

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА БРУГАДА

Л.С. Авчухова, Л.В. Саламатина, Л.Н. Колбасин, Д.В. Агапов, И.А. Урванцева

БУХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер
“Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии”», Сургут

Контакты: Людмила Сергеевна Авчухова lyudmila85av@mail.ru

Представлен семейный случай синдрома Бругада I типа (генетический вариант Y87C) с наследованием по аутосомно-доминантному типу.

Ключевые слова: синдром Бругада, семейный случай, прямая ДНК-диагностика

A FAMILIAL CASE OF BRUGADA SYNDROME

L.S. Avchukhova, L.V. Salamatina, L.N. Kolbasin, D.V. Agapov, I.A. Urvantseva

Center for Diagnosis and Cardiovascular Surgery, District Cardiology Dispensary, Khanty-Mansi Autonomous District-Yugra, Surgut

The paper describes a familial case of Brugada syndrome type I (genetic variation Y87C) with autosomal-dominant inheritance.

Key words: Brugada syndrome, a family case, direct DNA diagnostics

Введение

В 1992 г. братья П. и Д. Бругада, испанские кардиологи, впервые описали клинико-электрокардиографический синдром, объединяющий частые семейные случаи синкопальных состояний или внезапной смерти и регистрацию специфического электрокардиографического паттерна [1]. Для синдрома Бругада (СБ) характерны 3 типа ЭКГ, из которых 1-й тип имеет типичный ЭКГ-паттерн и наибольшую диагностическую ценность: элевация сегмента ST ≥ 2 мм по типу «склона» в отведения VI–V2, неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса и удлинение PR-интервала.

В настоящее время СБ считается первичной «электрической» болезнью сердца [2–4], развивающейся вследствие аномальной электрофизиологической активности эпикарда правого желудочка в области выносящего тракта. У каждого 4-го пациента [5] ее причиной являются мутации в одном из 8 генов (*SCN5A*, *GPD1L*, *CACNA1C*, *CACNB2*, *SCN1B*, *KCNE3*, *SCN3B* и *HCN4*). Частота выявляемых мутаций в первом из них составляет 15–30 %, а в остальных не превышает 5 %. Мутации в указанных генах приводят к дефекту работы натриевых и кальциевых каналов. Наследуется СБ преимущественно по аутосомно-доминантному типу, однако мужской пол является значимым фактором риска кардиогенной внезапной смерти – жизнеугрожающие эпизоды аритмий развиваются чаще у мужчин, чем у женщин (8 : 1) [6].

Пациент Ч., 47 лет, в августе 2010 г. обратился к кардиологу с жалобами на боли в области сердца. При детализации жалоб, сборе анамнеза, осмотре пациента и лабораторно-инструментальном обследовании данных

о наличии ИБС и других болезней системы кровообращения получено не было. Пациент Ч. сообщил, что у его старшего сына 19 лет, с которым они проживают раздельно и давно не общаются, в июне 2010 г. диагностирован СБ, и предоставил ксерокопию фрагмента выписного эпикриза сына, переданного по факсу из г. Омска.

Данные из выписки сына пациента Ч.: ЭКГ от 15.06.2010: ритм синусовый с ЧСС 73 уд/мин, S-тип ЭКГ. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Признаки синдрома Бругада. Эхо-КГ от 17.06.2010. ВПС: дефект межжелудочковой перегородки малых размеров. Чреспищеводная электрокардиостимуляция от 19.06.2010. Синдром Бругада. (Типичная электрокардиографическая картина у асимптомного пациента без семейной истории внезапной смерти.) В этой же выписке даны рекомендации по обследованию родственников у кардиолога.

Были проанализированы 6 ЭКГ пациента Ч. за последние 4 года, на которых регистрировались следующие изменения: неполная блокада правой ножки пучка Гиса, слабое нарастание зубца R и элевация сегмента ST в отведениях VI–V3 различной выраженности (от 0,5 до 3 мм), переходящая AV-блокада I степени. Однако ни в одном из заключений врачей функциональной диагностики не звучало подозрение на СБ. На рис. 1 представлена ЭКГ от 29.07.2010 г. Заключение врача функциональной диагностики к данной ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 62 уд/мин. Резкое отклонение электрической оси вправо. Низкий вольтаж желудочковых комплексов. Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса. При более внимательном анализе этой же записи врачом-аритмологом отмечены элевация сегмента ST ≥ 2 мм по типу «скло-

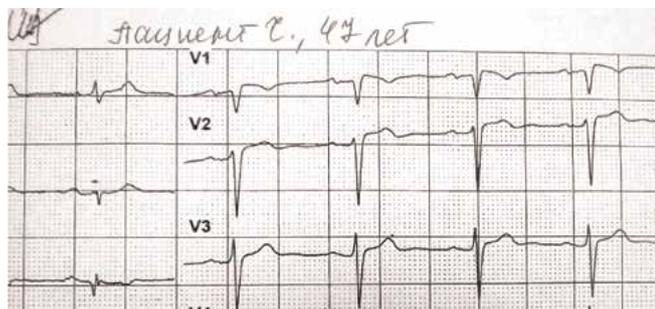


Рис. 1. Фрагмент ЭКГ пациента Ч., 47 лет, 29.07.2010 г. Заключение врача функциональной диагностики: синусовый ритм с ЧСС 62 уд/мин. Резкое отклонение электрической оси вправо. Низкий вольтаж желудочковых комплексов. Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса. Отмечены элевация сегмента ST ≥ 2 мм по типу «склона» в отведениях V1–V2, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, PR-интервал – 0,21 с

на» в отведениях V1–V2, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, PR-интервал – 0,21 с.

С августа 2010 г. по декабрь 2011 г. пациенту Ч. трижды было проведено мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ) (август 2010 г., февраль 2011 г., декабрь 2011 г.), ни на одном из которых не было зарегистрировано каких-либо нарушений ритма сердца. Но на ХМ-ЭКГ в декабре 2011 г. на протяжении всех суток зарегистрирован подъем сегмента ST до 4 мм на I-м канале (отведения V1 по типу «склона» в отведениях V1–V2, неполная V4), что специалистом функциональной диагностики было расценено как острая стадия инфаркта миокарда (рис. 2). На следующий день у пациента Ч. определили уровень биомаркеров миокардиального некроза, результат – отрицательный, а на ЭКГ элевация сегмента ST регрессировала до 2 мм.

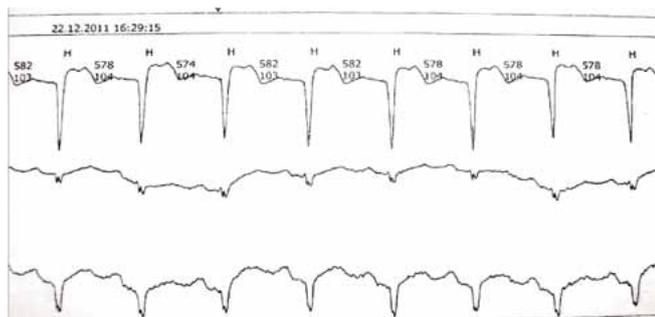


Рис. 2. Фрагмент ХМ-ЭКГ пациента Ч., 22.12.2011 г. Ритм синусовый со средней ЧСС 84 уд/мин (минимальная – 63, максимальная – 127 уд/мин). Элевация сегмента ST на I-м канале – до 4 мм. PR-интервал – в пределах нормы

При сборе анамнеза выяснено, что у пациента Ч. на момент обращения из ближайших родственников есть только младший сын, случаев внезапной смерти в семье не было. У младшего сына (13 лет) пациента Ч., было 3 синкопе (после забора крови, во время катания на водных горках, во время драки со сверстниками), по поводу которых дополнительного обследования не проводилось. На ЭКГ (сентябрь 2010 г.) младшего сына (рис. 3): ритм

синусовый с ЧСС 78 уд/мин. ЭОС не отклонена. Внутрижелудочковая блокада. Элевация сегмента ST в правых грудных отведениях до 4 мм. PR-интервал – 0,16 с. Во время суточного мониторирования ЭКГ (сентябрь 2010 г.) у него зарегистрированы 401 желудочковая экстрасистола, 33 из которых – парные и 1 триплет. При эхокардиографии (ЭхоКГ) патологических изменений не выявлено.

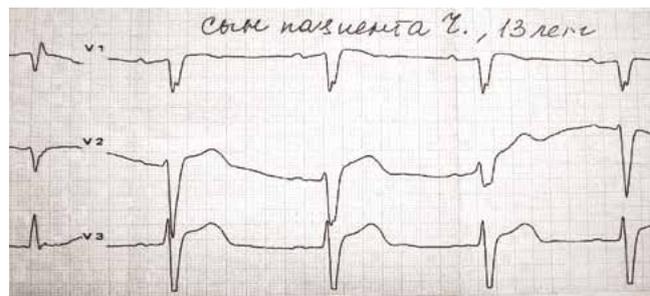


Рис. 3. Фрагмент ЭКГ сына пациента Ч., 13 лет, 27.12.2010 г. Ритм синусовый с ЧСС 78 уд/мин. ЭОС не отклонена. Внутрижелудочковая блокада. Элевация сегмента ST в правых грудных отведениях – до 4 мм. PR-интервал – 0,16 мм

В сентябре 2011 г. пациенту Ч. проведено первичное медико-генетическое консультирование в лаборатории медицинской генетики в ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» РАМН. Для заключительного медико-генетического консультирования было рекомендовано обследование родственников I степени родства. Затем было выполнено молекулярно-генетическое исследование – прямая ДНК-диагностика, проведен поиск мутаций в образце ДНК пробанда методом прямого секвенирования по Сенгеру кодирующей последовательности гена SCN5A. В результате в экзоне 2 данного гена была выявлена редкая замена Y87C в гетерозиготном состоянии. Данная замена не была обнаружена в контрольной выборке 100 хромосом. Идентичная мутация, а также полиморфизм A29A в гетерозиготном состоянии в экзоне 2 гена SCN5A обнаружены у старшего сына (19 лет). Младшему сыну генетическое исследование на момент описания клинического случая было рекомендовано, но не проводилось по решению отца.

Таким образом, был выявлен семейный случай СБ I типа (генетический вариант Y87C) с наследованием по аутосомно-доминантному типу.

Обсуждение

За последние 4 года пациент Ч., 47 лет, несколько раз обращался к кардиологу в связи с болями в области сердца, было зарегистрировано 6 ЭКГ, но ни в одном из случаев ни у врача функциональной диагностики, ни у кардиолога не возникло подозрения на СБ, поскольку не было зарегистрировано типичных изменений. Поздней диагностике заболевания, несомненно, способствовало сравнительно недавнее описание синдрома (1992) и редкость встречаемости

заболевания: 0,12–0,2 % случаев в популяции [6]. В выявлении таких заболеваний большую роль приобретает уровень теоретической подготовки врача, необходимость регулярного чтения медицинской литературы, что, несомненно, помогает увидеть в рутинном потоке «обычных» больных редкий случай. Если бы пациент Ч. не рассказал о наличии СБ у старшего сына, возможно, что и в момент данного обращения не было бы уделено должного внимания изменениям на ЭКГ и проведено дополнительное обследование. Во время суточного мониторирования ЭКГ пациента Ч. (декабрь 2011 г.) были получены данные, указывающие на наличие СБ, – подъем сегмента ST в правых грудных отведениях до 4 мм, спровоцированный приемом алкоголя (пациент сообщил, что накануне мониторирования принимал участие в корпоративном мероприятии, где в течение вечера выпил около 500 мл коньяка). Предположение о том, что алкоголь способствует нарушению деятельности натриевых каналов и вызывает усугубление «бругадоподобных» изменений на ЭКГ, высказывались и ранее [7].

Возраст клинических проявлений СБ, как правило, 30–40 лет. Возможно, обусловленные степенью поражения натриевых каналов, тонкие и клинически не обнаруживаемые структурные изменения миокарда при СБ усугубляются возрастными дегенеративными изменениями, и поэтому манифестация СБ приходится не на молодую, а на средний возраст [8]. Нашему пациенту 47 лет, и никаких клинических проявлений СБ ранее не было. Можно предположить, что дегенеративные процессы в миокарде пациента Ч. происходят медленнее и клинически заболевание проявится позже. Кроме того, мы не располагаем достоверными данными об отсутствии эпизодов жизнеопасных желудочковых аритмий у пациента Ч. Известно, что имеются бессимптомные описания у некоторых пациентов даже

с типичным электрокардиографическим паттерном СБ, имеющие соответствующую мутацию [8].

Лечение пациентов с СБ остается одним из актуальных вопросов аритмологии. По данным Е.В. Заклязьминской и соавт. [9], при каналопатиях 12 % впервые возникших синкопе имеют летальный исход. Поскольку фармакологический подход в профилактике жизнеугрожающих аритмий при СБ не является достаточно эффективным, использование имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) является единственным методом лечения. Согласно Европейским рекомендациям [6], терапия с помощью ИКД показана в случаях, если эпизоды фибрилляции желудочков были зафиксированы ранее. В случае бессимптомного течения в решении вопроса имплантации ИКД однозначного мнения нет. Поэтому при выборе стратегии лечения особую значимость приобретает оценка степени риска. P.G. Meregalli et al. [10] в качестве дополнительного критерия для стратификации риска предложили генотипирование, поскольку обнаружили, что среди лиц с СБ более выраженная симптоматика была обусловлена замедлением проводимости, связанной с выявленными мутациями в гене *SCN5A*.

Заключение

Выявлен семейный случай СБ I типа (генетический вариант Y87C) с наследованием по аутосомно-доминантному типу. В приведенном клиническом случае диагностика семейного случая СБ стала возможной лишь при регистрации типичных ЭКГ-изменений у одного из членов семьи. Диагноз подтвержден дополнительными методами исследования, в том числе прямой ДНК-диагностикой. Пациенту Ч. предложена имплантация кардиовертера-дефибриллятора, от которой он отказался.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;15(6):1391–6.
2. Brugada P., Brugada R., Antzelevitch C., Brugada J. The Brugada syndrome. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005;98(2):115–22.
3. Shimizu W., Aiba T., Kurita T., Kamakura S. Paradoxical abbreviation of repolarization in epicardium of the right ventricular outflow tract during augmentation of Brugada-type ST segment elevation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12(12):1418–21.
4. Brugada J., Brugada R., Brugada P. Channelopathies: a new category of diseases causing sudden death. *Herz* 2007;32(3):185–91.
5. Brugada R., Campuzano O., Brugada P., et al. Brugada Syndrome. 31.03.2005 [Updated 12.01.2012]. In: Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R. et al. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1517/>
6. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. Под ред. Кэмма Д.А., Люшера Т.Ф., Серриуса П.В.; пер. с англ. под ред. Шляхто Е.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
7. Лиманкина И.Н. Синдром Бругада и бругадоподобные изменения на ЭКГ при лечении психотропными препаратами. *Вестн аритмол* 2008;(50):40–6.
8. Лиманкина И.Н. Синдром Бругада у пациентов психиатрического профиля с анатомически измененным сердцем. *Вестн аритмол* 2010;(62):52–8.
9. Заклязьминская Е.В., Козлова С.И., Поляков А.В. Генетическое разнообразие сердечно-сосудистых заболеваний и возможности молекулярной диагностики. *Вестн аритмол* 2005;(37):69–76.
10. Meregalli P.G., Tan H.L., Probst V. et al. Type of *SCN5A* mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm* 2009;6(3):341–8.