada Syndrome Diagnosis

1. У пациентов с элевацией сегмента ST 1 типа более или равно 2мм в 1ом и более правых отведениях (V1, V2), возникающие спонтанно, либо во время проведения провокационных проб с в/в антиаритмических препаратов I класса
2. У пациентов с 2 или 3 типом элевации сегмента ST в 1 и более правых отведениях (V1, V2), регистрируемый в том случае когда провакационный тест с введением в/в антиаритмических препаратов 1 класса, индуцируют морфологию 1 типа ЭКГ

Типы изменений сегмента ST



Параметры	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Амплитуда волны J	≥ 2 мм	≥ 2 мм	≥ 2 мм
T-зубец	Отрицательный	Положительный или двухфазный	Положительный
Конфигурация ST	coved	saddleback	saddleback
Конечная часть ST	Постоянно отрицательный	Элевация ≥ 1 мм	Элевация < 1 мм

Дифференциальный диагноз

К патологиям, вызывающим элевацию сегмента ST в правых грудных отведениях, относят:

- Синдром ранней реполяризации
- Аритмогенная дисплазия миокарда правого желудочка
- Острый миокардит
- Острый перикардит, гемоперикард
- ОИМ,
- Острая тромбоэмболия легочной артерии
- Гиперкальциемия, гиперкалиемия
- Mediastinal tumor compressing right ventricular outflow tract
- СУИ Q-T 3 тип
- Блокада правой ножки пучка Гиса
- гипотермия

Expert Consensus Recommendations on Brugada Syndrome Therapeutic Interventions

Класс I

1. Следующие изменения образа жизни рекомендуются всем пациентам с диагнозом СБ

А) Избегание лекарств, которые могут вызывать или усугубить повышение сегмента ST в правых отведениях

www.Brugadadrugs.org

Б) избегание чрезмерного употребления алкоголя.

С) немедленное лечение лихорадки жаропонижающими препаратами

2. Имплантация ICD рекомендована пациентам, которые

А) пережили остановку сердца (cardiac arrest) и/или

Б) имеют задокументированный приступ спонтанной желудочковой тахикардии с /без потери сознания.

Класс IIa

3. Имплантация ICD может быть полезна пациентам со спонтанным ЭКГ1 типа , которые имели эпизоды потери сознания , вероятно вызванных желудочковой аритмией.

4. Хинидин может быть полезен пациентам с диагнозом СБ и историей аритмических бурь.

5. Хинидин может быть полезен у пациентов с диагнозом СБ, которые

А) имеют право на установку ICD, но имеют противопоказания или отказывается от него и/или

Б) имеют задокументированные приступы суправентрикулярной аритмии, которые требуют лечение

6. Инфузия Изопротеренола может быть полезной для купирования антиаритмических бурь у пациентов с СБ

Класс IIb

7. Имплантация ICD может быть рассмотрена у пациентов с диагнозом СБ, у которых развивается ФЖ во время запрограммированной электрической стимуляции (индуцируемые пациенты)

8. Хинидин можно рассматривать у бессимптомных пациентов с диагнозом СБ со спонтанным 1 типом ЭКГ

9. Катетерная абляция может быть рассмотрена у пациентов с диагнозом СБ и историей аритмических бурь или повторных ударов ICD.

Класс III

10. Имплантация ICD не показана бессимптомным пациентам, с лекарственной-индуцированной ЭКГ 1 типа и на основании только семейной истории SCD

Электрофизиологическое исследование

Study	Number of patients	EPS predictive of events?	Inducibility rate (%)	Stimulation protocol
Eckardt et al. (2002) ¹¹³	41	No	68	2 sites
Priori et al. (2002) ⁵⁷	86	No	66	Heterogeneous
Eckardt et al. (2005) ¹¹⁸	186	No	50	2 sites
Takagi et al. (2007) ¹¹⁹	146	No	73	2 sites
Probst et al. (2010) ⁵⁹	638	No	41	2 sites
Priori et al. (2012) ⁷⁰	308	No	40	2 sites
Brugada et al. (2001) ¹¹²	252	Yes	51	1 site
Brugada et al. (2003) ¹²⁰	408	Yes	40	1 site
Sieira et al. (2015) ⁵⁸	403	Yes	18.1	1 site
Sroubek et al. (2016) ⁶⁷	1,312	Yes	40.2	Heterogeneous

Выводы

1. Патофизиология Синдрома Бругада продолжает изучаться
2. Сходная ЭКГ картина Синдрома Бругада может соответствовать нескольким клеточным механизмам.
3. Должен быть индивидуальный подход в тактике ведения каждого отдельного пациента.
4. Идентификация пациентов с высоким риском SCD остается наивысшим приоритетом.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ