

Малев Э.Г.^{1,2}, Омельченко М.Ю.², Реева С.В.¹, Митрофанова Л.Б.², Парфенова Н.Н.¹, Тимофеев Е.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Влияние пластики и протезирования митрального клапана на желудочковые нарушения ритма у пациентов с пролапсом митрального клапана: результаты пятилетнего наблюдения

Цель	Оценка влияния пластики и протезирования митрального клапана (МК) на частоту развития желудочковых нарушений ритма (ЖНР) и выявление факторов риска персистенции ЖНР у пациентов с пролапсом МК и тяжелой митральной регургитацией (МР) в ходе среднесрочного наблюдения.
Материал и методы	В одноцентровое обсервационное проспективное исследование последовательно были включены 30 пациентов (средний возраст 55,2±9,9 года, 60% мужчин), которым были выполнены пластика или протезирование МК по поводу тяжелой МР вследствие пролапса или отрыва хорд МК. Трансторакальная эхокардиография и холтеровское мониторирование были выполнены всем пациентам до и ежегодно после хирургического вмешательства. Проводилось патоморфологическое исследование фрагментов МК, удаленных при хирургическом вмешательстве.
Результаты	За пятилетний период наблюдения (144 человеко-лет) зарегистрирован один случай внезапной сердечной смерти вне медицинского учреждения. Отмечалось прогрессирование тяжести МР у 3 пациентов после пластики МК. Общее число всех ЖНР за время наблюдения уменьшилось с достоверным уменьшением числа пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии в первые 2 года после операции. Наличие ЖНР в послеоперационном периоде было ассоциировано с выраженностью послеоперационного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) – конечным диастолическим размером – КДР ($rs=0,69$; $p=0,005$), фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ($rs=-0,55$; $p=0,004$) и выраженностью миксоматозных изменений МК по данным гистологического исследования ($rs=0,58$; $p=0,045$). Терапия бета-адреноблокаторами не влияла на частоту и тяжесть ЖНР ($rs=-0,18$; $p=0,69$). По данным однофакторного регрессионного анализа, только КДР ($p=0,001$), ФВ ЛЖ $<50\%$ ($p=0,003$) и миксоматозная дегенерация МК ($p=0,02$) оказались факторами риска персистенции желудочковой тахикардии в послеоперационном периоде.
Заключение	Хирургическое вмешательство на МК у пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК) с тяжелой МР приводит к уменьшению числа случаев злокачественных ЖНР и ассоциировано с послеоперационной динамикой размеров и функции ЛЖ, а также выраженностью миксоматозных изменений МК.
Ключевые слова	Желудочковые нарушения ритма; пролапс митрального клапана; митральная регургитация; пластика митрального клапана; протезирование митрального клапана; миксоматозные изменения митрального клапана
Для цитирования	Malev E. G., Omelchenko M.Yu., Reeva S.V., Mitrofanova L.B., Parfenova N.N., Timofeev E.V. Effects of Mitral Valve Surgery on Ventricular Arrhythmia in Mitral Valve Prolapse Patients: Five-Year Follow-up. <i>Kardiologiia</i> . 2023;63(12):22–30. [Russian: Малев Э.Г., Омельченко М.Ю., Реева С.В., Митрофанова Л.Б., Парфенова Н.Н., Тимофеев Е.В. Влияние пластики и протезирования митрального клапана на желудочковые нарушения ритма у пациентов с пролапсом митрального клапана: результаты пятилетнего наблюдения. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):22–30].
Автор для переписки	Малев Эдуард Геннадиевич. E-mail: malev@almazovcentre.ru

Введение

Пролапс митрального клапана (ПМК) относится к числу наиболее частых клапанных патологий сердца [1]. Патоморфологически различают миксоматозный ПМК (болезнь Барлоу) с выраженными изменениями створок и кольца митрального клапана (МК) и немиксоматозный ПМК без утолщения створок и расширения кольца МК (фиброэластиновая недостаточность) [2]. Большинство пациентов с ПМК без утолщения створок МК могут быть отнесены к группе низкого риска с благоприятным прогнозом, ежегодная смертность у них не превышает 0,1%

[3]. Однако у пациентов с миксоматозным ПМК достоверно повышается вероятность желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) [4, 5]. У молодых, умерших вследствие ВСС, распространенность миксоматозного ПМК, по данным исследований, составляет от 4 до 7%, достигая 13% в женской подгруппе [6]. У неоперированных пациентов с ПМК, осложненным тяжелой митральной недостаточностью (МН), десятилетняя вероятность ВСС достигает 20% [7].

В качестве аритмогенного субстрата описываются участки миокардиального фиброза в головках папиллярных

мышц и базальном сегменте задней стенки левого желудочка (ЛЖ), а также дизъюнкция кольца МК (рис. 1) [8, 9]. Развитие фиброза в головках папиллярных мышц обусловлено чрезмерным их натяжением хордами в момент пролабирования створок, а дизъюнкция задней части кольца и фиброз в базальном сегменте задней стенки ЛЖ – патологической подвижностью кольца МК на фоне его миксоматозных изменений [10, 11].

В последние годы появились данные единичных наблюдений о положительном влиянии пластики МК на частоту развития злокачественных желудочковых нарушений ритма (ЖНР) за счет устранения описанных патологических механизмов [12–14]. Однако в литературе недостаточно данных о длительном наблюдении за прооперированными пациентами с ПМК и ЖНР с оценкой как первичных (сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, госпитализации по всем причинам), так и вторичных (эхокардиографическая динамика размеров и объемов камер сердца, прогрессирования возвратной МН и ЖНР) конечных точек.

Цель

Оценка влияния пластики и протезирования МК на частоту ЖНР и выявление факторов риска (ФР) их персистенции у пациентов с ПМК и тяжелой митральной регургитацией (МР) в ходе среднесрочного наблюдения.

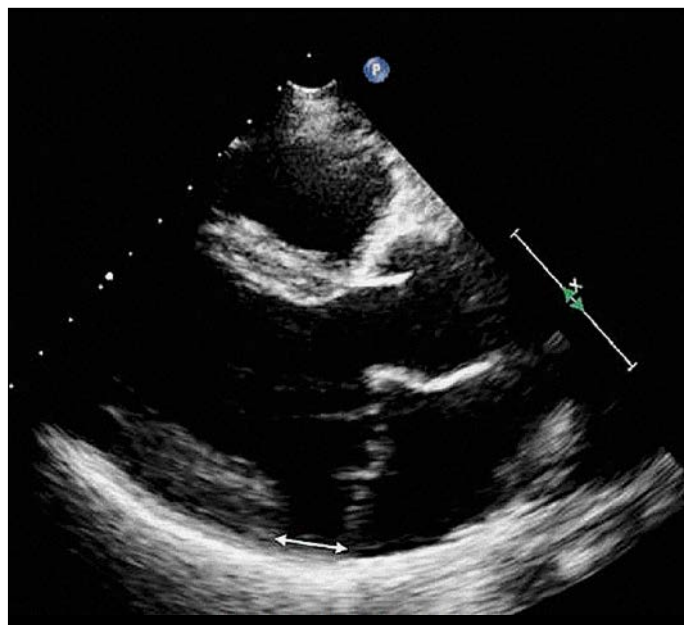
Материал и методы

В одноцентровое обсервационное продольное когортное исследование последовательно были включены 30 пациентов (средний возраст $55,2 \pm 9,9$ года, 60% мужчин), которым были выполнены пластика или протезирование МК по поводу тяжелой МН вследствие миксоматозного пролапса или отрыва хорд МК. Пациентов с ревматическим поражением МК (по данным патоморфологического исследования), стенозами коронарных артерий (по данным предоперационной коронарографии) исключали из исследования. Характеристики пациентов, медикаментозная терапия и дооперационная морфология МК, а также тип оперативного вмешательства приведены в табл. 1.

Большинство пациентов относились к средней возрастной группе (что характерно для миксоматозного ПМК), у них была исключена при коронарографии ишемическая болезнь сердца (которая могла бы оказать влияние на частоту ВСС и сократительную способность ЛЖ), отмечалась низкая частота сопутствующей патологии (хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет), за исключением артериальной гипертензии (АГ).

Показания к хирургическому лечению определяли согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Ассоциации сердца (АНА/АСС), у 73% пациентов была хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса по классификации NYHA,

Рисунок 1. Дизъюнкция заднего сегмента кольца МК у пациента с миксоматозным ПМК



Белой стрелкой показано расстояние между кольцом МК и базальным отделом задней стенки ЛЖ. МК – митральный клапан; ПМК – пролабирование митрального клапана; ЛЖ – левый желудочек.

у меньшей части (27%) – признаки дисфункции ЛЖ (снижение фракции выброса – ФВ ЛЖ менее 60% или увеличение конечного систолического размера ЛЖ более 40 мм) [15]. Пластика МК (квадри- или триангулярная резекция пролабирующего сегмента, установка кольца Карпантье или шовная аннулопластика) была выполнена у 20 (67%) пациентов, 10 (33%) пациентам проводилось протезирование МК с сохранением хордального аппарата.

В ходе пятилетнего проспективного наблюдения оценивали «твердые» конечные точки: сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость (госпитализации), повторное хирургическое вмешательство на МК. Кроме того, исследовали частоту нарушений ритма, эхокардиографическую динамику МР, морфологию створок МК, ремоделирование ЛЖ.

Проводили патоморфологическое исследование створок МК, частично или полностью резецированных в ходе операции, и гистологическое исследование срезов толщиной 2 мкм при окрашивании гематоксилином и эозином, резорцин-фуксином по методу Вейгерта с окрашиванием по Ван Гизону. Оценивали распространение миксоматоза во все слои створок, фрагментацию и лизис коллагеновых и эластических волокон, лизис субэндотелиальной эластической мембраны. Макроскопическими признаками болезни Барлоу служили диффузное или неравномерное утолщение створок более 3 мм, студневидная консистенция, наличие межхордальных капюшонов, очаговое или диффузное утолщение и студневидный вид хорд [16].

Медикаментозную терапию ХСН и АГ в дооперационный и послеоперационный периоды проводили преимуще-

ственно бета-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Антиаритмическая терапия (амиодарон) была назначена в послеоперационном периоде двум пациентам с выявленными пробежками неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ).

Трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли всем пациентам до и ежегодно после хирургического вмешательства с помощью эхокардиографов Vivid 7, оснащенных матричными фазированными датчиками 3,5 МГц. Степень МН оценивали исходя из объема регургитации и величины отверстия регургитации по площади проксимальной изоскоростной поверхности (PISA). Измерения размеров и объемов камер сердца, а также ФВ ЛЖ осуществляли в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества [17]. Продольную деформацию оценивали в трех верхушечных сечениях с помощью методики speckle tracking согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации [18].

Таблица 1. Характеристика пациентов обследованной группы (n=30)

Показатель	Значение
Возраст, годы	55,2±9,9
Пол, мужчины/женщины, абс. число	18/12
Индекс массы тела, кг/м ²	25,8±6,1
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (55)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	2 (7)
Сахарный диабет, n (%)	2 (7)
Курение, n (%)	5 (17)
Хроническая сердечная недостаточность (до операции):	
• ФК I–II по NYHA, n (%)	8 (27)
• ФК III–IV по NYHA, n (%)	22 (73)
Диаметр кольца МК, см	37,9±3,2
Дизъюнкция кольца МК, мм	19 (63)
Патоморфология МК:	
• миксоматозная дегенерация створок, n (%)	21 (70)
• истончение створок, n (%)	9 (30)
Протезирование МК, n (%)	10 (33)
Пластика МК:	
• с кольцом Карпантье, n (%)	12 (40)
• шовная аннулопластика, n (%)	8 (27)
Дооперационная терапия:	
• бета-адреноблокаторы, n (%)	16 (55)
• ингибиторы АПФ, n (%)	26 (87)
Послеоперационная терапия:	
• амиодарон, n (%)	2 (7)
• бета-адреноблокаторы, n (%)	23 (77)
• ингибиторы АПФ, n (%)	19 (63)

Данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения – $M \pm SD$, если не указано иное. ФК – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца; МК – митральный клапан; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления проводили на программно-аппаратном комплексе «Кардиотехника-04-АД». Мониторировали 12 отведений ЭКГ, общая продолжительность составляла 22–25 ч.

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, письменное информированное согласие получено у всех пациентов.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Statistica 12.0. Количественные переменные представлены как среднее стандартное отклонение – $M \pm SD$, качественные – в абсолютных числах и процентах. Статистическую значимость различий между количественными признаками определяли с помощью критерия t Стьюдента. Различия между группами по частоте изучаемого признака определяли с помощью критерия хи-квадрат. Значимость различий повторных измерений количественных признаков оценивалась с помощью дисперсионного анализа повторных измерений (ANOVA), качественных признаков – Q-критерий Кохрейна. Линейную взаимосвязь двух количественных переменных оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона, качественных – с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs) или Кендалла (rt). Проведен однофакторный линейный регрессионный анализ для выявления факторов риска персистенции ЖТ в послеоперационном периоде в качестве зависимой переменной. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ выживаемости и построение кривых выживаемости Каплана–Мейера выполнен с помощью программы MedCalc.

Рисунок 2. Сердечно-сосудистая смертность и частота госпитализации по всем причинам пациентов в ходе пятилетнего наблюдения, представленные в виде кривых Каплана–Мейера

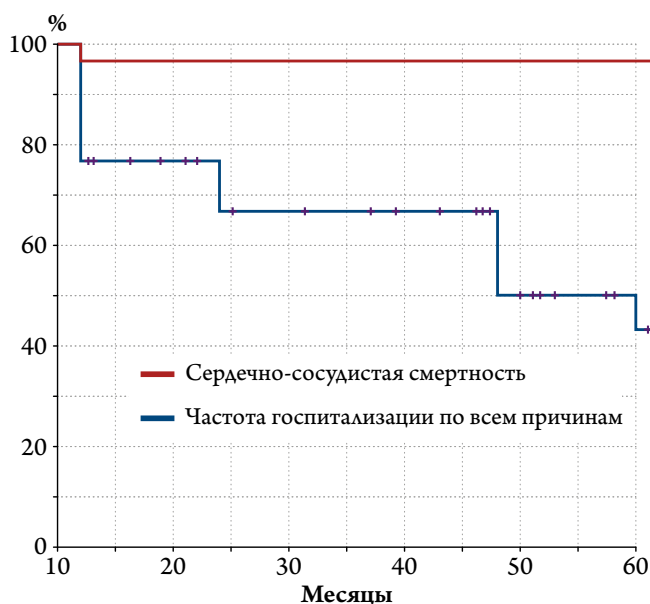


Таблица 2. Динамика ЖНР у обследованных пациентов за период наблюдения по данным суточного мониторирования ЭКГ

Показатель	До операции	После операции	1-й год наблюдения	2-й год наблюдения	3-й год наблюдения	4-й год наблюдения	5-й год наблюдения	p*
Одиночные желудочковые экстрасистолы, n (%)	25 (83)	24 (80)	21 (70)	23 (77)	24 (80)	24 (80)	25 (83)	Q=1,25 p=0,97
Парные желудочковые экстрасистолы, n (%)	12 (40)	11 (37)	8 (27)	11 (37)	9 (30)	8 (27)	7 (23)	Q=4,5 p=0,61
Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии, n (%)	4 (13)	2 (7)	0	0	2 (7)	0	1 (3)	Q=20,3 p=0,002

ЖНР – желудочковые нарушения ритма; ЭКГ – электрокардиограмма. * – Q-критерий Кохрейна.

Рисунок 3. Примеры ЖНР при холтеровском мониторировании ЭКГ у пациентов в послеоперационном периоде (3-й год наблюдения)



А – пароксизм неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии; **Б** – пароксизм неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии.
ЖНР – желудочковые нарушения ритма.

Таблица 3. Динамика основных эхокардиографических параметров у пациентов за период наблюдения

Показатель	До операции	После операции	1-й год наблюдения	2-й год наблюдения	3-й год наблюдения	4-й год наблюдения	5-й год наблюдения	p*
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	66,3±7,9	59,4±7,3	54,8±7,6	55,6±5,9	54,7±6,3	54,5±6,6	57,3±8,1	F=11,3 p<0,00001
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	156,6±32,1	104,1±22,8	109,7±26,9	103,5±28,3	108,3±29,5	107,1±22,0	106,1±27,3	F=13,5 p<0,00001
Фракция выброса ЛЖ, %	65,3±9,7	55,8±10,8	60,6±8	63,3±8,1	62,4±7,8	61,3±10,3	58,7±10,5	F=4,85 p=0,00016
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-13,8±2,5	-14,0±3,1	-14,6±2,7	-15,5±4,9	-14,3±3,5	-15,0±4,7	-14,6±3,9	F=3,52 p=0,0009
Масса миокарда ЛЖ, г	351,9±131	294,1±66,1	263,2±88,7	278,8±78,4	272,4±63,3	271,5±64,6	271,3±112	F=14,1 p<0,00001
Митральная регургитация умеренная/тяжелая, n (%)	30 (100)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (10)	3 (10)	Q**=10,0 p<0,00001

* – дисперсионный анализ повторных измерений; ** – Q-критерий Кохрейна.

Результаты

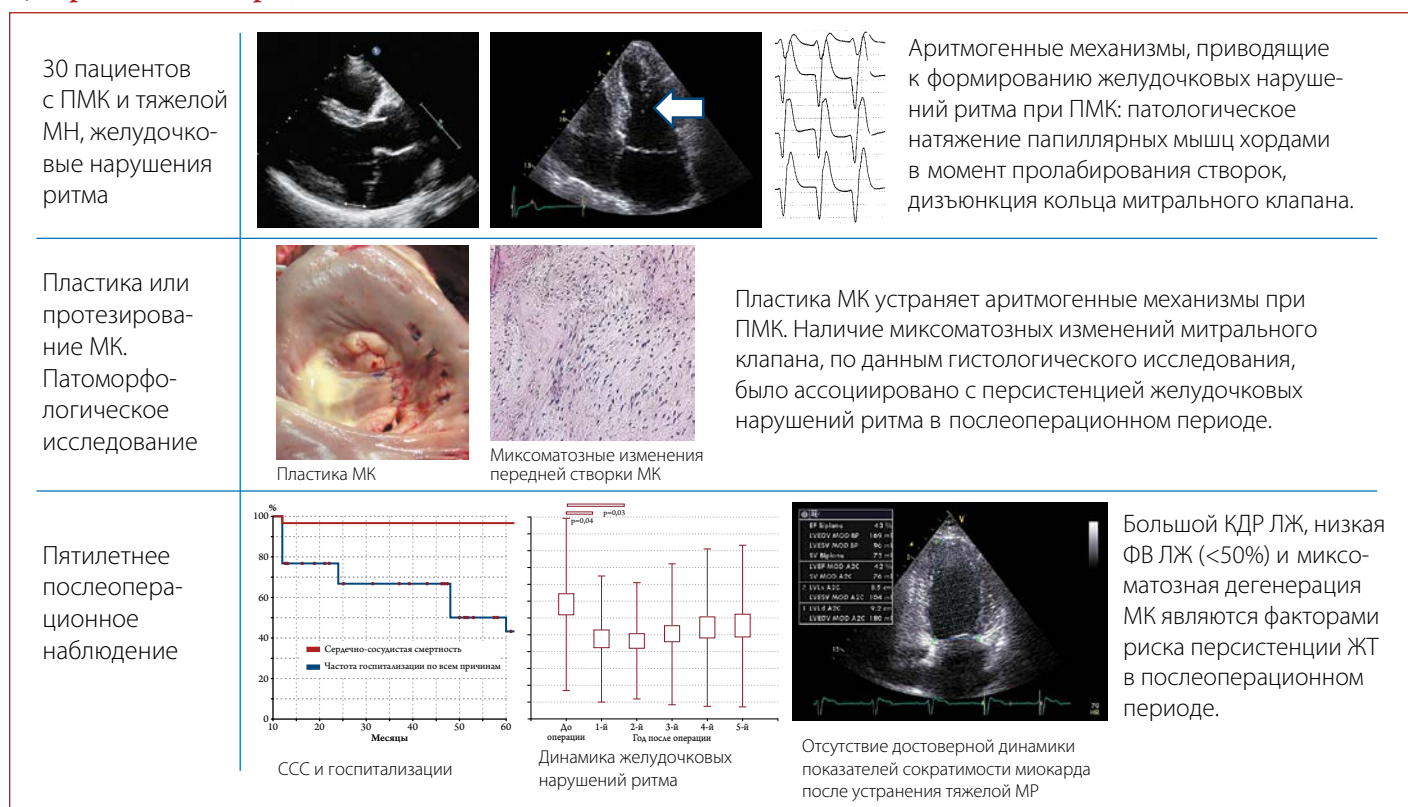
За время пятилетнего наблюдения, которое составило 144 человеко-лет, зарегистрирован один случай ВСС вне медицинского учреждения, однако наблюдалась высокая частота госпитализаций по всем причинам (рис. 2). Хотя большинство пациентов относились к средней возрастной группе, у них была исключена при коронарографии ишемическая болезнь сердца, отмечалась низкая частота сопутствующей патологии и ФР, за исключением АГ (табл. 1).

Динамика ЖНР, выявленных в ходе суточного мониторинга ЭКГ, проведенного в до- и послеоперационном периоде и ежегодно в течение пятилетнего наблюдения у обследованных пациентов, представлена в табл. 2.

Общее число всех ЖНР за время наблюдения уменьшилось без статистически значимых различий по одиночным и парным желудочковым экстрасистолам (ЖЭ), но с достоверным уменьшением числа пароксизмов неустойчивой ЖТ в первые 2 года после операции (рис. 3).

Терапия бета-адреноблокаторами не влияла на частоту и тяжесть ЖНР ($rs = -0,18$; $p = 0,69$), терапия амиодароном в послеоперационном периоде назначалась именно пациентам с неустойчивой ЖТ, поэтому данная ассоциация не анализировалась. В табл. 3 сопоставляются результаты трансторакальной ЭхоКГ, проведенной в до- и послеоперационном периоде и ежегодно в течение пятилетнего наблюдения у обследованных пациентов.

Центральная иллюстрация



ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 мг

Триметазидин 80 мг

Антиангинальное средство

В КАПСУЛАХ

24ч

ДЕЙСТВУЕТ
НАПРЯМУЮ
В КАРДИО-
МИОЦИТЕ^{1,2}

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СТЕНОКАРДИИ НА ЛЮБОМ ЭТАПЕ^{1,2}

- /// Уменьшает СИМПТОМЫ СТЕНОКАРДИИ^{1,2}
- /// Увеличивает ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ²
- /// Сохраняет УРОВЕНЬ АТФ В КЛЕТКЕ²



Краткая информация по безопасности лекарственного препарата Предуктал® ОД

СОСТАВ. 1 капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.*** У взрослых пациентов в качестве дополнительной терапии для симптоматического лечения стабильной стенокардии при неадекватном контроле или непереносимости антиангинальной терапии первой линии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.*** Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения должна быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием триметазидина следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. **Пациенты с нарушением функции почек/пожилые пациенты:** у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы наполовину, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, утром во время завтрака. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.*** Гиперчувствительность к действующему веществу или к любым вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственного препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин). Период беременности и кормления грудью. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.*** Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует вновь оценить степень поражения коронарных артерий и при необходимости пересмотреть лечение. Триметазидин может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться падения, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ.*** **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ.*** Не следует использовать. **УПРАВЛЕНИЕ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ.*** Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.*** Часта: головокружение, головная боль, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, астеня. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общим недомоганием, головокружением или падением, особенно при одновременном приеме антигипертензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. Частота неизвестна: симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), вертиго, запор, острый генерализованный экзантематозный пустулез, ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.*** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.*** Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Антиишемический эффект достигается без сопутствующих гемодинамических эффектов. **ФОРМА ВЫПУСКА.*** По 10 капсул в блистере. По 3 или 6 блистеров в пачку картонную. *См. полную информацию о препарате в общей характеристике лекарственного препарата.

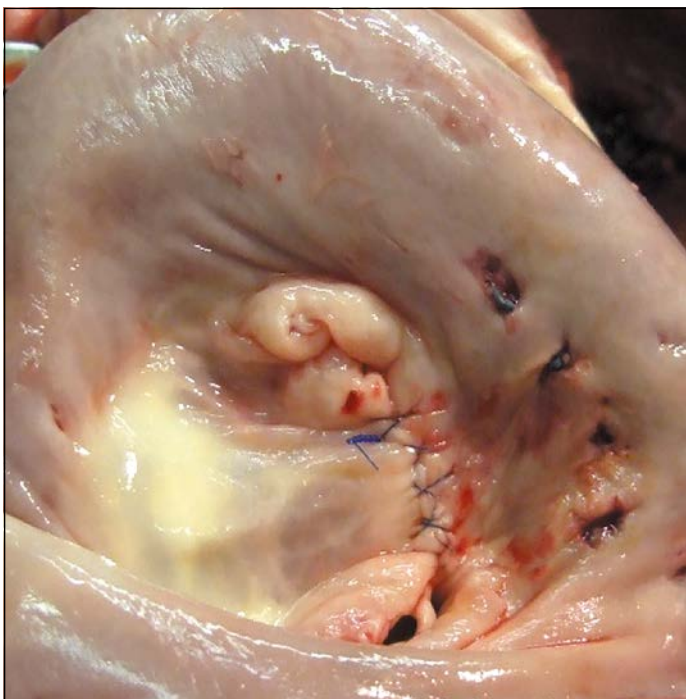
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Предуктал® ОД. Z. Glezer M., CHOICE-2 study investigators. The effectiveness of trimetazidine treatment in patients with stable angina pectoris of various durations: results from the CHOICE-2 study. Adv Ther. 2018;35:1103-1113. doi: 10.1007/s12325-018-0674-4.

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

SERVIER

Рисунок 4. Пластика МК
при фиброэластической недостаточности



Створка МК увеличена в размере и истончена.
МК – митральный клапан.

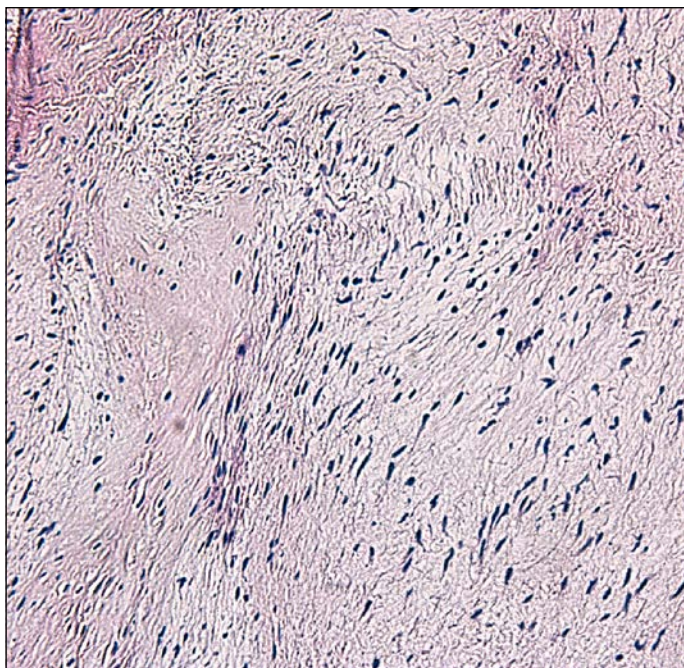
Тяжелая МН была устранена в ходе операции у большинства пациентов, лишь у одного пациента, которому была выполнена пластика МК, она была умеренной сразу после операции. В ходе пятилетнего наблюдения отмечалось прогрессирование тяжести МН у пациентов после пластики МК: умеренная МР выявлялась к четвертому году у 3 пациентов, а к пятому году у одного из пациентов МР была тяжелой, что потребовало выполнения повторной операции – протезирования МК. Наблюдалась положительная ассоциация ЖНР в послеоперационном периоде со степенью повторной МН ($rs=0,76$; $p=0,0018$).

После выполнения вмешательства на МК наблюдалось достоверное снижение диастолических размеров и объемов ЛЖ. Наличие ЖНР в послеоперационном периоде положительно ассоциировалось с выраженностью послеоперационного ремоделирования ЛЖ – конечным диастолическим размером – КДР ($rs=0,69$; $p=0,005$) и толщиной задней стенки ЛЖ ($rs=0,62$; $p=0,019$).

После операции ФВ ЛЖ снизилась (с $65,3 \pm 9,7$ до $55,8 \pm 10,8\%$; $p=0,002$), с последующим повышением при пятилетнем наблюдении. Глобальная продольная деформация составила $-13,8 \pm 2,5\%$ до операции и $-14,6 \pm 2,7\%$ после операции. Сократительная функция ЛЖ в послеоперационный период была взаимосвязана с персистенцией ЖНР, большая их тяжесть ассоциировалась с худшей сократимостью ЛЖ ($rs=-0,55$; $p=0,004$).

Морфологическое исследование створок МК, частично или полностью резецированных в ходе операции, проводи-

Рисунок 5. Передняя створка МК с распространением
миксоматозных изменений во все слои и лизисом
субэндотелиальной эластической мембраны



Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.
МК – митральный клапан.

лось для дифференциальной диагностики болезни Барлоу (миксоматозная дегенерация – диффузное или неравномерное утолщение створок, студневидная консистенция) и фиброэластической недостаточности (без признаков миксоматозной дегенерации – створки истончены; рис. 4).

У 21 (70%) пациента выявлены признаки миксоматозной дегенерации створок МК, характерные для болезни Барлоу (рис. 5), остальные пациенты имели признаки фиброэластической недостаточности.

Наличие миксоматозных изменений МК, по данным гистологического исследования, было ассоциировано с персистенцией ЖНР в послеоперационном периоде ($rt=0,58$; $p=0,045$).

По данным однофакторного линейного регрессионного анализа, только КДР ЛЖ, ФВ ЛЖ $<50\%$ и миксоматозная дегенерация створок МК оказались ФР персистенции ЖТ в послеоперационном периоде (табл. 4).

Обсуждение

В наше исследование были включены пациенты с ПМК, осложненным тяжелой МН, имеющие наибольшую угрозу ВСС на фоне ЖНР. Высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений, выявленная в нашем исследовании, характерна для пациентов этой категории как после, так и до оперативного вмешательства [7]. Весомый вклад в это вносят ЖНР [19]. Хирургическое лечение является единственным методом устранения тяжелой МН при ПМК. Техника пластики и протезирования МК так-

Таблица 4. Результаты однофакторного линейного регрессионного анализа

Показатель	Коэффициент β	95% ДИ	p
Конечный диастолический размер ЛЖ	0,31	1,37 (0,66–2,04)	0,001
Фракция выброса ЛЖ <50%	–0,20	1,76 (0,46–2,34)	0,003
Миксоматозная дегенерация створок митрального клапана	0,17	1,28 (0,23–2,61)	0,008

ДИ – доверительный интервал.

же устраняет многие аритмогенные механизмы, приводящие к формированию ЖНР у пациентов с ПМК, – патологическое натяжение папиллярных мышц хордами в момент пролабирования створок, дизъюнкцию кольца МК [12, 20].

В нашем исследовании показано достоверное снижение количества эпизодов ЖТ после коррекции МН. Это первое проспективное исследование, в котором продемонстрировано влияние пластики/протезирования МК на частоту злокачественных ЖНР. Ранее подобные результаты были описаны лишь в одиночных клинических случаях [12–14].

Мы проанализировали влияние устранения перегрузки объемом ЛЖ на систолическую функцию и обратное ремоделирование ЛЖ и их влияние на персистенцию ЖНР после коррекции пролапса МК. Снижение диастолических размеров и объемов ЛЖ вполне закономерно и ожидается на фоне устранения объемной перегрузки ЛЖ. ФВ ЛЖ после операции снизилась за счет уменьшения регургитационной составляющей в выбросе ЛЖ (с $65,3 \pm 9,7$ до $55,8 \pm 10,8\%$; $p=0,002$), что соответствует данным литературы [21]. Отсутствие прироста деформации миокарда ЛЖ после устранения тяжелой МН, выявленное в нашем исследовании, не противоречит результатам проведенных ранее исследований, в которых показано ухудшение деформации миокарда ЛЖ при длительном наблюдении [22], обусловленное развившимся фиброзом миокарда ЛЖ [23] и являющееся сильным предиктором общей смертности и сердечно-сосудистых осложнений [24]. Взаимосвязь злокачественных ЖНР с выраженностью послеоперационного ремоделирования ЛЖ и худшей сократимостью ЛЖ свидетельствует, вероятно, о том, что фиброзные изменения миокарда являются самостоятельным проаритмогенным фактором, не зависящим от устранения аритмогенных механизмов, связанных с нарушением строения и функции МК.

Взаимосвязь миксоматозных изменений МК, по данным гистологического исследования, с наличием ЖНР, установленная в данном исследовании, выявлялась и ранее. Так, в обзоре Н. Нап и соавт. [25] избыточность створок МК оказалась единственным предиктором ВСС у па-

циентов с ПМК. При этом в ретроспективном исследовании С. Sriram и соавт. [26] была выделена триада ВСС при ПМК, включающая миксоматозный пролапс обеих створок МК, ЖНР и нарушения процессов реполяризации.

Медикаментозная терапия для предотвращения ВСС у пациентов с ПМК недостаточно эффективна. По данным исследования Hong-TaoYuan и соавт. [27], антиаритмические препараты приводят к пограничному снижению числа ЖЭ, но в нашем исследовании назначение амиодарона двум пациентам с неустойчивыми ЖТ не предотвратило ВСС у одного из них.

Бета-адреноблокаторы часто используются у пациентов с ПМК и желудочковыми аритмиями. В исследовании С. Basso и соавт. [28] 21% молодых пациентов с ПМК получали терапию бета-адреноблокаторами на момент развития ВСС, что вызывает вопросы об их эффективности. Отсутствие клинически значимого влияния терапии бета-адреноблокаторами на коррекцию ЖНР у пациентов с ПМК также продемонстрировано в работе Hong-TaoYuan и соавт. [27], что, вероятно, обусловлено органическими изменениями миокарда ЛЖ, без значимого вклада симпатикотонии. Аналогично в нашем исследовании не выявлено влияние терапии бета-адреноблокаторами на частоту и тяжесть ЖНР, однако худшая сократимость ЛЖ ассоциировалась с сохранением ЖНР в послеоперационном периоде. Вероятно, коррекция тяжелой МН до возникновения дисфункции ЛЖ может способствовать меньшей тяжести желудочковых аритмий после хирургического вмешательства – исследование, выполненное М. Enriquez-Sarano и соавт. [29], продемонстрировало лучший долговременный прогноз у пациентов с ранней коррекцией тяжелой МН.

Заключение

В данном исследовании выявлено снижение числа злокачественных желудочковых нарушений ритма после хирургического устранения части аритмогенных механизмов, связанных с измененной морфологией и механикой митрального клапана при пролапсе. Однако при среднесрочном наблюдении наблюдалась высокая частота сердечно-сосудистых осложнений. Определены факторы риска персистенции желудочковых нарушений ритма, среди которых худшая сократимость левого желудочка и большая выраженность послеоперационного ремоделирования левого желудочка, исходные миксоматозные изменения митрального клапана.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.09.2022

1. Boudoulas KD, Pitsis AA, Mazzaferri EL, Gumina RJ, Triposkiadis F, Boudoulas H. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse: A complex entity with multiple genotypes and phenotypes. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020;63(3):308–26. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.03.004
2. Malev E, Zemtsovsky E, Pshepiy A, Timofeev E, Reeve S, Prokudina M. Evaluation of left ventricular systolic function in young adults with mitral valve prolapse. *Experimental and Clinical Cardiology*. 2012;17(4):165–8. PMID: 23592928
3. Avierinos J-F, Gersh BJ, Melton LJ, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA et al. Natural History of Asymptomatic Mitral Valve Prolapse in the Community. *Circulation*. 2002;106(11):1355–61. DOI: 10.1161/01.CIR.0000028933.34260.09
4. Han H, Parsons SA, Teh AW, Sanders P, Neil C, Leong T et al. Characteristic Histopathological Findings and Cardiac Arrest Rhythm in Isolated Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(7):e015587. DOI: 10.1161/JAHA.119.015587
5. Zemtsovsky E.V., Malev E.G., Luneva E.B. Hereditary connective tissue disorders and sudden cardiac death. *Bulletin of Arrhythmology*. 2011;63:61–5. [Russian: Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Лулева Е.Б. Наследственные нарушения соединительной ткани и внезапная сердечная смерть. Вестник аритмологии. 2011;63:61–5]
6. Sabbag A, Essayagh B, Barrera JDR, Basso C, Berni A, Cosyns B et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC Council on valvular heart disease and the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Heart Rhythm Society, by the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and by the Latin American Heart Rhythm Society. *EP Europace*. 2022;24(12):1981–2003. DOI: 10.1093/europace/ euac125
7. Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Barbieri A, Ferlito M, Trojette F et al. Outcomes in Mitral Regurgitation Due to Flail Leaflets. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2008;1(2):133–41. DOI: 10.1016/j.jcmg.2007.12.005
8. Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, Giorgi B et al. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(8):e005030. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005030
9. Faletta FF, Leo LA, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, Pavon AG, Ho SY et al. Morphology of Mitral Annular Disjunction in Mitral Valve Prolapse. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2022;35(2):176–86. DOI: 10.1016/j.echo.2021.09.002
10. Bui AH, Roujol S, Foppa M, Kissinger KV, Goddu B, Hauser TH et al. Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia. *Heart*. 2017;103(3):204–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309303
11. Fulton BL, Liang JJ, Enriquez A, Garcia FC, Supple GE, Riley MP et al. Imaging characteristics of papillary muscle site of origin of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2018;29(1):146–53. DOI: 10.1111/jce.13374
12. Vaidya VR, DeSimone CV, Damle N, Naksuk N, Syed FF, Ackerman MJ et al. Reduction in malignant ventricular arrhythmia and appropriate shocks following surgical correction of bileaflet mitral valve prolapse. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2016;46(2):137–43. DOI: 10.1007/s10840-015-0090-5
13. Hosseini S, Rezaei Y, Samiei N, Emkanjoo Z, Dehghani MR, Haghjoo M et al. Effects of mitral valve repair on ventricular arrhythmia in patients with mitral valve prolapse syndrome: A report of two cases. *International Journal of Cardiology*. 2016;222:603–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.053
14. Alqarawi W, Birnie DH, Burwash IG. Mitral valve repair results in suppression of ventricular arrhythmias and normalization of repolarization abnormalities in mitral valve prolapse. *HeartRhythm Case Reports*. 2018;4(5):191–4. DOI: 10.1016/j.hrcr.2018.02.012
15. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35–71. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000923
16. Mitrofanova L.B., Kovalsky G.B. Morphological characteristics and differential diagnosis of heart valve diseases. *Archive of Pathology*. 2007;69(1):24–31. [Russian: Митрофанова Л.Б., Ковальский Г.Б. Морфологическая характеристика и дифференциальная диагностика заболеваний клапанов сердца. Архив патологии. 2007;69(1):24–31]
17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afila J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233–71. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
18. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R et al. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(2):183–93. DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.003
19. Li G-Y, Chen Y-Y, Chien K-L, Lin Y-J, Kuo T-T, Chung F-P. Clinical Significance of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients Undergoing Valve Replacement: A Nationwide Population-Based Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:676897. DOI: 10.3389/fcvm.2021.676897
20. Garbi M, Lancellotti P, Sheppard MN. Mitral valve and left ventricular features in malignant mitral valve prolapse. *Open Heart*. 2018;5(2):e000925. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000925
21. Witkowski TG, Thomas JD, Delgado V, van Rijnsoever E, Ng ACT, Hoke U et al. Changes in Left Ventricular Function After Mitral Valve Repair for Severe Organic Mitral Regurgitation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012;93(3):754–60. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.11.034
22. Gergek M, Faber L, Rudolph V, Fox H, Puehler T, Omran H et al. Myocardial adaptation as assessed by speckle tracking echocardiography after isolated mitral valve surgery for primary mitral regurgitation. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37(3):913–20. DOI: 10.1007/s10554-020-02065-3
23. Liu B, Neil DAH, Premchand M, Bhabra M, Patel R, Barker T et al. Myocardial fibrosis in asymptomatic and symptomatic chronic severe primary mitral regurgitation and relationship to tissue characterisation and left ventricular function on cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1):86. DOI: 10.1186/s12968-020-00674-4
24. Kim HM, Cho G-Y, Hwang I-C, Choi H-M, Park J-B, Yoon YE et al. Myocardial Strain in Prediction of Outcomes After Surgery for Severe Mitral Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(9):1235–44. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.016
25. Han H, Ha FJ, Teh AW, Calafiore P, Jones EF, Johns J et al. Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death: A Systematic Review. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(23):e010584. DOI: 10.1161/JAHA.118.010584
26. Sriram CS, Syed FF, Ferguson ME, Johnson JN, Enriquez-Sarano M, Cetata F et al. Malignant Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome in Patients With Otherwise Idiopathic Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(3):222–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.060
27. Hong-TaoYuan, Yang M, Zhong L, Lee Y-H, Vaidya VR, Asirvatham SJ et al. Ventricular premature contraction associated with mitral valve prolapse. *International Journal of Cardiology*. 2016;221:1144–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.252
28. Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, De Lazzari M, Giorgi B, Cipriani A et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2015;132(7):556–66. DOI: 10.1161/CIRCULATION.115.016291
29. Enriquez-Sarano M, Suri RM, Clavel M-A, Mantovani F, Michelena HI, Pislaru S et al. Is there an outcome penalty linked to guideline-based indications for valvular surgery? Early and long-term analysis of patients with organic mitral regurgitation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;150(1):50–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.04.009