О.Е. Широбоких, Н.А. Былова*

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия

ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ: КТО В ГРУППЕ РИСКА?

O.E. Shirobokikh, N.A Bylova*

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

MITRAL VALVE PROLAPSE AND SUDDEN CARDIAC DEATH: WHO IS IN THE RISK GROUP?

Резюме

Пролапс митрального клапана (ПМК) — врожденный порок сердца, достаточно распространенный в популяции (2-8%). Он редко имеет осложнения, однако они серьезны и включают внезапную сердечную смерть (ВСС), риск которой при ПМК возрастает с 0,2-0,4% случаев в два раза. При этом чаще погибают молодые женщины на фоне полного здоровья. Данная работа является обзором литературы о связи ПМК и ВСС для выявления возможных предикторов ВСС у пациентов с ПМК и определения групп риска. Сделан вывод о том, что связь между ПМК и ВСС реализуется через развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖТ, ФЖ). Возможный аритмогенный очаг, который может быть визуализирован с помощью МРТ с гадолинием, локализуется в нижнебазальной стенке левого желудочка. Определена группа пациентов высокого риска: женщин молодого возраста с ПМК, включающим поражение двух створок клапана, с выявляемым аускультативно мезосистическим щелчком и неспецифическими изменениями Т волны в отведениях II, III, aVF, а также повышенной эктопической желудочковой активностью. Такие больные нуждаются в более активной лечебной тактике в отношении желудочковых аритмий, в том числе должен рассматриваться вопрос о хирургическом лечении.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана (ПМК), внезапная сердечная смерть (ВСС), жизнеугрожающие желудочковые аритмии

Abstract

Mitral valve prolapse (MVP) is a congenital heart disease, fairly widespread in the population (2-8%). It rarely has complications, but they are serious and include sudden cardiac death (SCD), risk of which rises twofold from 0.2-0.4% cases by MVP. Most deaths are observed among young healthy women. This work is a review of literature dedicated to connection between MVP and SCD designed to explore possible predicts of SCD within patients suffering from MVP and to determine the subset of patients. A conclusion has been made that the connection between MVP and SCD is realized through life-threatening ventricular arrhythmias (VT, VF). The most common site of arrhythmias origin is the inferobasal left ventricular wall. A high-risk subset of patients is determined as young adult women with a midsystolic click at auscultation, bileaflet involvement of the mitral valve, T-wave abnormalities on inferior leads (II, III, aVF) and frequent complex ventricular ectopic activity. Such patients require more intensive disease management of ventricular arrhythmias including consideration of surgical treatment.

Key words: mitral valve prolapse (MVP), sudden cardiac death (SCD), life-threatening ventricular arrhythmias

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-25-29

ВСС — внезапная сердечная смерть, ИКД — имплантированные кардиовертердефибрилляторы, ПМК — пролапс митрального клапана

Пролапс митрального клапана (ПМК) — это врожденный порок сердца, при котором во время систолы происходит пролабирование створок митрального клапана в левое предсердие. Распространенность ПМК в популяции достаточно велика и составляет по разным данным от 2 до 8% [4]. Заболевание обычно протекает доброкачественно и воспринимается многими кардиологами как анатомическая особенность, не заслуживающая особого внимания [2, 3].

По данным литературы, осложнения возникают действительно редко, но они достаточно серьезны: нарушения ритма сердца (в том числе желудочковая экстрасистолия и желудочковая тахикардия), тромбоэмболии, инфекционный эндокардит и, наконец, внезапная сердечная смерть (ВСС) [6, 10]. Последняя встречается в 0,2-0,4% случаев [4], однако по данным разных авторов при наличии ПМК риск ВСС в сравнении с общей популяцией возрастает в два раза

* Контакты E-mail: mededitor@medarhive.ru. Телефон: (495) 777-41-17.

[4, 8]. Согласно некоторым исследованиям чаще всего встречаются случаи гибели от ВСС молодых женщин на фоне полного здоровья [6, 7].

Целью данной работы является обзор литературы о связи ПМК и ВСС для выявления возможных предикторов ВСС у пациентов с ПМК и определения групп риска.

Одним из наиболее актуальных исследований является работа Narayanan K., который с коллегами в 2015г. подвел итоги 12-летнего наблюдения за больными с ВСС в США, штат Орегон [5]. Из 729 случаев ВСС пролапс митрального клапана как единственная возможная причина был выявлен в 17 случаях (2,3%). При этом ПМК умеренной и тяжелой степени был выявлен в 10 случаях (58,8%). Больные с ПМК как единственной возможной причиной ВСС отличались от всех других умерших от ВСС: были моложе (средний возраст 60,9 лет против 69,7; $p=0,02$), имели меньшее количество факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (сахарный диабет 5,9% против 46,4%; $p=0,004$; артериальная гипертензия 41,2% против 78,9%; $p=0,004$) и реже имели ранее установленный диагноз ИБС (29,4% против 65,6%; $p<0,001$) [5].

В настоящее время к факторам риска ВСС у пациентов с ПМК относят: тяжелую степень регургитации, снижение ФВ ЛЖ менее 50%, дилатацию ЛП. [1,2] Однако есть данные о гибели от ВСС практически бессимптомных пациентов с незначительной регургитацией и нормальной ФВ ЛЖ [6].

Вероятнее всего причина ВСС при ПМК — аритмогенная, это жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма (желудочковая тахикардия, ЖТ, фибрилляция желудочков, ФЖ) [1,9]. Морфологические изменения клапанного аппарата при ПМК объясняют гемодинамические изменения, но патогенез желудочковых аритмий остается неясным. Можно предположить, что у больных с ПМК по каким-то причинам формируется аритмогенная зона в области папиллярных мышц митрального клапана или стенки ЛЖ.

Опубликовано исследование, показавшее, что у пациентов с ПМК частота желудочковых аритмий возрастает при наличии значимой митральной регургитации (3-4 степени) [8]. Однако и при гемодинамически неосложненном ПМК у пациентов выявляются жизнеугрожающие желудочковые аритмии. В работе Sriram et al. по данным клиники Мейо за 9 лет (с 2000 по 2009 гг.), были проанализированы 24 случая ВСС, когда ее причина была необъяснима, в 10 случаях из которых (42%) единственной возможной причиной был ПМК [7]. Из исследования были исключены больные со значимыми стенозами коронарных артерий, врожденными аномалиями

коронарных артерий, кардиомиопатиями, канналопатиями (в том числе по данным генетического исследования), увеличенным коррегированным интервалом QT (17 пациентам проведено генетическое исследование для выявления мутаций синдромов удлиненного интервала QT), синдромом Бругада, аритмогенной дисплазией правого желудочка, электролитными нарушениями и наркотическими интоксикациями/лекарственными передозировками. По результатам исследования митральная регургитация в 54% ($n=13$) случаев была 1 степени, в 17% ($n=4$) — 2 степени. Из 24 пациентов у 10 (42%) пролабировали обе створки митрального клапана. Данные больные были преимущественно женщинами (9 из 10) и в отличие от контрольной группы (без ПМК), имели на ЭКГ отрицательный или двухфазный зубец Т (77,8% в основной группе и 29% в контрольной группе, $p=0,04$). У них чаще наблюдалась повышенная желудочковая эктопическая активность: ЖТ (7 из 9 пациенток, 78%; 1 из 10 в контрольной группе, 10%, $p=0,006$) и желудочковая экстрасистолия, в том числе желудочковая бигеминия. Электрофизиологическое картирование показало, что аритмогенной зоной являлись попеременно области папиллярных мышц и выносящего тракта левого желудочка.

С патофизиологической точки зрения механизм желудочковых аритмий у пациентов с ПМК и незначительной митральной регургитацией или ее отсутствием до последнего времени не находил исчерпывающего объяснения. В августе 2015 г. Basso et al. [10] опубликовали данные, являющиеся, по мнению авторов, ключом к пониманию независимой связи ПМК и ВСС и демонстрирующие, что ПМК как причина ВСС вследствие жизнеугрожающих желудочковых аритмий недооценивается. Были проанализированы данные патологоанатомических вскрытий 650 людей молодого возраста (до 40 лет), погибших от ВСС в северо-восточной Италии за период с 1982 по 2013 года. 43 пациента имели единственной патологией со стороны сердечно-сосудистой системы ПМК. Данные больные составляли 7% всех погибших с диагнозом ВСС и 13% от умерших женщин. Из 43 пациентов 26 были женщинами от 19 до 40 лет, средний возраст 32 года. Смерть чаще всего наступила во время отдыха или сна. Двадцати пациентам (47%) при жизни был поставлен диагноз ПМК, при этом митральная регургитация была незначительной, у 18 (90%) при аускультации сердца выслушивался митральный щелчок, 9 (21%) принимали бета-адреноблокаторы по поводу желудочковых нарушений ритма. При жизни на ЭКГ выявлялись отрицательный/двухфазный зубец Т в отведениях II, III, aVF и желудочковая тахикардия с комплексами по типу БПНПГ. По данным аутопсии створки клапана были утолщены, удлинены, у 30 (70%) были поражены обе створки, у 13 (30%) — только задняя. Интересными были результаты микроскопии: у 38 пациентов (88%) в миокарде ЛЖ обнаружен пят-

нистый очаговый фиброз на уровне папиллярных мышц и в нижнебазальной стенке ЛЖ под задней створкой митрального клапана (рис. 1). В контрольной группе подобные изменения обнаружены в 6,3% случаев, $P < 0,001$.

Одновременно в исследование были включены 30 пациентов (средний возраст 41 год) с установленным диагнозом ПМК (по ЭхоКГ) и желудочковыми аритмиями (по данным мониторингирования ЭКГ по Холтеру: один пациент с ФЖ, двадцать семь пациентов с неустойчивой ЖТ из ЛЖ и двое — с устойчивой). Критериями исключения были: пороки трехстворчатого клапана, кардиомиопатии, значимая митральная регургитация, нестабильная гемодинамика. Неустойчивая ЖТ была определена как 3 и более эпизода с ЧСС более 100 и продолжительностью менее 30 с в течение 24 ч. У всех пациентов был нормальный интервал QT (409-440 мс). У 21 пациента (70%) в патологический процесс были вовлечены обе створки ЛЖ. Была проведена МРТ сердца с гадолинием: у 25 (83%) очаги накопления гадолиния локализовались на уровне папиллярных мышц ЛЖ, в т.ч. у 22 пациентов (73%) — в нижнебазальном сегменте ЛЖ под задней створкой митрального клапана. В контрольной группе — в 7%, $p < 0,01$. Таким образом, области распределения гадолиния у живых пациентов с ПМК и ЖТ перекрываются с районами локализации фиброза у умерших от ВСС с ПМК как единственной сердечно-сосудистой патологией. Аритмогенная роль очагов фиброза подтверждается морфологией ЖТ на ЭКГ и электрофизиологическими исследованиями: как правило, очаг происхождения желудочковых аритмий в этих случаях находится в нижнебазальной стенке ЛЖ [7,10].

Причина фиброза точно не установлена. Это может быть результат повышенного давления на хорды или контактное повреждение в результате попеременного пролабирования створок в ЛП и возвращения их обратно [11]. В любом случае, Basso et al. показали, что морфологические изменения в миокарде предшествуют манифестации жизнеугрожающих аритмий и ВСС, а значит, МРТ с гадолинием может использоваться для стратификации риска у пациентов, угрожаемых по развитию таких осложнений. Как показало это исследование Basso [10] и работа Sriram et al. [7] к группе риска можно отнести: женщин молодого возраста с ПМК, включающим поражение двух створок клапана, с выявляемым аускультативно мезосистolicеским щелчком и неспецифическими изменениями Т волны в отведениях II, III, aVF, а также повышенной эктопической желудочковой активностью, исходящей попеременно из выносящего тракта ЛЖ и области папиллярных мышц (рис. 2). При неблагоприятном прогнозе у данной группы пациентов может рассматриваться более агрессивная лечебная тактика, в том числе хирургические методы лечения аритмий.

В январе 2016 г. Nordhues B.D. и соавторы опубликовали исследование, посвященное вопросу риска ВСС при ПМК [12]. Был проведен ретроспективный анализ данных 18 786 пациентов за период с июня 1990 г. по сентябрь 2014 г., которым проводилось ЭхоКГ. Пациенты были разделены на три группы: больные с ПМК, при котором пролабируют

Рисунок 1. Слева: миксоматозно утолщенная задняя створка митрального клапана и фиброз нижнебазальной стенки левого желудочка. Справа: фиброз папиллярных мышц [10]. Окраска: трихром по Гейденгайну. Увеличение *25.

Рисунок 2. [7]: Предикторы ВСС при ПМК: ПМК с вовлечением двух створок клапана (А), изменения Т волны в отведениях II, III, aVF (В), частая желудочковая эктопическая активность.

Таблица 1. Встречаемость желудочковых нарушений ритма, частота имплантации ИКД и количество смертельных случаев среди пациентов по результатам исследования Nordhues B.D. [12]

	Пациенты с ПМК с двумя пролабиру- ющими створками (n=5669)	Пациенты с ПМК с одной пролабиру- ющей створкой (n=5669)	Контрольная группа (без ПМК) (n=5669)	Р
Имплантация ИКД, n (%)	77 (1,4)	70 (1,2)	61 (1,1)	0.94
ЖТ, n (%)	179 (3,2)	123 (2,2)	95 (1,7)	0.86
ФЖ/эпизоды остановки сердца, n (%)	54 (1,0)	65 (1,2)	55 (1,0)	0.26
Смерть от всех причин, n (%)	1188 (21,0)	1282 (22,6)	1404 (24,8)	<0.01

обе створки клапана, больные с ПМК с одной пролабирующей створкой и контрольная группа без ПМК. Между пациентами трех групп не было статистически значимых различий по возрасту, полу, ИМТ, степени митральной регургитации и ФВ ЛЖ. В группе пациентов с ПМК с двумя пролабирующими створками серединой возраст пациентов составил 62,08 лет, 47% больных были женщинами. Пациенты этой группы отличались меньшим количеством сопутствующих заболеваний в сравнении с группой пациентов с ПМК с одной пролабирующей створкой, но большим — в сравнении с контрольной группой. Исследователи посчитали, что это не отразится на статистической достоверности результатов. До указанного периода наблюдения количество пациентов с уже имплантированными кардиовертер-дефибрилляторами (ИКД) или перенёсших ЖТ и ФЖ/эпизодами ВСС составляло 1-3% в разных группах, однако было больше в группе больных с ПМК с вовлечением двух створок. Исследователи сравнили группы пациентов по трём показателям: частота развившихся желудочковых нарушений ритма, частота имплантации ИКД, количество смертельных случаев от всех причин. Результаты представлены в таблице (табл. 1)

У больных с ПМК с вовлечением двух створок клапана чаще развивались желудочковые нарушения ритма (ЖТ), однако между группами больных не было установлено статистически значимой разницы в частоте имплантации ИКД и числе смертельных случаев от всех причин. Напротив, эти показатели оказались ниже в группе пациентов с ПМК с двумя пролабирующими створками.

Авторы попытались объяснить кажущуюся нелогичность выводов возможными различиями в показаниях к ЭхоКГ у пациентов (пороки митрального клапана, ФЖ, пороки трехстворчатого клапана, кардиомегалия, артериальная гипертензия, стенокардия и т.д.), но утверждают, что показания во всех трех группах были схожими. Также они предположили, что не были учтены эпизоды дефибрилляции ИКД у пациентов с ПМК с вовлечением двух створок и уже имплантированными ИКД до периода исследования. Выводом исследования явилось все же, что ПМК в отсутствие других патологий со стороны сердеч-

но-сосудистой системы не приводит к увеличению риска ВСС.

Результаты исследования Nordhues et al. [12] вызвали интерес их коллег: одновременно была опубликована статья Al-Khatib, посвященная обсуждению сделанных выводов. [13] Al-Khatib обращает внимание на отсутствие информации о приеме пациентами бета-адреноблокаторов и проведенном хирургическом лечении ЖТ, что могло повлиять на уровень смертности. Также он считает, что разница в показаниях к ЭхоКГ все же могла существенно повлиять на результаты: объем выборки достаточно велик и сложно учесть все сопутствующие заболевания больных. Мог сыграть роль и возраст пациентов: возможно, ПМК повышает риск ВСС, и больные умирают до 60 лет. Al-Khatib заключает, что невозможно говорить о категоричном отсутствии повышенного риска ВСС при ПМК.

Литературные данные последних лет позволяют сделать вывод о том, что связь между ПМК и ВСС существует и реализуется через развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Установлен возможный аритмогенный очаг, который может быть визуализирован с помощью МРТ с гадолинием. Результаты приведенных исследований говорят о необходимости проведения стратификации риска у пациентов с ПМК и очерчивают группу больных, у которых риск ВСС повышен. Обращает на себя внимание, что это пациенты молодого трудоспособного возраста со сравнимо меньшими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Такие больные нуждаются в более активной лечебной тактике в отношении желудочковых аритмий, в том числе должен рассматриваться вопрос о хирургическом лечении (радиочастотная абляция, имплантация ИКД).

Ⓐ

Список литературы:

1. Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С. Внезапная сердечная смерть и пороки митрального и аортального клапанов. Анналы аритмологии. 2013; 10: 162-170.
2. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии. Том 2. (Под редакцией Бокерия Л.А.) М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2001; 398 с.

3. Мазур Н.А. Внезапная сердечная смерть. Медпрактика. М.: 2003; 75–77.
4. Nishimura M.D., McGoon M.D. et al. Echocardiographically Documented Mitral-Valve Prolapse — Long-Term Follow-up of 237 Patients. N. Engl. J. Med. 1985; 313: 1305–1309.
5. Narayanan K., Uy-Evanado A., Teodorescu C. et al. Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Arrest in the Community, Heart Rhythm. 2015; 13(2): 498–503.
6. Anders S., Said S., Schulz F. Puschel K. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults. Forensic Sci. Int. 2007; 171(2–3): 127–130.
7. Sriram S.C., Syed F.F., Ferguson M.E. et al. Malignant Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome in Patients With Otherwise Idiopathic Out-of-Hospital Cardiac Arrest. J. Am. Coll. Cardiol. 2013; 62(3): 222–230.
8. Kligfield P., Levy D., Devereux R.B., Savage D.D. Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. Am. Heart. J. 1987; 113: 1298–1307.
9. Lichstein E. Site of origin of ventricular premature beats in patients with mitral valve prolapse. Am. Heart J. 1980; 100: 450–457.
10. Basso C., Marra M.P., Rizzo S. et al. Arrhythmic mitral valve prolapsed and sudden cardiac death. Circulation. 2015; 132: 556–566.
11. Noseworthy P.A., Asirvatham S.J. The Knot That Binds Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. Circulation. 2015; 132(7): 551–552.
12. Nordhues B.D., Siontis K.C., Scott C.G. et al. Bileaflet mitral valve prolapse and risk of ventricular dysrhythmias and death. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2016 doi: 10.1111/jce.12914
13. Al-Khatib S.M. The risk of sudden cardiac death in mitral valve prolapse: are all patients created equal? Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2016 doi: 10.1111/jce.12919

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ У ВЗРОСЛЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА: МОЖНО ЛИ ПРЕДСКАЗАТЬ?

Europace. 2016 May 31. pii: euw060. [Epub ahead of print]

SUDDEN CARDIAC DEATH IN ADULT CONGENITAL HEART DISEASE: CAN THE UNPREDICTABLE BE FORESEEN?

Koyak Z¹, de Groot JR², Bouma BJ², Zwinderman AH³, Silversides CK⁴, Oechslin EN⁴, Budts W⁵, Van Gelder IC⁶, Mulder BJ⁷, Harris L⁴.

ВВЕДЕНИЕ: внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из основных причин смертности у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС). В качестве факторов риска в настоящее время описаны: нарушения ритма и проводимости, а также желудочковая дисфункция. Однако, электрокардиографические (ЭКГ) и эхокардиографические параметры могут меняться с течением времени, изменяя и прогностическую значимость.

МЕТОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ: ретроспективное исследование случай-контроль у взрослых пациентов с ВПС и доказанной или предполагаемой внезапной сердечной смертью. Всего было проскринировано 25 000 взрослых пациентов с ВПС. У всех пациентов проводилась оценка результатов ЭКГ и ЭхоКГ. Желудочковая функция оценивалась с помощью эхокардиографии по четырехбалльной шкале: 1 — нормальная [фракция выброса (ФВ) $\geq 50\%$]; 2 — незначительно сниженная (ФВ 40–49%); 3 — умеренно сниженная (ФВ 30–39%); 4 — значительно сниженная (ФВ $< 30\%$). Всего в исследование были включены: 131 пациент с внезапной сердечной смертью (средний возраст 36 ± 14 лет, 67% мужчин) и 260 пациентов — в группу контроля (средний возраст 37 ± 13 лет, 63% мужчины). В начале исследования, средняя продолжительность QRS составила 108 мс (диапазон 58–168 мс) в исследуемой группе и 97 мс (диапазон 50–168 мс) в контрольной группе. За время наблюдения было выявлено увеличение продолжительности QRS со скоростью $1,6 \pm 0,5$ против $0,5 \pm 0,2$ мс/год в исследуемой группе и группе контроля соответственно ($p = 0,011$). Дисперсия интервала QT на исходном уровне составляла 61 мс (диапазон 31–168 мс) в исследуемой группе и 50 мс (диапазон 21–129 мс) в контрольной группе. Дисперсия интервала QT увеличивается со скоростью $1,1 \pm 0,4$ мс/год у пациентов исследуемой группы и уменьшалась со скоростью $0,2 \pm 0,2$ мс/год в контрольной группе ($p = 0,004$). Увеличение продолжительности QRS ≥ 5 мс/год был связан с повышенным риском внезапной сердечной смерти [OR 1,9, 95% доверительный интервал (ДИ) 1.1–3.3, $P = 0,013$]. Изменение по сравнению с любым базовым показателем функции ЛЖ (нормальной, незначительно или умеренно сниженной) до тяжелой желудочковой дисфункции было связано с высоким риском внезапной сердечной смерти (OR 16,9, 95% CI 1.8–120.1, $P = 0,008$).

ВЫВОД: у взрослых пациентов с ВПС, длительность комплекса QRS и желудочковая дисфункция прогрессируют с течением времени, что сопровождается повышением риска внезапной сердечной смерти.