

Беленков Ю. Н.<sup>1</sup>, Снежицкий В. А.<sup>2</sup>, Гизатулина Т. П.<sup>3</sup>,  
Шпак Н. В.<sup>2</sup>, Кузнецов В. А.<sup>3</sup>, Мартыанова Л. У.<sup>3</sup>, Ардашев А. В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

<sup>2</sup> Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

<sup>3</sup> Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<sup>4</sup> Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

## ПЕРЕСМОТР ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ СИНДРОМОВ J-ВОЛНЫ: НОВЫЕ КОНЦЕПЦИИ И ИХ АКТУАЛЬНОСТЬ ДЛЯ ПРАКТИКИ КАРДИОЛОГА (ПО МАТЕРИАЛАМ ЭКСПЕРТНОГО СОГЛАСИТЕЛЬНОГО ДОКУМЕНТА APHRS/ЕHRA/HRS/SOLAEGE 2016 г.)

Ключевые слова: синдром волны J, синдром Бругада, синдром ранней реполяризации желудочков, каналопатия, внезапная сердечная смерть.

*Ссылка для цитирования: Беленков Ю. Н., Снежицкий В. А., Гизатулина Т. П., Шпак Н. В., Кузнецов В. А., Мартыанова Л. У., Ардашев А. В. Пересмотр диагностических критериев синдромов J-волны: новые концепции и их актуальность для практики кардиолога (по материалам экспертного согласительного документа APHRS/ЕHRA/HRS/SOLAEGE 2016 г.). Кардиология. 2018;58(11):41–52.*

### РЕЗЮМЕ

Обзор включает основные положения по пересмотру диагностических критериев синдромов волны J, изложенные в экспертном согласительном документе по проблеме синдромов волны J, который был принят рабочей группой экспертов APHRS/ЕHRA/HRS/SOLAEGE в 2016 г. В статье, систематизированной по разделам в соответствии с указанным документом, изложены вопросы новой терминологии, новые критерии диагностики синдрома Бругада (сБр) и синдрома ранней реполяризации желудочков (СРРЖ) с включением новых диагностических шкал. Раздел, посвященный СРРЖ, по вопросам новой терминологии и стандартизации измерений дополнен материалами из согласительного документа 2015 г., посвященного паттерну ранней реполяризации. В статье изложены вопросы дифференциальной диагностики при сБр, представлены модулирующие факторы, дано определение фенокопий и приобретенного Бругада-паттерна. В обзоре в сравнительном аспекте представлены сходства и различия между сБр и СРРЖ.

Belenkov Yu. N.<sup>1</sup>, Snezhitskiy V. A.<sup>2</sup>, Gizatulina T. P.<sup>3</sup>,  
Shpak N. V.<sup>2</sup>, Kuznetsov V. A.<sup>3</sup>, Martyanova L. U.<sup>3</sup>, Ardashev A. V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Educational Institution Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>3</sup> Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

<sup>4</sup> Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## UPDATE OF THE DIAGNOSTIC CRITERIA OF J-WAVE SYNDROME: NEW CONCEPTS AND THEIR RELEVANCE TO CARDIOLOGY PRACTICE (ACCORDING TO MATERIALS OF J-WAVE SYNDROMES EXPERT CONSENSUS CONFERENCE REPORT: EMERGING CONCEPTS AND GAPS IN KNOWLEDGE (2016)

Keywords: J-wave syndrome; Brugada syndrome; early repolarization syndrome; channelopathy; sudden cardiac death.

*For citation: Belenkov Yu. N., Snezhitskiy V. A., Gizatulina T. P., Shpak N. V., Kuznetsov V. A., Martyanova L. U., Ardashev A. V. Update of the Diagnostic Criteria of J-Wave Syndrome: New Concepts and Their Relevance to Cardiology Practice (According to Materials of J-Wave Syndromes Expert Consensus Conference Report: Emerging Concepts and Gaps in Knowledge (2016). Kardiologiia. 2018;58(11):41–52.*

SUMMARY

This review includes main positions of the revision of diagnostic criteria of “J-wave syndromes in the J-Wave Syndromes Expert Consensus Conference Report: Emerging Concepts and Gaps in Knowledge” (2016). The article, systematized according to the sections of the above-mentioned document, outlines the questions of terminology, new criteria for diagnosis of the Brugada syndrome (BrS) and early repolarization syndrome (ERS). The section devoted to ERS on the issues of new terminology and standardization of measurements, is supplemented with material from the Consensus Paper – The Early Repolarization Pattern (2015). The article also presents the issues of differential diagnosis in BrS, presents modulating factors, defines acquired Brugada-pattern and Brugada phenocopies. The similarities and differences between BrS and ERS are presented in a comparative aspect.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из ведущих причин смертности в экономически развитых странах. Частота ее развития составляет 15–20% от всех ненасильственных случаев смерти [1]. Согласно расчетным данным, в Российской Федерации внезапно от сердечных причин ежегодно умирают 200 000–250 000 человек [2]. Наиболее активно изучаемыми в последнее время являются аритмии, связанные с мутациями в генах, которые отвечают за функционирование ионных каналов, экспрессирующихся в миокарде. Данные генетически детерминированные аритмии относят к группе каналопатий и, учитывая наличие наследственно обусловленного нарушения образования и/или распространения электрического импульса, их также называют первичными электрическими болезнями сердца [1]. Представления о механизмах развития генетически обусловленных аритмий, терминология и объем знаний настолько быстро развиваются, что приходится переоценивать данные, полученные еще несколько лет назад, в соответствии с новыми представлениями [2].

Синдром волны J – термин, включающий два синдрома: синдром Бругада (сБр) и синдром ранней реполяризации желудочков (СРРЖ) [3–5], захватил интерес кардиологического сообщества в последние два десятилетия [6], последовавшие после открытия в 1992 г. братьями Педро и Джозефом Бругада новой нозологии, идентифицированной как синдром Бругада [7]. Значение СРРЖ было объективно оценено только в 2008 г. [8, 9]. Согласительные конференции, посвященные сБр, состоялись в 2000 и 2004 гг. [10, 11]. Специальных конференций по теме СРРЖ не проводилось до уточнения вопросов, связанных с терминологией, и только в 2013 г. приняты рекомендации по обоим синдромам [12]. Появление новых знаний требовало формирования новых концепций и подходов в отношении диагностики, прогноза, клеточных и ионных механизмов, стратификации риска и подходов к терапии. Итогом конференции ведущих экспертов Общества сердечного ритма (HRS), Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA), Азиатско-Тихоокеанского общества ритма сердца (APHRS) и Латиноамериканского общества стимуляции сердца и электрофизиологии (SOLAECE), состоявшейся в Шанхае в апреле 2015 г., явилось создание согласи-

тельного документа по проблеме синдромов J-волны, посвященного новым концепциям и пробелам в знаниях в данной области, который был опубликован в 2016 г. [6]. Основные положения данного документа и составляют содержание данного обзора.

Буква «J» относится к точке соединения комплекса QRS и сегмента ST, представляющей переход от конца деполяризации к началу реполяризации желудочков. Волна J представляет собой хорошо выраженную позднюю положительную волну, следующую за комплексом QRS, либо зазубренность на нисходящем колене зубца R, маленький добавочный зубец r (r'), который напоминает по форме «горб верблюда» (camel-hump sign), «крючок для шляпы», «купол», «зарубку» [13] (рис. 1).

Термин «ранняя реполяризация» используется кардиологами уже на протяжении 40 лет [14]. Отсутствие согласованности относительно терминологии, связанной с ранней реполяризацией, приводившее к разночтениям в публикациях (в частности, распространенность ранней реполяризации варьирует, по различным источникам, от 2 до 31%), явилось предпосылкой для создания согласительного документа, который сфокусировал внимание на терминологии паттерна ранней реполяризации и рекомендациях по стандартизации необходимых измерений [14].

Как электрокардиографический феномен волна J впервые описана Ф. Kraus в 1920 г. [15]. Появление отчетливой волны J на электрокардиограмме (ЭКГ) связывали с гипотермией [16–18] (в этом случае она называлась «волна Осборна») и гиперкальциемией [15, 19]. Клиническое и аритмогенное значение волны J в значительной степени игнорировалось до 1999 г. [20],

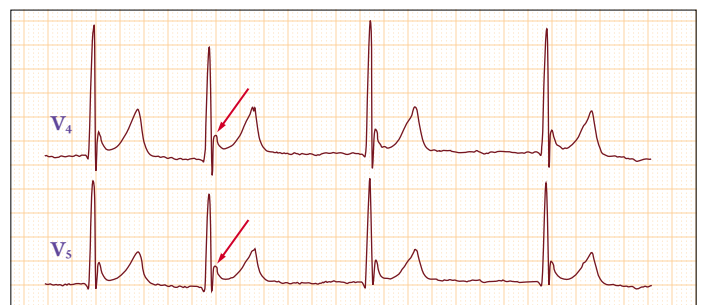


Рис. 1. Волна J (обозначена стрелкой) на электрокардиограмме.

пока G. X. Yan и С. Antzelevitch не опубликовали работу об ионных и клеточных основах волны J и механизмах аритмогенеза [21], а в 2005 г. была отмечена связь волны J с угрожающими жизни аритмиями [22].

Синдромы волны J получили свое название в связи с тем, что характеризуются акцентуацией волны J на ЭКГ. Основой происхождения волны J является электрофизиологическое различие эпи- и эндокардиальных клеток миокарда по продолжительности потенциала действия (ПА) в ранних фазах (1-й и 2-й). Как известно, форму ПА определяют входящие натриевые ( $I_{Na}$ ) и кальциевые токи ( $I_{Ca}$ ) или выходящий калиевый ток ( $I_{to}$ ) [13]. Экспериментальные исследования показали, что причиной появления волны J является трансмуральный вольтаж-градиент, вызывающий манифестацию «зарубки» ПА в эпикарде (но не в эндокарде) за счет гетерогенного трансмурального распределения  $I_{to}$  [23].

В настоящее время принято считать, что СРРЖ и сБр представляют два варианта проявления синдрома волны J [12]. Кроме характерного ЭКГ-паттерна, оба синдрома ассоциируются с готовностью к развитию полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ), приводящих к ВСС у молодых людей без структурных заболеваний сердца [24], а также к внезапной младенческой смерти [25]. Клеточные механизмы, лежащие в основе синдрома волны J, длительное время были предметом дебатов [26]. В случае сБр выдвинуты 2 принципиальные гипотезы. Первая – гипотеза реполяризации, заключается в том, что сдвиг баланса токов к эпикарду правого желудочка (ПЖ) может привести к аномалиям реполяризации, выражающимся в развитии *re-entry* 2-й фазы, и может вызвать экстрасистолы, способные индуцировать ЖТ/ФЖ. Вторая гипотеза – гипотеза деполяризации, предполагает, что замедленное проведение в выходном отделе правого желудочка (ВОПЖ) вследствие фиброза и снижения коннексина-43 приводит к прерыванию проведения, что играет первичную роль в появлении изменений на ЭКГ и аритмической манифестации синдрома [27].

Несмотря на то что сБр и СРРЖ различаются степенью выраженности и локализацией волны J на ЭКГ, принято считать, что они представляют единый спектр фенотипической экспрессии, называемой синдромом волны J [6, 24].

### Пересмотр критериев диагностики синдрома Бругада

Перед изложением новых критериев для диагностики сБр целесообразно вспомнить прежние критерии, представленные в согласительном документе по врожденным аритмиям сердца от 2013 г. [12] и рекомендациях по лечению желудочковых аритмий и профилактике ВСС от 2015 г. [28]:

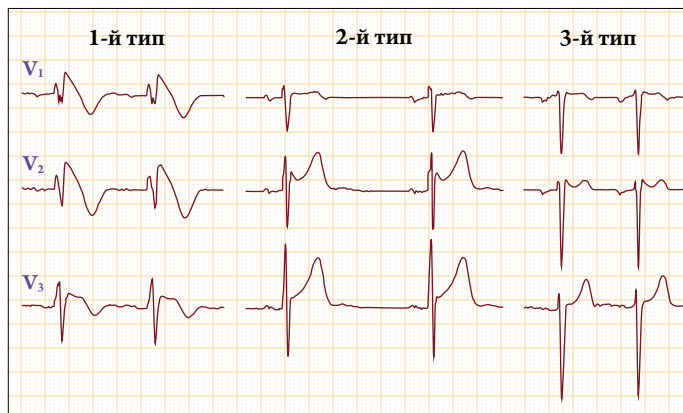


Рис. 2. Три типа ЭКГ, ассоциирующихся с синдромом Бругада.

1. Спонтанный или индуцированный введением антиаритмических препаратов (ААП) I класса подъем сегмента ST с морфологией 1-го типа («coved-type»)  $\geq 2$  мм (0,2 мВ), регистрируемый в правых грудных отведениях ( $V_1$ ,  $V_2$ ), расположенных во втором, третьем или четвертом межреберьях;

Таблица 1. Шанхайская шкала для диагностики синдрома Бругада

Параметр	Оценка, баллы
<b>I. ЭКГ (в 12 отведениях/ амбулаторное мониторирование)*</b>	
A. Спонтанный 1-й тип ЭКГ-паттерна Бругада в номинальных или высоких правых отведениях;	3,5
B. Индуцированный лихорадкой 1-й тип ЭКГ-паттерна Бругада в номинальных или высоких правых отведениях;	3
C. 2-й или 3-й тип ЭКГ-паттерна Бругада, который трансформируется в 1-й тип под действием ААП I класса	2
<b>II. Анамнез заболевания*</b>	
A. Необъяснимые остановки сердца или документированная ФЖ/ полиморфная ЖТ;	3
B. Ночное агональное дыхание;	2
C. Подозрение на аритмическое синкопе;	2
D. Синкопе неясного механизма/ неясной этиологии;	1
E. Трепетание/ фибрилляция предсердий у пациентов <30 лет без альтернативной этиологии	0,5
<b>III. Семейный анамнез*</b>	
A. Родственники первой или второй линии с определенным диагнозом сБр;	2
B. Подозрение на ВСС (лихорадка, ночной характер, провоцирующие сБр препараты) у родственников первой и второй линии;	1
C. Необъяснимая ВСС у родственников первой или второй линии <45 лет с отрицательной аутопсией	0,5
<b>IV. Результат генетического теста</b>	
A. Возможная патогенная мутация гена, восприимчивого к сБр	0,5

Оценка по шкале (требуется по меньшей мере 1 ЭКГ-критерий)

- $\geq 3,5$  баллов: вероятный/ определенный сБр;
- 2–3 балла: возможный сБр;
- <2 баллов: отсутствие диагноза

ФЖ – фибрилляция желудочков; ЖТ – желудочковая тахикардия; сБр – синдром Бругада; \* – учитывается максимальная оценка только за один пункт.

2. Подъем сегмента ST 2-го и 3-го типов в правых грудных отведениях  $V_1$ ,  $V_2$ , расположенных во втором, третьем или четвертом межреберьях, когда провокационный тест с внутривенным введением ААП I класса индуцирует 1-й тип ЭКГ-паттерна Бругада (рис. 2; адаптировано по [6]).

Как указано в согласительном документе от 2016 г. [6], с целью снижения гипердиагностики сБр предложены новые критерии, изложенные в виде так называемой шанхайской шкалы для диагностики сБр (табл. 1; адаптировано по [6]). Как и в указанных рекомендациях от 2013 и 2015 гг., в данной шкале учитывается только 1-й тип подъема сегмента ST  $\geq 2$  мм (0,2 мВ) в правых грудных отведениях ( $V_1$ - $V_3$ ), расположенных во втором, третьем или четвертом межреберьях. Однако в данном документе появилось дополнение: «в случае, если 1-й тип подъема сегмента ST демаскируется под действием блокаторов натриевых каналов, для подтверждения диагноза сБр требуется наличие одного из следующих критериев – документированная ФЖ или полиморфная ЖТ, синкопе вследствие предполагаемой аритмогенной причины, случай ВСС в семейном анамнезе у лиц моложе 45 лет с негативным заключением аутопсии или ночное агональное дыхание. Кроме того, подтверждением диагноза сБр является индуцируемость ЖТ/ФЖ одним или двумя экстрастимулами при стимуляции ПЖ [29].

В документе [6] подчеркивается, что 2-й тип или 3-й тип подъема сегмента ST не могут заменить спонтанный 1-й тип, несмотря на трансформацию в 1-й тип на фоне лихорадки или введения блокаторов натриевых каналов. Индуцируемый под действием лекарств 1-й тип ЭКГ-паттерна может быть использован в диагностике сБр только в случае, если сопровождается одним из критериев, указанных выше. Тип 2-й характеризуется подъемом сегмента ST  $\geq 0,5$  мм (обычно  $\geq 2$  мм в  $V_2$ ) в одном и более правых прекардиальных отведениях ( $V_1$ - $V_3$ ), измеряемым по выпуклой части ST, с последующим положительным зубцом T в  $V_2$  и вариабельной морфологией в  $V_1$ . Тип 3-й характеризуется подъемом сегмента ST седловидной или сводчатой формы  $< 1$  мм. Имеются данные о том, что расположение правых грудных отведений в более краниальной позиции на стандартной ЭКГ в 12 отведениях или с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ в 12 отведениях увеличивает чувствительность ЭКГ, поэтому рекомендуется регистрировать ЭКГ в стандартных отведениях  $V_1$  и  $V_2$ , а также при более высоком расположении электродов [30]. С. Veltmann и соавт. показали, что локализация ВОПЖ, определяемая с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), коррелирует с 1-м типом подъема сегмента ST при сБр, а позиционирование электродов в соответствии с локализацией ВОПЖ улучшает диагностику сБр [31]. Причем в большинстве случаев 1-й тип паттерна сБр был выявлен в тре-

тьем межреберье по стеральной и левой парастеральной линиям [31].

Необходимо отметить, что предлагаемая Шанхайская шкала для диагностики сБр включает переменные, оценка которых базируется на мнении экспертов рабочей группы [6, 12, 32, 33], информированных только на основании результатов когортных исследований. Таким образом, как и другие подобного рода рекомендации, они требуют дальнейшей валидации в будущих исследованиях.

### Фармакологические тесты или другие диагностические средства

Фармакологический тест с блокатором натриевых каналов, как и ранее, остается актуальным при клиническом подозрении на сБр и в отсутствие спонтанного подъема сегмента ST 1-го типа [6]. Список препаратов, используемых с этой целью, представлен в табл. 2. Тест считают положительным только при получении ЭКГ-паттерна 1-го типа; критериями прекращения также служат появление частых желудочковых экстрасистол или других аритмий, или расширение комплекса QRS  $> 130\%$  от исходного значения.

В качестве альтернативы лекарственному тесту для диагностики сБр предлагается «тест с наполненным желудком» [34]. Суть его сводится к записи ЭКГ до и после обильного приема пищи. Использование высоко расположенных электродов увеличивает чувствительность для обнаружения спонтанного 1-го типа подъема сегмента ST ночью или после тяжелой пищи.

Лекарственный тест имеет ограничения. Данный тест не показан пациентам с бессимптомным 1-м типом ЭКГ-паттерна Бругада, так как он не имеет дополнительного диагностического значения. Тест также не рекомендован в случае, если уже документирован ЭКГ-паттерн 1-го типа, индуцированный лихорадкой. Кроме того, в согласительном документе обращается внимание на одну важную деталь: в отсутствие симптомов пациенты с наличием в семейном анамнезе больных с сБр или перенесших ВСС должны быть информированы о возможности проведения такого теста для установления более точного диагноза сБр. Однако при этом необходимо предупредить пациента, что результат теста не повлияет на терапию, так как долгосрочный риск у пациентов с сБр, диагностиро-

Таблица 2. Препараты, используемые для провокации ЭКГ-паттерна Бругада (адаптировано по [6])

Препарат	Доза	Способ введения
Аймалин	1 мг/кг в течение 10 мин	Внутривенно
Флекаинид	2 мг/кг в течение 10 мин 200–300 мг	Внутривенно Внутрь (>1 ч)
Прокаинамид	10 мг/кг в течение 10 мин	Внутривенно
Пилсикаинид	1 мг/кг в течение 10 мин	Внутривенно

ванным с помощью лекарственного теста, значительно ниже, чем у пациентов со спонтанным 1-м типом.

В документе подчеркивается, что проведение лекарственного теста с аймалином у детей возможно, но более проблематично, чем у взрослых. Во-первых, тест менее чувствителен, чем у взрослых. Так, по данным одного исследования, повторное, по достижении возраста половой зрелости, введение аймалина родственникам пациентов с СБр спровоцировало признаки СБР у 23% из них, хотя в детском возрасте у всех тест был отрицательным [35]. Во-вторых, тест связан с большим риском, чем у взрослых. В серии исследований у 10% детей, которым проводился тест с аймалином, включая 3% из подгруппы без симптомов, развилась устойчивая ЖТ [36, 37]. Осторожность также должна быть соблюдена при проведении теста с известной патогенной мутацией натриевых каналов или у пациентов с пролонгированным интервалом PR, что указывает на носительство такой мутации [37].

### Дифференциальный диагноз СБр

До установления диагноза СБр необходимо исключить другие причины подъема сегмента ST [6], в числе которых могут быть: атипичная блокада правой ножки пучка Гиса, гипертрофия желудочков, ранняя реполяризация (особенно у спортсменов), острый перикардит/миокардит, острая ишемия или инфаркт миокарда (особенно ПЖ), тромбоэмболия легочной артерии, стенокардия Принцметала, аритмогенная дисплазия ПЖ, диссекция аневризмы аорты, аномалии центральной и автономной нервной системы, мышечная дистрофия Дюшенна, спинобульбарная мышечная дистрофия, атаксия Фридрейха, миотоническая дистрофия, механическое сдавление ВОПЖ (например, воронкообразная грудная клетка, опухоль средостения, гемоперикард), гипотермия, ЭКГ после дефибрилляции.

Большой интерес вызывает представленный в согласительном документе краткий обзор исследований, посвященный сравнению СБр с аритмогенной дисплазией правого желудочка (АДПЖ), тем более что дифференциальный диагноз между двумя этими патологиями является наиболее проблематичным в клинической практике.

Обсуждаются различия, касающиеся структурных изменений сердца при данных патологиях. Несмотря на то что СБр считается «чистой» каналопатией, продолжаются дебаты относительно структурных изменений сердца при СБр. Так, имеются данные о наличии гистологически выявляемого миокардиального фиброза в ВОПЖ, который не определяется с помощью обычных методов визуализации, но может приводить к развитию замедленного проведения и желудочковых аритмий. МРТ и электронно-лучевые компьютерные исследования позволяют выявить у пациентов с СБр более тонкие изменения, вклю-

чая аномалии и сниженную сократительную функцию ПЖ по сравнению с левым желудочком (ЛЖ), дилатацию ВОПЖ [38, 39]. В исследовании van Hoorn и соавт. [40] не выявлено различий размеров ВОПЖ или фракции выброса ПЖ в зависимости от наличия или отсутствия мутаций гена *SCN5A* у пациентов с СБр, но выявлены статистически значимые различия размеров ПЖ и ЛЖ и фракции выброса по сравнению с таковыми у здоровых лиц, что авторы объяснили возможным наличием в миокарде фиброза и жировой дегенерации. Альтернативное объяснение структурных и иных аномалий при СБр предложил С. Antzelevitch [41]. По его мнению, нашедшему подтверждение в экспериментальной модели на аритмогенном субстрате СБр, «потеря свода» ПД приводит к контрактильным изменениям, вызывающим аномалии движения стенок миокарда. Изменения реполяризации в конце 1-й фазы эпикардиального ПД, ответственные за «потерю свода», заставляют кальциевые каналы быстро инактивироваться после их начальной активации. Это приводит к резкому снижению тока по кальциевым каналам, в результате чего клетка лишается кальция, и сократительная функция в этих клетках прекращается. Это приводит к аномалиям движения стенки ВОПЖ, расширению ВОПЖ и снижению фракции выброса, что и наблюдается у пациентов с СБр. Предполагается, что «потеря свода» ПД формирует состояние, подобное гибернации миокарда, а это может с течением времени приводить к мягким структурным изменениям, включая внутриклеточную аккумуляцию липидов, вакуолизацию и перераспределение коннексина-43 [42]. Эти структурные изменения могут сами вносить вклад в создание аритмогенного субстрата при СБр [43]. При этом структурные изменения при СБр значительно отличаются от тех, что имеются при АДПЖ. В отличие от СБр обычные методы визуализации при АДПЖ четко выявляют структурно-функциональные изменения ПЖ: дилатацию, образование аневризм, аномалии движения стенок. Признано, что АДПЖ – наследственное заболевание, происходящее от генетически дефектных десмосомальных протеинов [44, 45], характеризующееся фиброзно-жировым замещением миокарда, предрасполагающим к обусловленным рубцом желудочковым аритмиям, которые могут привести к ВСС, особенно у молодых людей и спортсменов [46].

Угрожающие жизни аритмии при АДПЖ могут возникать в любой фазе заболевания: от ранней, «скрытой», до развернутой, с явными структурными изменениями [44, 46]. Особый интерес представляют результаты недавних экспериментальных исследований, которые показали, что аритмогенез при АДПЖ может быть сходен с СБр: отсутствие экспрессии десмосомальных протеинов может вызывать при АДПЖ электрическую нестабильность желудочков путем дисфункции натри-

евых каналов, что предрасполагает к зависимым от тока  $\text{Na}^+$  летальным аритмиям, сходным с теми, что приводят к ВСС у пациентов с синдромами волны J [45]. Имеются и другие дополнительные доказательства «перекрытия» между фенотипическими манифестациями АДПЖ и сБр:

1. результаты клинико-патологических исследований, демонстрирующие у пациентов с АДПЖ сходные с сБр изменения ЭКГ и паттерны желудочковых аритмий [47];
2. исследования корреляции генотип–фенотип, показавшие, что мутация *RKР2* может вызывать фенотип Бругада в сердце человека путем снижения токов  $\text{Na}^+$  [48].

Данные находки подтверждают концепцию о том, что АДПЖ и синдромы волны J, возможно, являются различными вариантами спектра структурных миокардиальных аномалий и недостаточности натриевых токов, у которых в качестве общего источника выступает болезнь коннекса [6, 48].

В отличие от сБр изменения ЭКГ при АДПЖ стабильны и проявляются постоянно инверсией зубца T, «epsilon»-волнами и при прогрессировании заболевания – снижением зубца R. Конечная стадия АДПЖ обычно ассоциируется с мономорфной ЖТ с морфологией полной блокады левой ножки пучка Гиса, провоцируемой катехоламинами [49], в то время как сБр ассоциируется с полиморфной ЖТ преимущественно во время сна или в покое. По данным публикаций, позитивный тест с аймалином встречается примерно у 16% пациентов с АДПЖ [50].

Несомненную пользу для клинициста представляют изложенные в согласительном документе модулирующие факторы при синдроме Бругада [6]. Установлено, что симпатовагальный баланс, гормоны, метаболические факторы и лекарственные препараты могут не только изменять морфологию ЭКГ, но также влиять на развитие желудочковых аритмий [51]. В документе подчеркивается необходимость быстрого устранения и коррекции данных модулирующих факторов.

### Приобретенный паттерн Бругада и фенокопии

Известно, что ЭКГ-паттерны Бругада могут демаскироваться под влиянием широкого спектра лекарственных препаратов и факторов, включая лихорадку, ваготонические препараты и вагусные пробы,  $\alpha$ -адренергические агонисты,  $\beta$ -адреноблокаторы, ААП IC класса, три- и тетрациклические антидепрессанты, гиперкалиемию, гипокалиемию, гиперкальциемию, алкогольную и кокаиновую интоксикацию [52–55]. На сайте [www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org) представлен полный список препаратов, известных свойством демаскировать ЭКГ-паттерн Бругада, в связи с чем их прием пациентами с сБр должен быть исключен [51].

По определению экспертов, к фенокопиям Бругада относятся случаи, когда внешние факторы приводят

к появлению ЭКГ, сходной или идентичной 1-му типу сБр в отсутствие генетической дисфункции [6, 56]. Черты фенокопий Бругада включают:

1. Бругада-подобный ЭКГ-паттерн;
2. Наличие идентифицируемых условий, которые служат причиной появления ЭКГ-паттерна Бругада;
3. Исчезновение ЭКГ-паттерна Бругада после разрешения этих условий;
4. Отсутствие семейного анамнеза по ВСС у относительно молодых родственников первой линии ( $\leq 45$  лет) или 1-го типа паттерна Бругада;
5. Отсутствие таких симптомов, как синкопальные состояния или ночное агональное дыхание;
6. Отрицательный тест с блокаторами натриевых каналов.

С учетом трудностей в установлении генетической предрасположенности, которая является необходимым условием для обозначения электрокардиографической манифестации как фенокопии, дебаты о правомерности данной терминологии продолжаются. Указывается на сходство разделения на приобретенные формы ЭКГ-паттерна Бругада и сБр с ситуацией, касающейся терминологии синдрома удлиненного интервала QT.

### Пересмотр критериев диагностики СРРЖ

Как отмечалось ранее, следствием путаницы с терминологией, касающейся паттерна ранней реполяризации (ПРР), явилась разработка соответствующего согласительного документа, опубликованного в 2015 г. [14], который не только уточнил терминологию ПРР, но и представил рекомендации по необходимым изменениям. Во-первых, рекомендовано использовать следующие уточняющие термины: пик «зазубрины» в конце комплекса QRS обозначается  $J_p$ ; начало зазубрины на конце комплекса QRS или J-волны обозначается  $J_o$  и окончание –  $J_t$  [14] (рис. 3).

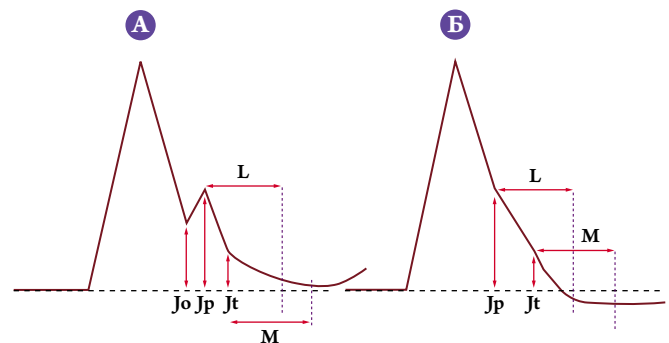


Рис. 3. Схематичное изображение основных точек измерений при различных вариантах ЭКГ-паттерна ранней реполяризации.

А – зазубренность («notching»); Б – сглаженность («slurring»).  
Остальные объяснения в тексте. Адаптировано по [14].

Во-вторых, уточнены признаки ранней реполяризации:

1. Наличие в конечной части комплекса QRS «зазубрины» («notch») или «сглаженности» («slur»); причем «зазубрина» должна располагаться полностью выше изолинии.
2. Точка  $J_r$  должна быть  $\geq 0,1$  мВ в 2 или более последовательных отведениях стандартной ЭКГ в 12 отведениях, кроме отведений  $V_1-V_3$ .
3. Продолжительность комплекса QRS  $< 120$  мс, измеренная в отведениях, в которых «notch» или «slur» отсутствуют.

В-третьих, сделаны уточнения для определения характера сегмента ST (восходящий, горизонтальный или нисходящий), для чего сравнивается положение точки  $J_t$  и точки на сегменте ST, отстоящей от нее на 100 мс (интервал M на рис. 3) [14].

Целесообразно различать понятия ПРР и СРРЖ по аналогии с синдромом и феноменом WPW [57]. Как известно, синдром WPW отличается от феномена WPW тем, что при феномене WPW имеются только ЭКГ-признаки наличия дополнительных атриоventрикулярных соединений, которые являются дополнительными

проводящими путями, в то время как при синдроме WPW имеются характерные для этой врожденной аномалии пароксизмальные нарушения ритма с вовлечением данных дополнительных проводящих путей. Аналогично вышесказанному, под ПРР подразумеваются только характерные ЭКГ-признаки, тогда как для установления диагноза СРРЖ требуются еще дополнительные критерии, доказывающие клиническую или прогностическую значимость выявленной ранней реполяризации. В обсуждаемом согласительном документе для диагностики СРРЖ предлагается использовать так называемую Шанхайскую шкалу (табл. 3), принцип построения которой сходен с тем, что применяется при сБр (адаптировано по [6]).

Из табл. 3 следует, что наиболее значимыми параметрами для диагностики СРРЖ являются клинические проявления в виде прерванной остановки сердца, документированной ФЖ или полиморфной ЖТ, синкопальных состояний предположительно аритмогенной природы. Также существенное место в диагностике СРРЖ занимает отягощенный семейный анамнез по ВСС. При этом генетическое тестирование в диагностике СРРЖ весомой роли не играет. В документе указано, что имеющиеся в представленной шкале параметры нуждаются в дальнейшей валидации [6] и, возможно, будут пересмотрены в процессе будущих исследований.

Таблица 3. Шанхайская шкала для диагностики СРРЖ

Параметр	Оценка, баллы
<b>I. Клиническая картина*</b>	
А. Необъяснимая остановка сердца, документированная ФЖ или полиморфная ЖТ;	3
В. Подозрение на аритмическое синкопе;	2
С. Синкопе неясного механизма/неясной этиологии	1
<b>II. ЭКГ в 12 отведениях*</b>	
А. РР $\geq 0,2$ мВ в $\geq 2$ нижних и/или боковых отведениях ЭКГ с горизонтальным/нисходящим сегментом ST;	2
В. Динамические изменения подъема точки J ( $\geq 0,1$ мВ) в $\geq 2$ нижних и/или боковых отведениях ЭКГ;	1,5
С. Подъем точки J $\geq 0,1$ мВ по меньшей мере в 2 нижних и/или боковых отведениях ЭКГ	1
<b>III. Амбулаторное мониторирование ЭКГ</b>	
А. ЖЭС с коротким интервалом сцепления с R на восходящем колене или пике волны T	2
<b>IV. Семейный анамнез</b>	
А. Родственники с установленным СРРЖ;	2
В. $\geq 2$ родственников первой линии с ЭКГ-паттерном П.А;	2
С. Родственник первой линии с ЭКГ-паттерном П.А;	1
Д. Необъяснимая ВСС в возрасте $< 45$ лет у родственников первой или второй линии	0,5
<b>V. Результат генетического тестирования</b>	
А. Возможная патогенная мутация гена, восприимчивого к СРРЖ	0,5

Оценка по шкале (требуется по меньшей мере 1 ЭКГ-критерий):

- $\geq 5$  баллов: вероятный/определенный СРРЖ;
- 3–4,5 балла: возможный СРРЖ;
- $< 3$  баллов: отсутствие диагноза

ФЖ – фибрилляция желудочков; ЖТ – желудочковая тахикардия; РР – ранняя реполяризация; ЖЭС – желудочковая экстрасистола; СРРЖ – синдром ранней реполяризации желудочков; ВСС – внезапная сердечная смерть; \* – учитывается максимальная оценка только за один пункт.

### Сходства и различия между сБр и СРРЖ

При сравнении синдромов J-волны в первую очередь обращает на себя внимание их сходство (табл. 4) [6, 58]. Мужчины доминируют при обоих синдромах, составляя 71–80% среди пациентов с сБр европеоидной расы и 94–96% среди японцев [59]. Возникновение ФЖ при исследовании интернациональной когорты с СРРЖ зарегистрировано также главным образом у мужчин (72%) [8], а по данным японских исследователей, процент был существенно выше [60]. При обоих синдромах у пациентов симптомы могут отсутствовать вплоть до остановки сердца, а наиболее частое возникновение ФЖ или ВСС случается в третьей декаде жизни; предполагается, что это связано с уровнем тестостерона у мужчин [61]. При обоих синдромах возникновение отчетливой волны J и подъем сегмента ST обычно ассоциируется с брадикардией [62]. Это может служить объяснением того, что ФЖ при обоих синдромах наиболее часто возникает во время сна или низкого уровня физической активности. Характерен относительно короткий интервал QT у пациентов с СРРЖ [8] и сБр – носителей мутаций генов, отвечающих за кальциевые каналы [63].

СРРЖ и сБр имеют сходство и по ответу на фармакотерапию. При обоих синдромах электрические штормы и ассоциированная с ними манифестация волны J могут быть купированы с помощью агонистов

$\beta$ -адренорецепторов [64]. Известно, что хроническая медикаментозная терапия с использованием хинидина [65], бепридила [66], денопамина [64] и цилостазола [67, 68] подавляет развитие ЖТ/ФЖ как при СРРЖ, так и при сБр, за счет ингибирования  $I_{to}$ , прироста  $I_{Ca}$ , или того и другого.

Различия между двумя синдромами (см. табл. 4) [6]:

1. Затрагиваемая область сердца (ВОПЖ при сБр и нижний отдел ЛЖ при СРРЖ);
2. Наличие структурной аномалии при сБр и ее отсутствие при СРРЖ;
3. Наличие поздних потенциалов на сигнал-усредненной ЭКГ (60% при сБр и 7% при СРРЖ) [60];
4. Более выраженный подъем  $J_o$ ,  $J_p$  или  $J_t$  сегмента ST в ответ на блокаторы натриевых каналов и более высокая распространенность фибрилляции предсердий при сБр по сравнению с СРРЖ [69].

Исследование Н. Kawata и соавт. продемонстрировало различия патофизиологической основы между СРРЖ и сБр на основании наблюдения, что блокаторы натриевых каналов демаскируют или акцентируют появление волны J при сБр, но при этом снижают ее амплитуду при СРРЖ [60].

Тем не менее, недавнее исследование К. Nakagawa и соавт. показало, что волна J, зарегистрированная с помощью униполярного эпикардального левожелудочкового электрода, введенного в левую боковую коронарную вену пациенту с СРРЖ, увеличивается, несмотря на то что волна J, зарегистрированная в боковых прекардиальных отведениях поверхностной ЭКГ, снижается за счет поглощения расширенным комплексом QRS [70]. В пользу тезиса тесной связи между этими ЭКГ-паттернами и синдромами свидетельствуют случаи, когда СРРЖ переходит в СРРЖ в сочетании с сБр [58].

Таблица 4. Сходство и различия между сБр и СРРЖ (адаптировано по [6])

Параметр	сБр	СРРЖ	Возможные механизмы
<b>Сходство между сБр и СРРЖ</b>			
Преобладание мужчин	Да (>75%)	Да (>80%)	Обусловленные тестостероном модуляции ионных токов, вызывающие «зарубку» эпикардального ПД
Средний возраст первого проявления, годы	30–50	30–50	–
Ассоциация с мутациями или редкими вариантами в генах <i>KCNJ8</i> , <i>CACNA1C</i> , <i>CACNB2</i> , <i>CACNA2D</i> , <i>SCN5A</i> , <i>ABCC9</i> , <i>SCN10A</i>	Да	Да	Усиление функции исходящих токов ( $I_{K-ATP}$ ) или утрата функции входящих токов ( $I_{Ca}$ или $I_{Na}$ )
Относительно короткий интервал QT у лиц с мутациями кальциевых каналов	Да	Да	Утрата функции $I_{Ca}$
Динамичность ЭКГ	Высокая	Высокая	Автономная модуляция токов через ионные каналы, лежащих в основе ранней фазы эпикардального ПД
ФЖ часто возникает во время сна или при низком уровне физической активности	Да	Да	Повышенный уровень вагального тонуса и повышенный уровень токов $I_{to}$ на сниженной ЧСС
ЖТ/ФЖ триггер	ЖЭС с коротким интервалом сцепления	ЖЭС с коротким интервалом сцепления	<i>Re-entry</i> 2-й фазы
Благоприятный ответ на хинидин и бепридил	Да	Да	Ингибирование тока $I_{to}$ и возможный ваголитический эффект
Благоприятный ответ на изопроterenол, денопамин и милринон	Да	Да	Увеличение тока $I_{Ca}$ и увеличение ЧСС
Благоприятный ответ на цилостазол	Да	Да	Увеличение тока $I_{Ca}$ и увеличение ЧСС
Благоприятный ответ на стимуляцию	Да	Да	Сниженная доступность $I_{to}$ благодаря замедленному восстановлению от инактивации
Вагус-опосредованная акцентуация ЭКГ-паттерна	Да	Да	Прямой эффект ингибирования $I_{Ca}$ и косвенный эффект увеличения $I_{to}$ (за счет замедления ЧСС)
Эффект блокаторов натриевых каналов на униполярную эпикардальную электрограмму	Увеличенная J-волна	Увеличенная J-волна	Смещение баланса тока наружу в раннюю фазу эпикардального ПД
Лихорадка	Увеличенная J-волна	Увеличенная J-волна	Ускоренная инактивация $I_{Na}$ и ускоренное восстановление $I_{to}$ от инактивации
Гипотермия	Увеличенная J-волна, имитирующая сБр	Увеличенная J-волна	Замедленная активация $I_{Ca}$ , устранение препятствий для тока $I_{to}$ . Повышение вероятности <i>re-entry</i> 2-й фазы, но при этом снижение вероятности развития полиморфной ЖТ за счет увеличения длительности ПД



Таблица 4 (продолжение). Сходство и различия между сБр и СРРЖ (адаптировано по [6])

Параметр	сБр	СРРЖ	Возможные механизмы
<b>Различия между сБр и СРРЖ</b>			
Наиболее вовлеченная область	Выходной тракт правого желудочка	Нижняя стенка левого желудочка	Повышение уровня $I_{to}$ и/или различия в проведении импульса
Затрагиваемые отведения	$V_1-V_3$	II, III, aVF, $V_4$ , $V_5$ , $V_6$ ; I и aVL; нижнебоковые	–
Региональные различия по распространенности	–	–	Европа: сБр=СРРЖ Азия: сБр>СРРЖ
Наличие поздних потенциалов на сигнал-усредненной ЭКГ	Высокая вероятность	Низкая вероятность	–
Распространенность возникновения ФП	Высокая	Низкая	–
Влияние блокаторов натриевых каналов на поверхностную ЭКГ	Увеличение манифестации волны J	Уменьшение манифестации волны J	Уменьшение волны J при наличии ранней реполяризации предполагается за счет увеличения продолжительности QRS. Акцентуация дефектов реполяризации преобладает при сБр, в то время как при СРРЖ преобладают дефекты деполяризации
Структурные изменения, включающие незначительный фиброз и сниженную экспрессию коннексина-43 в ВОПЖ или фиброзно-жировую инфильтрацию в случаях АДПЖ. Исследования с использованием методов визуализации также выявили аномалии движения стенки и небольшую дилатацию в области ВОПЖ	Высокая вероятность при некоторых формах синдрома	Неизвестно	Некоторые исследователи предполагают, что эти изменения могут быть результатом, а не субстратом сБр, и могут вызывать состояние, подобное гибернации, за счет снижения сократимости в ВОПЖ, вторично создавая «потерю свода» ПД

АДПЖ – аритмогенная дисплазия правого желудочка; ЖТ – желудочковая тахикардия, ПД – потенциал действия; ФЖ – фибрилляция желудочков; ЖЭС – желудочковая экстрасистола; ЧСС – частота сердечных сокращений; ВОПЖ – выходной отдел правого желудочка; сБр – синдром Бругада, СРРЖ – синдром ранней реполяризации желудочков.

Принципиальное различие между сБр и СРРЖ связано с локализацией области желудочка, наиболее подверженной воздействию. Исследования с эпикардиальным картированием у пациентов с сБр показали наличие акцентуированной волны J и фрагментированных и/или поздних потенциалов в эпикардиальном отделе ВОПЖ [71, 72], в то время как при СРРЖ наблюдались только акцентуированные волны J, особенно в области нижней стенки ЛЖ [70]. В исследовании с неинвазивным электроанатомическим картированием получен очень выраженный локальный градиент реполяризации на протяжении нижнебоковых отделов ЛЖ у пациентов с СРРЖ с предшествующей нормальной активацией желудочков [73], в то время как при сБр наблюдались как замедленное прерывистое проведение, так и выраженная дисперсия реполяризации в области ВОПЖ [74]. Другое предполагаемое различие – наличие структурных аномалий при сБр, которые до сих пор не описаны при СРРЖ [43].

Хотя волны J акцентируются или индуцируются как гипотермией, так и лихорадкой, развитие аритмий при СРРЖ более чувствительно к гипотермии, в то время как при сБр аритмии провоцируются только лихорадкой [33]. Имеются доказательства того, что гипотермия может уменьшать манифестацию имевшихся ранее признаков сБр на ЭКГ [75].

СРРЖ ассоциируется с повышенным риском развития ФЖ при остром инфаркте миокарда [76]. Сообщается также, что при сБр наличие сопутствующего СРРЖ

в нижнебоковых отведениях ассоциируется с повышенным риском развития аритмических осложнений: в исследовании Н. Kawata и соавт. показано, что признаки ранней

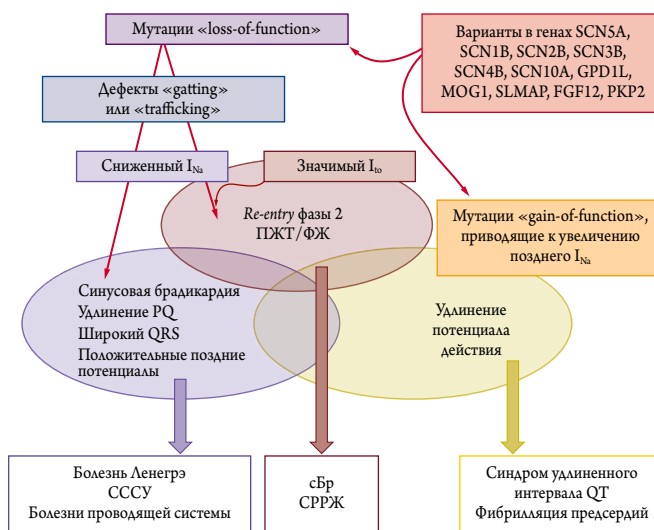


Рис. 4. Схематичное изображение перекрытия синдромов, связанных с генетическими дефектами, приводящими к утрате функции («loss of function»)  $I_{Na}$ , или усилению функции («gain of function») позднего  $I_{Na}$ .

ПЖТ – полиморфная желудочковая тахикардия; ФЖ – фибрилляция желудочков; СССУ – синдром слабости синусового узла; сБр – синдром Бругада; СРРЖ – синдром ранней реполяризации желудочков.

реполяризации в нижнебоковых отведениях встречались у 63% пациентов с сБр и документированной ФЖ [77].

### Генетика

Обсуждая вопрос о сходстве между сБр и СРРЖ, необходимо отметить их ассоциацию с мутациями в ряде совпадающих генов [6]. Если недавно считалось, что сБр является моногенным полилокусным заболеванием, обусловленным мутациями в гене *SCN5A*, кодирующем  $\alpha$ -субъединицу натриевого канала [78], то к настоящему времени известно, что сБр ассоциируется с различными вариантами мутаций в 18 генах. Уже описано более 300 вариантов гена *SCN5A*, связанных с сБр [24, 79]. На рис. 4 (адаптировано по [6]) продемонстрировано перекрытие синдромов, в развитие которых вносят вклад генетические дефекты в *SCN5A*. Мутации потери функции (loss-of-function) в гене *SCN5A* вносят вклад в развитие сБр и СРРЖ, а также различных патологий, связанных с нарушением проводимости, болезни Ленегра и синдрома слабости синусного узла. Имеются доказательства, подтверждающие, что наличие значимого  $I_{to}$  определяет, манифестирует мутация потери функции в виде сБр/СРРЖ или болезни проводящей системы сердца [33].

В отсутствие значимого  $I_{to}$  или  $I_{K-ATP}$  мутации «loss-of-function» входящих токов приводят к различным болезням проводящей системы сердца. В присутствии значимых  $I_{to}$  или  $I_{K-ATP}$  мутации «loss-of-function» входящих токов вызывают болезни проводящей системы сердца, а также синдромы волны J (сБр и СРРЖ). Полагают, что СРРЖ и сБр вызваны мутацией утраты функции («loss-of-function») в присутствии значимого  $I_{to}$  в соответствующих регионах ЛЖ, особенно в его нижней стенке. Генетические дефекты, которые вносят вклад в возникновение сБр и СРРЖ, могут также способствовать развитию синдрома удлиненного QT и заболеваний проводящей системы сердца, в некоторых случаях вызывая множественные экспрессии этих перекрестных синдромов. Имеются доказательства, что ЭКГ-паттерн ран-

ней реполяризации носит семейный характер [80]. ПРР и СРРЖ ассоциируются с вариантами мутаций в 7 генах. У пациентов с СРРЖ выявлены мутации в генах *KCNJ8* и *ABCC9*, ответственные за АТФ-чувствительные субъединицы каналов  $I_{K-ATP}$ , а также варианты мутаций «loss-of-function» в субъединицах  $\alpha_1$ ,  $\beta_2$  и  $\alpha_2\delta$  кальциевых каналов L-типа сердца (*CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA2D1*) и  $\alpha_1$ -субъединице  $Na_v1.5$  и  $Na_v1.8$  (*SCN5A*, *SCN10A*) [6].

В согласительном документе отмечено, что при этом лишь незначительная часть идентифицированных генетических вариантов, ассоциированных с сБр и СРРЖ, исследована с изучением функциональной экспрессии для установления причинно-следственной связи и вероятного вклада в патогенез. Совсем малая часть генетических вариантов исследована на созданных с помощью генной инженерии животных моделях, и еще меньше исследовано на нативных клетках миокарда или индуцированных плюрипотентных стволовых клетках кардиомиоцитов, выделенных у пациентов с СРРЖ и сБр [6]. Таким образом, отсутствие функциональной или биологической валидации мутационных эффектов остается самым серьезным ограничением интерпретации генетических тестов [81].

### Заключение

Проблема стратификации риска и выбора тактики лечения у пациентов с синдромами волны J, имеющих высокий риск внезапной сердечной смерти, в первую очередь зависит от точной диагностики. В связи с постоянным обновлением информации по данной проблеме, малым числом подобных пациентов в клинической практике и необходимостью быстрого принятия решения по выбору тактики лечения, применение документов экспертного уровня, обобщающих мировой научный опыт последних лет, является чрезвычайно актуальным в кардиологической практике. Важным также представляется использование данного экспертного согласительного документа для создания регистров пациентов с синдромами волны J.

#### Information about the author:

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Gizatulina Tatyana P. – MD, PhD.

E-mail: gizatulinatp@cardio.tmn.ru

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bockeria L. A., Bockeria O. L., Kirtbaya L. N. et al. Brugada syndrome: cellular mechanisms and approaches to treatment. *Annaly aritmologii* 2010;3:16–30. Russian (Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Киртбая Л. Н. и др. Синдром Бругада: клеточные механизмы и подходы к лечению. *Анналы аритмологии* 2010;3:16–30).
2. Shlyakhto E. V., Narutyunov G. P., Belenkov Yu. N., Ardashov A. V. Sudden cardiac death. Publishing House Medpraktika-M 2015;704p. Russian (Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Ардашев А. В. Внезапная сердечная смерть. М: Медпрактика-М 2015;704 с).
3. Shinde R., Shinde S., Makhale C. et al. Occurrence of “J waves” in 12-lead ECG as a marker of acute ischemia and their cellular basis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:817–819.
4. Antzelevitch C., Yan G.-X., Viskin S. Rationale for the use of the terms J-wave syndromes and early repolarization. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1587–1590. DOI: 10.1016/j.jacc. 2010.11.038
5. Wang D., Yan G. X., Antzelevitch C. The J wave syndromes and their role in sudden cardiac death. *Card Electrophysiol Clin* 2011;3:47–56. DOI: 10.1016/j.ccep. 2010.10.014.

6. Antzelevitch C., Gan-Xin Yan., Ackerman M.J. et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society, the European Heart Rhythm Association, the Heart Rhythm Society, and the Latin American Society of Cardiac Pacing and Electrophysiology (Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología [SOLAECE]). *Heart Rhythm* 2016;0:1–30. <https://doi.org/10.1093/europace/euw235>
7. 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;20:1391–1396.
8. Haissaguerre M., Derval N., Sacher F. et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016–2023. DOI: 10.1056/NEJMoa071968.
9. Nam G. B., Kim Y. H., Antzelevitch C. Augmentation of J waves and electrical storms in patients with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2078–2079.
10. Wilde A. A., Antzelevitch C., Borggrefe M. et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002;106:2514–2519. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000034169.45752.4A>
11. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M. et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659–670. DOI: 10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51
12. Priori S. G., Wilde A. A., Horie M. et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm* 2013;15:1389–1406. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014
13. Limankina I. N. Diagnostic value of the J wave. *Journal of arrhythmology* 2012;68:53–60. Russian (Лиманкина И. Н. Диагностическое значение J волны. *Вестник аритмологии* 2012;68:53–60).
14. Macfarlane P., Antzelevitch C., Haissaguerre M. et al. The early repolarization pattern: consensus paper. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:470–477. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.033
15. Kraus F. Ueber die wirkung des kalziums auf den kreislauf I. *Dtsch Med Wochenschr* 1920;46:201–203.
16. Clements S. D., Hurst J. W. Diagnostic value of ECG abnormalities observed in subjects accidentally exposed to cold. *Am J Cardiol* 1972;29:729–734.
17. Thompson R., Rich J., Chmelik F., Nelson W. L. Evolutionary changes in the electrocardiogram of severe progressive hypothermia. *J Electrocardiol* 1977;10:67–70.
18. Eagle K. Images in clinical medicine. Osborn waves of hypothermia. *N Engl J Med* 1994;10:680.
19. Sridharan M. R., Horan L. G. Electrocardiographic J wave of hypercalcemia. *Am J Cardiol* 1984;54:672–673.
20. Mehta M. C., Jain A. C. Early repolarization on scalar electrocardiogram. *Am J Med Sci* 1995;309:305–311.
21. Yan G. X., Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation* 1999;100:1660–1666.
22. Shu J., Zhu T., Yang L. et al. ST-segment elevation in the early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome: cellular and clinical linkage. *J Electrocardiol* 2005;38:26–32.
23. Yan G. X., Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996;93:372–379.
24. Antzelevitch C., Yan G. X. J wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010;7:549–558. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.12.006.
25. Antzelevitch C. Molecular biology and cellular mechanisms of Brugada and long QT syndromes in infants and young children. *J Electrocardiol* 2001;34:177–181. Antzelevitch C. J wave syndromes: molecular and cellular mechanisms. *J Electrocardiol* 2013;46:510–518. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2013.08.006.
26. Wilde A. A., Postema P. G., Di Diego J. M. et al. The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome: depolarization versus repolarization. *J Mol Cell Cardiol* 2010;49:543–553. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.07.012.
27. Priori S. G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2757–2759. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
28. Sroubek J., Probst V., Mazzanti A. et al. Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation* 2016;7:622–630. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017885.
29. Nagase S., Hiramatsu S., Morita H., et al. Electroanatomical correlation of repolarization abnormalities in Brugada syndrome: detection of type I electrocardiogram in the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2143–2145. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.050
30. Veltmann C., Papavassiliu T., Konrad T. et al. Insights into the location of type I ECG in patients with Brugada syndrome: correlation of ECG and cardiovascular magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm* 2012;9:414–421.
31. Brugada P., Brugada J., Roy D. Brugada syndrome 1992–2012: 20 years of scientific excitement, and more. *Eur Heart J* 2013;34:3610–3615.
32. Antzelevitch C., Yan G. X. J-wave syndromes: Brugada and early repolarization syndromes. *Heart Rhythm* 2015;12:1852–1866. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.04.014.
33. Ikeda T., Abe A., Yusa S. et al. The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk for Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:602–607.
34. Conte G., de Asmundis C., Cicconte G. et al. Follow-up from childhood to adulthood of individuals with family history of Brugada syndrome and normal electrocardiograms. *JAMA* 2014;312:2039–2041. DOI: 10.1001/jama.2014.13752
35. Conte G., Dewals W., Sieira J. et al. Drug-induced Brugada syndrome in children: clinical features, device-based management and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2272–2279. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.574.
36. Gandjbakhch E., Fressart V., Duthoit G. et al. Malignant response to ajmaline challenge in SCN5A mutation carriers: experience from a large familial study. *Int J Cardiol* 2014;172:256–258.
37. Papavassiliu T., Wolpert C., Fluchter S. et al. Magnetic resonance imaging findings in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1133–1138.
38. Catalano O., Antonaci S., Moro G. et al. Magnetic resonance investigations in Brugada syndrome reveal unexpectedly high rate of structural abnormalities. *Eur Heart J* 2009;30:2241–2248.
39. Van Hoorn F., Campian M. E., Spijkerboer A. et al. SCN5A mutations in Brugada syndrome are associated with increased cardiac dimensions and reduced contractility. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166033> (2 August 2012).
40. Antzelevitch C. Brugada syndrome: historical perspectives and observations. *Eur Heart J* 2002;23:676–678.
41. Slezak J., Tribulova N., Okruhlicova L. et al. Hibernating myocardium: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Physiol Pharmacol* 2009;87:252–265.
42. Nademanee K., Raju H., de Noronha S. V. et al. Fibrosis, Connexin-43, and Conduction Abnormalities in the Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1976–1986. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.862.
43. Corrado D., Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation* 2006;113:1634–1637.

44. Delmar M., McKenna W.J. The cardiac desmosome and arrhythmogenic cardiomyopathies: from gene to disease. *Circ Res* 2010;107:700–714.
45. Thiene G., Nava A., Corrado D. et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *The New England journal of medicine* 1988;318:129–133.
46. Corrado D., Basso C., Buja G. et al. Right bundle branch block, right precordial ST-segment elevation, and sudden death in young people. *Circulation* 2001;103:710–717.
47. Cerrone M., Lin X., Zhang M. et al. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada syndrome phenotype. *Circulation* 2014;129:1092–1103.
48. Corrado D., Leoni L., Link M.S. et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108:3084–3091. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103130.33451.D2
49. Peters S., Trummel M., Denecke S., Koehler B. Results of ajmaline testing in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2004;95:207–210.
50. Postema P.G., Wolpert C., Amin A.S. et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website. ([www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)). *Heart Rhythm* 2009;6:1335–1341.
51. Shimizu W. Acquired forms of the Brugada syndrome. *J Electrocardiol* 2005;38 (Suppl): 22–25.
52. Brugada P., Brugada R. Arrhythmia induction by antiarrhythmic drugs. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:291–292.
53. Miyazaki T., Mitamura H., Miyoshi S. et al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1061–1070. DOI: 10.1016/0735-1097 (95) 00613-3
54. Goldgran-Toledano D., Sideris G., Kevorkian J.P. Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:1591–1592.
55. Baranchuk A., Nguyen T., Ryu M.H. et al. Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012;17:299–314.
56. Medvedev M.M., Veleslavova O.E. Early ventricular repolarization syndrome: risk stratification. *Journal of arrhythmology* 2018;91:64–72. Russian (Медведев М.М., Велеславова О.Е. Синдром ранней реполяризации желудочков: стратификация риска. *Вестник аритмологии* 2018;91:64–72.)
57. McIntyre W. F., Perez-Riera A.R., Femenia F., Baranchuk A. Coexisting early repolarization pattern and Brugada syndrome: recognition of potentially overlapping entities. *J Electrocardiol* 2012;45:195–198. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2011.10.008
58. Benito B., Sarkozy A., Mont L. et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1567–1573. 60. Kawata H., Noda T., Yamada Y. et al. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2012;9:77–83. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.08.017.
59. Kawata H., Noda T., Yamada Y. et al. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2012;9:77–83. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.08.017.
60. Matsumoto A.M. Fundamental aspects of hypogonadism in the aging male. *Rev Urol* 2003;5 (Suppl 1):S3–S10.
61. Aizawa Y., Sato A., Watanabe H. et al. Dynamicity of the J-wave in idiopathic ventricular fibrillation with a special reference to pause-dependent augmentation of the J-wave. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1948–1953. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.028
62. Antzelevitch C., Pollevick G.D., Cordeiro J.M. et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007;115:442–449. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668392
63. Shimizu W., Kamakura S. Catecholamines in children with congenital long QT syndrome and Brugada syndrome. *J Electrocardiol* 2001;34 (Suppl): 173–175.
64. Belhassen B., Glick A., Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2004;110:1731–1737.
65. Ohgo T., Okamura H., Noda T. et al. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4:695–700. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.02.014
66. Iguchi K., Noda T., Kamakura S., Shimizu W. Beneficial effects of cilostazol in a patient with recurrent ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 2013;10:604–606.
67. Agac M.T., Erkan H., Korkmaz L. Conversion of Brugada type I to type III and successful control of recurrent ventricular arrhythmia with cilostazol. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:476–478.
68. Junttila M.J., Tikkanen J.T., Kentta T. et al. Early repolarization as a predictor of arrhythmic and nonarrhythmic cardiac events in middle-aged subjects. *Heart Rhythm* 2014;11:1701–1706. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.05.024
69. Nakagawa K., Nagase S., Morita H., Ito H. Left ventricular epicardial electrogram recordings in idiopathic ventricular fibrillation with inferior and lateral early repolarization. *Heart Rhythm* 2014;11:314–317.
70. Nademanee K., Veerakul G., Chandanamattha P. et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 2011;123:1270–1279. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972612
71. Brugada J., Pappone C., Berruezo A. et al. Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1373–1381.
72. Ghosh S., Cooper D.H., Vijayakumar R. et al. Early repolarization associated with sudden death: insights from noninvasive electrocardiographic imaging. *Heart Rhythm* 2010;7:534–537.
73. Zhang J., Sacher F., Hoffmayer K. et al. Cardiac electrophysiological substrate underlying the ECG phenotype and electrogram abnormalities in Brugada syndrome patients. *Circulation* 2015;131:1950–1959.
74. Kurisu S., Inoue I., Kawagoe T. et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to Brugada syndrome. *Resuscitation* 2008;79:332–335.
75. Patel R.B., Ng J., Reddy V. et al. Early repolarization associated with ventricular arrhythmias in patients with chronic coronary artery disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:489–495. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.921130
76. Kawata H., Morita H., Yamada Y. et al. Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation: a novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10:1161–1168. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.04.009
77. Revishvili A.Sh., Pronicheva I.V., Zaklyaz'minskiy E. V. et al. Molecular genetic and clinical peculiarities of Brugada syndrome and its phenocopies. *Journal of arrhythmology* 2008;54:10–14. Russian (Ревишвили А.Ш., Пронищева И.В., Заключьминская Е.В. и др. Молекулярно-генетические и клинические особенности синдрома Бругада и его фенокопий. *Вестник аритмологии* 2008;54:10–14).
78. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S. et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;8:1308–1339. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020
79. Reinhard W., Kaess B.M., Debiec R. et al. Heritability of early repolarization: a population-based study. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:134–138.
80. Schwartz P.J., Ackerman M.J., George A.L. Jr., Wilde A.A. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:169–180. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.044.

Поступила 20.05.18 (Received 20.05.18)