



Трисветова Е.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Стратификация риска и профилактика внезапной сердечной смерти при «аритмическом» пролапсе митрального клапана: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 26.10.2022

Принята: 28.08.2023

Контакты: trisvet-47@mail.ru

Резюме

Пролапс митрального клапана в большинстве случаев протекает доброкачественно, вместе с тем с момента первого описания заболевания известно о развитии аритмий сердца, в том числе жизнеугрожающих, и внезапной сердечной смерти, обусловленных факторами риска и патофизиологическими механизмами заболевания. «Аритмический» фенотип включает пролабирование обеих створок митрального клапана, их удлинение и миксоматоз, изменения на электрокардиограмме в виде инвертированного зубца Т в нижнегрудных отведениях, фиброз папиллярных мышц и нижнебазальной стенки миокарда левого желудочка. За истекшее время появились и обсуждаются новые признаки, характерные для желудочковых аритмий при ПМК (дисъюнкция и скручивание фиброзного кольца, признак Pickelhaube, механическая и электрическая неоднородность миокарда левого желудочка). Ограниченные клинические данные, включающие медикаментозные методы, радиочастотную катетерную абляцию, имплантацию кардиовертера-дефибриллятора и хирургическое лечение митрального клапана, свидетельствуют о потенциальной возможности первичной медицинской профилактики внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, желудочковые аритмии сердца, стратификация риска, внезапная сердечная смерть, медицинская профилактика, лечение

Trisvetova E.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Risk Stratification and Prevention of Sudden Cardiac Death in "Arrhythmic" Mitral Valve Prolapse: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 26.10.2022

Accepted: 28.08.2023

Contacts: trisvet-47@mail.ru

Abstract

Mitral valve prolapse in most cases proceeds benignly, however, since the first description of the disease, it has been known about the development of cardiac arrhythmias, including life-threatening ones, and sudden cardiac death due to risk factors and pathophysiological mechanisms of the disease. The "arrhythmic" phenotype includes prolapse of both leaflets of the mitral valve, their lengthening and myxomatosis, changes on the electrocardiogram in the form of an inverted T wave in the lower thoracic leads, fibrosis of the papillary muscles and the lower basal wall of the myocardium of the left ventricle. Since then, new signs that are characteristic of ventricular arrhythmias in MVP (disjunction and curling of the fibrous ring, Pickelhaube sign, mechanical and electrical heterogeneity of the left ventricular myocardium) have been discussed. Limited clinical data, including medical methods, radiofrequency catheter ablation, cardioverter-defibrillator implantation, and mitral valve surgery, suggest the potential for primary and secondary medical prevention of sudden cardiac death.

Keywords: mitral valve prolapse, cardiac arrhythmias, risk stratification, sudden cardiac death, medical prevention, treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Пролапс митрального клапана (ПМК) относится к распространенным заболеваниям, встречающимся в популяции в 2–3% случаев [1, 2]. Клинические признаки ПМК в виде мезосистолического щелчка и систолического шума при аускультации сердца должны подтверждаться результатами эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) и в случаях предположения о необходимости оперативного лечения митрального клапана – магнитно-резонансной томографией (МРТ) сердца [3, 4]. ПМК диагностируют при исследовании по длинной оси в случае смещения створки или створок либо одного-двух сегментов одной створки в левое предсердие более чем на 2 мм за линию фиброзного кольца, имеющего седловидную форму, во время систолы.

Гистологические изменения при пролабировании створок митрального клапана определяются патологическим фенотипом: болезнью Barlow's или фиброэластическим дефицитом. При болезни Barlow's выявляют миксоматозную дегенерацию створок клапанов, для которой характерными являются фрагментация волокон



коллагена и эластина, накопление протеогликанов в спонгиозном слое и проникновение их в фиброзный слой [3]. Волокнистая ткань как бы накладывается на створки, в основном с предсердной стороны, вследствие этого при макроскопическом исследовании наблюдают избыточную ткань створок, чрезмерно утолщенные и/или удлиненные хорды с разрывами, смещение створки в предсердие (часто задней). К тому же отмечают сращение, фиброз и кальцификацию компонентов митрального комплекса: хорд, папиллярных мышц, расширенного митрального кольца [5].

Фиброэластический дефицит (ФЭД) характеризуется дефицитом коллагена, эластина, протеогликанов. В случае ФЭД наблюдают тонкие створки, изредка утолщения и избыточную ткань, встречающиеся в пролабирующем сегменте (часто Р2), разрывы хорд (редко), незначительное или умеренное расширение фиброзного кольца [5].

Независимо от гистопатологического фенотипа пролабирование створок митрального клапана может осложняться митральной регургитацией (МР), сердечной недостаточностью, инфекционным эндокардитом, инсультом, желудочковыми аритмиями, приводящими к развитию внезапной сердечной смерти (ВСС) [6–9].

Прогноз при ПМК, как правило, благоприятный при своевременной диагностике и лечении, вместе с тем возникают трудности в выявлении «аритмического», или «злокачественного», фенотипа заболевания, при котором жизнеугрожающие аритмии сердца наблюдают при минимальной МР.

Механизм желудочковых аритмий при ПМК изучен недостаточно, факторы риска, влияющие на электрическую нестабильность миокарда, обсуждаются. Применение современных визуализирующих методов исследования (ЭхоКГ с доплерографией и Speckle-tracking, МРТ с поздним усилением гадолиния и T1-картированием), возможности которых дополняют и расширяют представление о механизмах аритмогенеза, способствует улучшению понимания патофизиологии желудочковых аритмий у пациентов с ПМК [10–13].

В настоящее время отсутствуют практические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с «аритмическим» ПМК. Результаты исследований с участием неоднородных контингентов, различными диагностическими методами приводят к необоснованному завышению или недооценке данных о ВСС при ПМК. Не разработаны методы первичной и вторичной медицинской профилактики жизнеугрожающих аритмий, исследователи неоднозначно оценивают эффективность применявшихся методов лечения.

Целью настоящего обзора явилось обобщение опубликованной информации об «аритмическом» фенотипе ПМК, протекающем с развитием желудочковых аритмий и ВСС; ознакомление специалистов с современными методами исследования пациентов с ПМК для выявления факторов риска развития осложнений и выполнения мероприятий медицинской профилактики для улучшения прогноза жизни.

■ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВСС ПРИ ПМК

Несмотря на то, что о риске ВСС сообщали с момента опубликования первых исследований пациентов с ПМК, неизвестна точная распространенность осложнения. Данные, опубликованные исследователями, варьируют в зависимости от методов, используемых для оценки причин смерти, групп сравнения, исследуемой популяции, доступной клинической информации и качества судебно-медицинского анализа. Отсутствие унифицированного подхода к диагностике ВСС и трудности выявления

Таблица 1
Данные аутопсии о распространенности ПМК у молодых людей при ВСС
Table 1
Autopsy data on the prevalence of MVP in young people with SCD

Авторы	Продолжительность периода наблюдения, особенности группы	Возраст, годы	Всего случаев ВСС, абс. ч.	Мужчин, абс. ч. (%)	ПМК, абс. ч. (%)	Особенности митрального клапана
Burke et al. [14]	1981–1988	14–40	656	501	11 (1,7)	Floppy ПМК
Anderson et al. [15]	1977–1988	5–39	183	НД	6 (3,3)	ПМК
Maron et al. [16]	1985–1995	<35	134	120 (89,5)	3 (2,2)	
Wisten et al. [17]	1992–1999	15–35	181	132 (72,9)	4 (2,2)	Поражение нескольких клапанов сердца
Eckart et al. [18]	1977–2001	18–35	126	111 (88,1)	0 (0)	
Puranik et al. [19]	1995–2004	5–35	241	189 (78,4)	3 (1,2)	Поражение нескольких клапанов сердца
Maron et al. [20]	1980–2006, спортсмены	13–25	1049	937 (89,3)	25 (2,4)	ПМК
Eckart et al. [21]	1998–2008	18–35	298	282 (94,6)	1 (0,3)	Дегенеративный МК
De Noronha et al. [22]	2007–2009	0–35	422	НД	14 (3,3)	Поражение нескольких клапанов сердца
Risgaard et al. [23]	2007–2009	12–49	439	317 (72,2)	7 (1,6)	Поражение нескольких клапанов сердца
Basso et al. [24]	1982–2013	1–40	650	450 (69,2)	23 (6,6)	ПМК

пациентов высокого риска с ПМК обуславливают значительный диапазон результатов опубликованных исследований (табл. 1).

В выполненных в разные годы исследованиях при аутопсии возраст участников варьировал в широких пределах – от 0 до 49 лет, в группах преобладали мужчины, сформулированные диагнозы нередко как причина смерти являлись диагнозом исключения.

Результаты проспективного (21 год) клинического и аутопсийного исследования 273 пациентов в возрасте <35 лет показали, что ПМК является третьей по распространенности причиной ВСС с частотой 12% после аритмогенной кардиомиопатии (24%) и ишемической болезни сердца (20%) [24]. Авторы анализировали клинические данные и результаты макроскопических, микроскопических и молекулярно-генетических исследований пациентов.

В оценке распространенности ВСС не учитывали фенотип пациентов с ПМК: при болезни Barlow's смерть наблюдают в более молодом возрасте по сравнению с пациентами с ФЭД. С. Basso и соавт. при аутопсии среди умерших в результате ВСС выявили 13% женщин с ПМК моложе 40 лет, а в более старшем возрасте ПМК встречался в 0,7% случаев [25].

В публикациях прошлых лет указывали на средний невысокий риск развития ВСС (0,2–0,4% в год) при ПМК, вместе с тем современные исследования свидетельствуют о более частой ВСС из-за желудочковых аритмий с предполагаемым риском 0,2–1,9% в год [6, 24].

Таким образом, ВСС нередко встречается при ПМК, в выполненных исследованиях различными методами неоднородных контингентов указывается неодинаковая частота встречаемости осложнения.

■ ФАКТОРЫ РИСКА ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ И ВСС ПРИ ПМК

Для предупреждения развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий необходимо выявление факторов риска у пациентов с ПМК. В доступных публикациях указываются многие признаки, большинство из которых определяют с помощью неинвазивных методов исследования. В табл. 2 представлены контингенты пациентов, возраст, методы (аутопсия или прижизненный) и результаты исследований по определению факторов риска развития жизнеугрожающих аритмий и ВСС у пациентов с ПМК.

Таблица 2
Потенциальные факторы риска жизнеугрожающих аритмий / ВСС, выявленные при аутопсии и прижизненно, у пациентов с ПМК
Table 2
Potential risk factors for life-threatening arrhythmias/SCD identified at autopsy and in vivo in patients with MVP

Автор	Количество случаев и популяция	Возраст пациентов, женщины, абс. ч. (%)	Метод исследования	Результаты
Молодые женщины				
Basso et al. [25]	650 случаев ВСС, из них 43 случая (7%) ПМК и ВСС	19–40 лет, женщины 26 (60,5%)	Аутопсия	Изолированный миксоматозный МК, обе створки пролабировали в 70% случаев, инвертированные зубцы Т в нижних отведениях в 83%, фиброз нижебазальной стенки и папиллярных мышц в 88%
Hourdain et al. [26]	42 пациента, переживших ФЖ	45±15 лет, женщины 28 (67%)	ЭхоКГ, анамнез	Обе створки пролабировали в 88%, миксоматоз в 100% случаев
Сердцебиение, синкопе				
Hourdain et al. [26]	42 пациента, переживших ФЖ	45±15 лет, женщины 28 (67%)	ЭхоКГ, анамнез	ФЖ предшествовали симптомы: сердцебиение у 93%, синкопе у 59%, липотимия у 95%
Изменения на ЭКГ: аномалия зубца Т, удлинение интервала QT, желудочковая экстрасистолия				
Siram et al. [27]	10 пациентов с ПМК и идиопатической внебольничной остановкой сердца	33±16 лет, женщины 9 (90%)	ЭхоКГ	Пролабировали обе створки МК у 100%, двухфазные или инвертированные зубцы Т в 78%, желудочковые экстрасистолы из путей оттока или папиллярных мышц, клеток Пуркинье в 78%
Essayagh et al. [28]	595 пациентов с ПМК	65±16 лет, женщины 278 (47%)	ЭхоКГ, СХМ	Тяжелые желудочковые аритмии (ЖТ ≥180 уд/мин) в 9%, связанные независимо с дизъюнкцией митрального кольца, избыточностью створок и инверсией зубца Т / депрессией сегмента ST

Продолжение таблицы 2

Пролабирование обеих створок митрального клапана				
Han et al. [6]	77 случаев ВСС у пациентов с ПМК	49±18 лет, женщины 39 (51%)	Аутопсия	Пролабирование обеих створок МК в 87% случаев, большие размеры митрального кольца (121 мм против 108 мм) и часто фиброз ЛЖ (79% против 38%) по сравнению с умершими от не-сердечных причин
Удлинение створок, пролабирование обеих створок				
Nishimura et al. [29]	237 случаев с ПМК, 97 (40,9%) с избыточными створками МК	Средний возраст 44 года (от 10 до 69 лет), женщины 142 (60%)	ЭхоКГ	Из 97 с избыточными створками МК и пролабированием обеих створок за 6,2 года наблюдения ВСС у 6 (2,5%) пациентов. Избыточность створок МК и увеличение их толщины независимо связаны с ВСС
Farb et al. [30]	27 случаев ВСС у пациентов с ПМК	37±10 лет, женщины 14 (52%)	Аутопсия	Окружность митрального кольца, длина обеих створок и толщина задней створки МК больше по сравнению с умершими от несердечных причин
Han et al. [31]	161 случай ПМК с ВСС / остановкой сердца	Средний возраст 30 лет, женщины 85 (69%)	Систематический обзор (ВСС / остановка сердца при ПМК)	Пролабирование обеих створок МК в 70% случаев, избыточность створок в 99%, МР минимальная в 83%. Избыточность створок МК – независимый предиктор желудочковой аритмии или ВСС при ПМК
Митральная регургитация				
Kigfield et al. [32]	17 случаев ПМК с МР	50±4 года, женщины 8 (47%)	ЭхоКГ	При МР часто сложные желудочковые аритмии (по Лауну – Вольфу 4б–5-й класс) по сравнению с ПМК без МР (41% против 3%)
	63 случая без МР	43±2 года, женщины 44 (70%)		
Pickelhaube-признак, систолический высокоскоростной поток ≥16 см/с на латеральной части кольца МК				
Muthukumar et al. [33]	21 случай пролабирования обеих миксоматозных створок МК	52±12 лет, женщины 15 (71%)	ЭхоКГ	При Pickelhaube-признаке (n=12) часто наблюдали жизнеугрожающую желудочковую аритмию (67% против 22%), фиброз миокарда у 2 из 6 с признаком Pickelhaube
Механическая дисперсия, стандартное отклонение времени до пика сегментарной продольной деформации				
Ermakov et al. [34]	59 пациентов с ПМК (32 с аритмией и 27 без нее)	55±15 лет, женщины 30 (51%)	Speckle-tracking ЭхоКГ	Большая механическая дисперсия при аритмическом ПМК (сложная желудочковая эктопия, имплантация дефибриллятора) (59 мс против 43 мс), единственный значимый предиктор риска
Дизъюнкция митрального кольца				
Carmo et al. [35]	38 пациентов с миксоматозным ПМК	57±17 лет, женщины 18 (47%)	ЭхоКГ	Дизъюнкцию наблюдали у 21 пациента (55%), часто у женщин (62%), тяжесть дизъюнкции достоверно коррелировала с развитием неустойчивой ЖТ

Окончание таблицы 2

Perazzolo Marra et al. [36]	52 пациента с ПМК (36 с аритмией и 16 без нее)	36 пациентов с аритмией, средний возраст 44 (36–44), женщин 27 (75%)	MPT	При ПМК с фиброзом большее расстояние дизъюнкции (4,8 мм против 1,8 мм), часто curling (94% против 19%), большие конечно-систолический диаметр фиброзного кольца (41,2 мм против 31,5 мм), конечно-диастолический диаметр фиброзного кольца (35,5 мм против 31,5 мм) и часто отношение толщины стенки ЛЖ к базальному и среднему сегменту >1,5 (61% против 25%). Сложные желудочковые аритмии часто при наличии фиброза ЛЖ (89% против 5%)
Deigaard et al. [37]	116 пациентов с дизъюнкцией митрального кольца, 90 (78%) из них с ПМК	49±15 лет, женщины 70 (60%)	MPT, ЭхоКГ	По MPT продольное расстояние дизъюнкции – 3,0 мм (от 0 до 7,0 мм). Тяжелые желудочковые аритмии в 14 случаях (12%), неустойчивая ЖТ – в 26 случаях (22%). Более низкая ФВ ЛЖ, более молодой возраст и преобладание фиброза папиллярных мышц связаны с тяжелыми желудочковыми аритмиями. Связь ПМК и желудочковых аритмий не обнаружена
Очаговый фиброз миокарда				
Basso et al. [25]	43 случая ВСС при ПМК	Средний возраст 40 лет (19–40), женщины 26 (60%)	Аутопсия	Фиброз миокарда ЛЖ в области папиллярных мышц выявлен в 100% случаев, в нижнебазальной стенке – в 88% случаев
	30 случаев ПМК с желудочковыми аритмиями	Средний возраст 41 год (28–43), женщины 22 (73%)	MPT	Фиброз миокарда ЛЖ в области папиллярных мышц в 83%, в нижнебазальной стенке – в 73%, пролабирование обеих створок МК – в 70%
Kitkungvan et al. [38]	356 пациентов с первичной МР с/без ПМК	61±14 лет, женщины 172 (48%)	MPT	Фиброз более распространен при ПМК (36,7% против 6,7%). Высокая частота желудочковых аритмий отмечена при ПМК с фиброзом (7,7%), затем ПМК без фиброза (2,4%) и без ПМК (0,6%)
Диффузный интерстициальный фиброз миокарда				
Bui et al. [39]	41 пациент с ПМК	Средний возраст 50 лет, женщины 16 (39%)	MPT	Показатели конечно-диастолического объема ЛЖ, ФВ и МР коррелировали с показателем T1-картирования. При ПМК со сложными желудочковыми аритмиями – короткое время постконтрастного T1-картирования (334±52 мс против 363±58 мс у здоровых). Очаговый фиброз папиллярной мышцы у 36% с ПМК и желудочковыми аритмиями

Примечания: ВСС – внезапная сердечная смерть; ЛЖ – левый желудочек; МК – митральный клапан; МР – митральная регургитация; MPT – магнитно-резонансная томография; ПМК – пролапс митрального клапана; СХМ – суточное холтеровское мониторирование; ФВ – фракция выброса; ФЖ – фибрилляция желудочков; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография.

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

В исследованиях описаны клинические случаи ВСС или жизнеугрожающих аритмий преимущественно у женщин молодого возраста с ПМК [2, 10, 40]. Согласно результатам Framingham Heart Study, среди пациентов с ПМК в общей популяции также преобладали женщины (59,5%) [1]. Тем не менее в других исследованиях показали, что в пожилом возрасте ВСС или желудочковые аритмии возникают в равной доле у мужчин и женщин с ПМК [41–43]. Определяя факторы риска, следует рассматривать возможность ВСС и желудочковых аритмий при ПМК у женщин и мужчин.

Жалобы на сердцебиение, синкопе или липотимии выявляли ретроспективно, анамнестически или наблюдали в случаях ВСС у людей с ПМК [8, 9]. Несмотря на неспецифичность жалобы, в случае появления ощущения сердцебиения необходимо обследовать пациента с ПМК для выявления возможных желудочковых аритмий. Синкопе и липотимия, возникающие при необъяснимой патологии, также являются возможным проявлением аритмии сердца, для диагностики которой, помимо ЭКГ в 12 стандартных отведениях, необходимо выполнить (иногда неоднократно) суточное мониторирование ЭКГ.

■ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При ПМК на ЭКГ диагностируют множественные отклонения от нормы, большинство из которых неспецифичные, но полезные для стратификации риска ВСС и желудочковых аритмий.

Аномалии зубца Т в виде двухфазных или инвертированных встречаются в 24–83% случаев в отведениях от нижней стенки левого желудочка (II, III, aVF) при ПМК с ВСС [25, 28, 31]. Подобные изменения наблюдают у 40% людей без ПМК и желудочковых аритмий, следовательно, одного этого признака недостаточно для обнаружения пациентов с высоким риском ВСС [44, 45]. К признакам, часто выявляемым при желудочковых аритмиях у лиц с ПМК, относили удлинение интервала QT [28].

Желудочковые экстрасистолы нередко определяют в популяции у людей с ПМК с/без ВСС. В. Essayagh и соавт. в исследовании пациентов с ПМК показали, что у 40% из 595 участников (средний возраст 65 ± 16 лет) наблюдали желудочковые экстрасистолы ($\geq 5\%$) или эпизоды желудочковой тахикардии по данным 24-часового мониторирования ЭКГ [28]. При электрофизиологическом исследовании (ЭФИ) отмечено частое возникновение желудочковых экстрасистол в области папиллярных мышц левого желудочка у пациентов с ПМК по сравнению с исследуемыми без ПМК [10, 45]. Диагностированные при ПМК тяжелые желудочковые аритмии (желудочковая тахикардия с частотой сердечных сокращений ≥ 180 уд/мин) значительно повышают риск смерти пациентов (2,94, 95% ДИ: 1,36–6,36) [28].

Среди механизмов развития желудочковых аритмий при ПМК рассматривают вызванное пролабированием створок чрезмерное натяжение папиллярных мышц, напряжение прилежащего миокарда в результате тракции папиллярных мышц створочными хордами, развитие заместительного интерстициального фиброза и воспаления миокарда, расширение фиброзного кольца митрального клапана. Тракция папиллярных мышц может сама являться триггером для возникновения желудочковых эктопических сокращений.



Эхокардиографическое исследование

Нередко представляет собой первый метод исследования, подтверждающий наличие или выявляющий ПМК. Определение морфологии митрального комплекса и его функциональных особенностей с использованием современных методик вносит существенный вклад в стратификацию риска развития ВСС и желудочковых аритмий.

Один из частых признаков, указывающих на аритмический ПМК, пролабирование обеих миксоматозных створок митрального клапана, подтверждается многими исследователями [29–31]. Вместе с тем B.D. Nordhues и соавт. в крупном ретроспективном исследовании по результатам ЭхоКГ, включающем более 18 000 пациентов, в том числе более 5000 с ПМК, значимой разницы в частоте ВСС и потребности в имплантации кардиовертера-дефибриллятора между группами с пролабированием одной или обеих створок митрального клапана не обнаружили. При пролабировании двух створок митрального клапана отметили более частое возникновение желудочковой тахикардии [46].

В ранних работах по исследованию ПМК показана связь МР и ее тяжести с появлением желудочковых аритмий [32]. Хроническая объемная перегрузка из-за МР ухудшает функцию левого желудочка, вызывая электрическую нестабильность миокарда и повышает риск появления желудочковых аритмий [12]. Противоположные данные, полученные в других исследованиях, свидетельствовали о том, что желудочковые нарушения ритма сердца и ВСС могут возникать при минимальной МР вследствие иных механизмов аритмогенеза [8, 9, 30, 31].

К причинам, обуславливающим желудочковые аритмии и ВСС, отнесли удлинение створок митрального клапана [29–31]. Клинические исследования молодых людей с ПМК и ВСС, минимальной МР и удлинением створок митрального клапана, а также экспериментальные данные указывали на снижение порога индукции желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков в результате аномальной тракции папиллярных мышц и прилежащего к ним миокарда [47, 48].

Признаком повышенного риска развития желудочковых аритмий, выявляемым при ЭхоКГ, являются аномальные сокращения миокарда, обусловленные фиброзом миокарда базальных отделов левого желудочка и папиллярных мышц, возникающие вследствие постоянной тракции, вызванной пролабирующими створками митрального клапана.

В 80-х годах прошлого века первые инструментальные исследования пациентов с ПМК показали аномальное сокращение миокарда в области задней стенки и межжелудочковой перегородки левого желудочка (G. Scampardonis et al., 1973). Эти сокращения миокарда, впоследствии определяемые при ЭхоКГ, относятся к систолическому «скручиванию» (curling), вызванному взаимодействием пролабирующей створки, митрального кольца, папиллярных мышц и миокарда. M. Perazzolo Marra и соавт. исследовали 36 пациентов (средний возраст 44 года, 27 женщин) с аритмическим ПМК (фибрилляция желудочков, устойчивая или неустойчивая желудочковая тахикардия) и 16 пациентов (средний возраст 40 лет, 6 женщин) без ПМК методом МРТ. Результаты исследования показали сильную связь жизнеугрожающих аритмий при ПМК с систолическим «скручиванием» и дизъюнкцией митрального кольца [36].

Дизъюнкция митрального кольца – аномальное разделение стенки левого предсердия и митрального клапана с местом прикрепления левого желудочка, относится к факторам риска развития желудочковых аритмий. Изменение пространственного

соотношения (≥ 5 мм) между стенкой левого предсердия, прикреплением створок митрального клапана и верхней частью стенки левого желудочка часто определяют при ПМК и желудочковых аритмиях [36, 37]. В первом сообщении о дизъюнкции митрального кольца авторы предположили, что чрезмерная подвижность фиброзного кольца является анатомическим вариантом. При аутопсийном исследовании 900 случаев в 7,2% обнаружили дизъюнкцию митрального кольца, при этом в 92% из них выявлена дисплазия створок митрального клапана, и только в 5% случаев – при неизмененных клапанах [49]. В дальнейшем значение дизъюнкции митрального кольца, связанного с систолическим «скручиванием», подтвердили при ЭхоКГ и МРТ-исследовании пациентов с/без ПМК с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями [36, 37]. Отсутствие стандартизированных подходов к измерению и конкретных пороговых значений показателей дизъюнкции митрального кольца оказало влияние на вариативную распространенность у пациентов с ПМК – от 42% до 90% [49–52].

С введением в клиническую практику тканевой доплерографии стало возможным обнаружение при ПМК высокоскоростного (≥ 16 см/с) систолического потока на латеральном участке митрального кольца (признак Pickelhaube), который рассматривают как маркер потенциального риска развития жизнеугрожающих аритмий сердца [33]. Признак Pickelhaube появляется в результате аномальной тракции папиллярной мышцы и участка в заднебазальной стенке миокарда пролабирующей миксоматозной створкой митрального клапана. Механическое растяжение миокарда и папиллярной мышцы, а также повреждение эндокарда в этой области в результате трения хордой заднебоковой стенки инициируют электрическую дисфункцию миокарда и появление желудочковых аритмий с/без наличия фиброза миокарда по данным МРТ. L. Muthukumar и соавт., исследуя тех же пациентов с ПМК методом Speckle-tracking, сообщили об увеличении регионального постсистолического индекса укорочения при жизнеугрожающих аритмиях [33].

S. Ermakov и соавт., используя метод Speckle-tracking ЭхоКГ, впервые продемонстрировали высокую распространенность механической дисперсии (показатель деформации миокарда, отражающий электрическую дисперсию) сокращений левого желудочка при ПМК и желудочковых аритмиях по сравнению с пациентами без аритмий (59 ± 21 мс против 43 ± 12 мс; $p < 0,001$) [34]. Механическая дисперсия отражала неоднородность сокращения левого желудочка не только в области тракции папиллярных мышц, но и в других, что свидетельствовало о диффузных изменениях миокарда, аналогичных кардиомиопатиям. При многомерном анализе желудочковые аритмии при ПМК не зависели от систолической функции левого желудочка, пролабирования обеих створок митрального клапана, митральной регургитации. Ассоциация желудочковых аритмий прослеживалась только с механической дисперсией левого желудочка. По результатам исследования авторы показали, что механическая дисперсия при Speckle-tracking ЭхоКГ является фактором высокого риска аритмий при ПМК.

Магнитно-резонансная томография

Метод МРТ позволяет проводить точные измерения объемов и изучать тканевую характеристику миокарда. В настоящее время многие исследователи, применяя метод МРТ с поздним усилением гадолиния (LGE), доказали связь между ПМК и фиброзом, выявляемым в области папиллярных мышц и нижнебазальной стенке

миокарда, подтвержденную при аутопсии гистологически [25, 38, 39]. В одной группе при аутопсии 43 случаев ВСС у пациентов с аритмическим («злокачественным») ПМК выявлен фиброз папиллярных мышц в 100% и в нижнебазальной стенке миокарда – в 83% случаев [25]. В другой группе методом МРТ с LGE у пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями у 93% пациентов (n=30) выявлен фиброз папиллярных мышц в 83% и в нижнебазальной стенке левого желудочка в 73% случаев [25].

Частота выявления фиброза миокарда методом МРТ варьирует от 28% до 93% в разных исследованиях, тем не менее всеми исследователями отмечена значительная связь с ним ВСС и желудочковых аритмий [4, 12, 25]. D. Kitkungvan и соавт. исследовали 356 пациентов (177 с ПМК, 179 без ПМК) методом МРТ с LGE. У пациентов с ПМК (мужчины 62,2%, средний возраст $61,1 \pm 14,7$ года) выявлен фиброз с локализацией в базальной и заднебоковой стенке левого желудочка, более распространенный по сравнению с группой того же возраста без ПМК (36,7% против 6,7%; $p < 0,001$). Высокая частота желудочковых аритмий отмечена исследователями при проспективном наблюдении за пациентами с ПМК и фиброзом – 7,7%, за ними следуют пациенты с ПМК без фиброза – 2,7%, затем без ПМК – 0,6% [38].

Методом МРТ с T1-картированием также косвенно оценивают характеристики интерстициального пространства и объем внеклеточного матрикса, что тесно коррелирует с содержанием интерстициального коллагена. По сравнению с методикой LGE T1-картирование позволяет выявлять интерстициальный фиброз миокарда на ранних субклинических стадиях.

Наличие при микроскопическом исследовании интерстициального фиброза миокарда левого желудочка и гипертрофии с дегенеративными особенностями кардиомиоцитов при ретроспективном анализе аутопсий 68 случаев ВСС при ПМК (болезнь Barlow's) выявлено в 80,9%. Фиброз локализовался в области базальной и задней стенки миокарда, трабекул, заднемедиальной папиллярной мышцы левого желудочка. Во всех случаях определяли пролабирование нескольких сегментов обеих миксоматозных створок митрального клапана, расширение митрального кольца. Среди умерших преобладали мужчины (51,7%), средний возраст составил 38 лет, среди них 48,5% моложе 35 лет. Данные медицинской документации свидетельствовали о том, что у 30 человек отсутствовали патологические симптомы, у 20 – при жизни выявлялись минимальную МР [53].

А.Н. Вуй et al. сравнил T1-картирование у пациентов с ПМК и желудочковой аритмией с показателями контрольной группы. Результаты свидетельствовали о том, что более короткий период постконтрастного T1-картирования у пациентов с ПМК (334 ± 52 мс против 363 ± 58 мс; $p = 0,03$) обусловлен диффузным фиброзом левого желудочка, связь которого прослеживалась с фракцией выброса и конечно-диастолическим объемом левого желудочка, желудочковыми аритмиями в отсутствие очагового фиброза [54]. Таким образом, авторы показали, что методика T1-картирования позволяет обнаружить микроскопические признаки интерстициального фиброза.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Признаки воспаления в базальных, нижнелатеральных и переднебоковых сегментах миокарда при ПМК с желудочковыми аритмиями обнаружены в пилотном гибридном исследовании с применением ПЭТ и МРТ [55, 56]. В исследовании участвовали пациенты с умеренной и выраженной МР, которых обследовали перед

операцией на митральном клапане. Вероятно, воспалительный процесс, локализующийся в тех же сегментах миокарда, в которых выявляли фиброз, возникает в результате постоянного механического натяжения и раздражения миокарда левого желудочка аномальной тракцией пролабирующей створки. Метод ПЭТ полезен в диагностике аритмического ПМК, но не относится к рутинным, и недостаточно исследований для рекомендаций по использованию.

■ СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВСС И ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ ПРИ ПМК

Для сохранения качества жизни и улучшения прогноза пациентов с ПМК необходимо решение основной проблемы в клинике – распознавание и оценка риска жизнеугрожающих аритмий и ВСС. Несмотря на то, что отсутствует единое мнение о факторах риска развития ВСС и желудочковых аритмий при ПМК, не разработаны согласительные документы по комбинации факторов, предрасполагающих к высокому риску их развития, следует ориентироваться на опубликованные результаты исследований.

Согласно выполненным исследованиям и обобщенным данным по аритмическому ПМК, для оценки риска необходимо, обследуя пациента, учитывать клинические данные: ВСС у родственников, возраст, пол, предшествующие жалобы; результаты ЭКГ и СХМ, ЭхоКГ, МРТ сердца [57]. При наличии показаний возможно выполнение ПЭТ и электрофизиологического исследования (табл. 3).

Таблица 3
Клинические признаки аритмического ПМК, диагностические методы и результаты для стратификации риска [из 56 с изменениями]
Table 3
Clinical signs of arrhythmic MVP, diagnostic methods and results for risk stratification [out of 56 with changes]

ЭхоКГ-признаки «классического» ПМК: толщина створки ≥5 мм, провисание одной или обеих створок >2 мм			
Клинические данные	Аускультативный признак	ЭКГ в 12 стандартных отведениях	СХМ
Женщины, часто молодой возраст, жалобы на сердцебиение, синкопе, липотирию	Мезосистolicеский щелчок	Инверсия зубца Т в нижнебоковых отведениях, удлинение интервала QT, аномальный сегмент ST, блокада ПНПГ	Полиморфная ЖЭ, ЖТ, комбинированная желудочковая аритмия
↓			
ЭхоКГ трансторакальная/чреспищеводная	МРТ-LGE и T1-картирование	Электрофизиологическое исследование	Позитронно-эмиссионная томография
Удлинение створок МК, пролабирование обеих створок, расширение митрального кольца, дизъюнкция и скручивание митрального кольца, признак Pickelhaube, механическая дисперсия	Фиброз в области нижнебазальной стенки ЛЖ, фиброз в области ПМ, интерстициальный микроскопический фиброз	Определение источника аритмии, эктопические очаги в области ПМ или волокон Пуркинье	Признаки воспаления в базальных, нижнелатеральных, переднебоковых сегментах миокарда ЛЖ

Примечания: ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ЖТ – желудочковая тахикардия; ЛЖ – левый желудочек; МК – митральный клапан; ПМ – папиллярная мышца; ПНПГ – правая ножка пучка Гиса; СХМ – суточное холтеровское мониторирование.

В.Р. Kelley и соавт. предложили по результатам физикального и инструментального исследования группировать пациентов с ПМК на категории низкого и высокого риска [58]. В случае низкого риска отсутствуют клинические признаки (синкопе), количество желудочковых экстрасистол незначительное, отсутствуют эпизоды желудочковой тахикардии и признаки, характерные для пациентов высокого риска при визуализации сердца (методы ЭхоКГ, МРТ).

Для пациентов высокого риска характерными являются эпизоды фибрилляции желудочков или устойчивая желудочковая тахикардия, возможны синкопальные состояния, обусловленные желудочковыми аритмиями, при МРТ выявляют признаки фиброза в области папиллярных мышц или нижнебазальной стенки миокарда левого желудочка, дизъюнкцию митрального кольца (см. рисунок). По показаниям проводится электрофизиологическое исследование, выявляющее полиморфную желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков, индуцированную 1–2 стимулами, или устойчивую полиморфную желудочковую тахикардию.

Низкий риск:

- Количество ЖЭ <1%
- Отсутствуют ЖЭ, ЖТ
- Отсутствуют признаки высокого риска при визуализации
- Отсутствует аритмическое синкопе

В случае наличия факторов риска при первоначальном тестировании

МРТ

Позднее усиление гадолиния в ПМ, в нижней или нижнебоковой стенке ЛЖ
Дизъюнкция митрального кольца
Позднее усиление гадолиния в других участках
Патологическое T1-накопление

В случае положительных результатов МРТ сердца, наличия высокого риска при первоначальном тестировании

Электрофизиологическое исследование (РЧА по показаниям при ЖТ/ЖЭ)

ИКД при индуцировании устойчивой ЖТ/ФЖ
Патологический вольтаж зубцов ЛЖ
ЖЭ из ПМ
ЖЭ из клеток Пуркинье

Высокий риск:

- Упоминания о ФЖ или устойчивая ЖТ
- Синкопе с документированной полиморфной ЖТ
- ЭФИ у пациентов с рубцовыми изменениями на ЭКГ:
 - полиморфная ЖТ/ФЖ, индуцированная 1–2 желудочковыми экстрасимулами с $CI \geq 200$ мс
- или
- индуцированная устойчивая полиморфная ЖТ

Характеристики факторов низкого и высокого риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий и БСС у пациентов с ПМК

Примечания: ЖТ – желудочковая тахикардия; ЖЭ – желудочковые экстрасистолы; ЛЖ – левый желудочек; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПМ – папиллярная мышца; РЧА – радиочастотная катетерная абляция; ФЖ – фибрилляция желудочков; ЭФИ – электрофизиологическое исследование.

Characteristics of low and high risk factors for life-threatening ventricular arrhythmias and SCD in patients with MVP

Таким образом, для выявления пациентов с ПМК и риском развития ВСС и желудочковых аритмий необходимо выполнить рекомендуемый перечень исследований с целью проведения своевременных мер первичной или вторичной профилактики осложнений.

■ ЛЕЧЕНИЕ АРИТМИЧЕСКОГО ПМК И МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВСС

Лечение аритмий при ПМК в большинстве случаев является эмпирическим, ориентированным на существующие рекомендации по диагностике и лечению диагностированных нарушений ритма сердца. Применяют медикаментозное лечение, радиочастотную катетерную абляцию (РЧА), хирургическое лечение и имплантацию кардиовертера-дефибриллятора.

Медикаментозное лечение

Для предотвращения и лечения желудочковых аритмий при ПМК в небольших исследованиях применяли бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов и другие антиаритмические средства [45, 56].

Исследователи отмечали, что бета-адреноблокаторы снижали частоту изолированных желудочковых экстрасистол, уменьшали субъективные ощущения (сердцебиение, перебои в работе сердца), обусловленные аритмией, вместе с тем сохранялась вероятность высокой частоты рецидивирования аритмий [31, 36, 56]. В отношении других использованных препаратов опубликованы единичные исследования, не позволяющие рекомендовать их как эффективные при ПМК.

Радиочастотная катетерная абляция

Метод РЧА применяют в случаях картирования триггеров желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков. Локализацию триггеров желудочковой экстрасистолии при ПМК нередко обнаруживают в области папиллярных мышц или по ходу проводящей системы сердца – волокон Пуркинье. Исследователи сообщали о 89%-ной эффективности РЧА у 14 пациентов с пролабированием обеих створок и зарегистрированной фибрилляцией желудочков с остановкой сердца, а также о снижении у них частоты имплантации кардиостимулятора-дефибриллятора [59]. Эффективность РЧА отмечена при рецидивирующей желудочковой тахикардии при ПМК, нередко обусловленной электрической нестабильностью миокарда, вызванной фиброзом в нижнебоковой стенке левого желудочка. Выполнение РЧА возможно не во всех случаях, поскольку на уровне папиллярных мышц методика технически сложная из-за глубоких интрамуральных очагов эктопии, помимо того, эктопические очаги могут локализоваться в других областях (пути оттока, фиброзного кольца).

По мнению исследователей, эффект РЧА не длительный и не постоянный, так как не устраняет потенциальные механизмы аритмогенеза (механический стресс и фиброз миокарда). После успешной РЧА через несколько лет наблюдают рецидив желудочковой аритмии в 26–32% случаев [60–62].

Хирургическое лечение

Восстановление митрального клапана хирургическим методом теоретически должно уменьшать тракцию папиллярных мышц, способствовать ремоделированию



левого желудочка и прекращению желудочковых аритмий. В нескольких исследованиях у людей молодого возраста (до 42 лет) отмечено уменьшение частоты желудочковых аритмий после оперативного лечения на митральном клапане [41, 63]. У людей в возрасте 50 и более лет хирургическое лечение ПМК не оказывало подобного эффекта, вероятно, из-за распространенности фиброза миокарда и наличия коморбидных заболеваний [9, 31, 64].

Данные влияния хирургической коррекции патологии митрального клапана на возникновение желудочковых аритмий ограничены отдельными сообщениями с участием немногочисленных пациентов. Наиболее информативное исследование представил V.R. Vaidya с соавт., ретроспективно изучив данные 4477 пациентов, перенесших операцию на митральном клапане в клинике Mayo. Среди участников у 8 с пролабированием обеих створок митрального клапана имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы до и после оперативного лечения, у 5 с жизнеугрожающими аритмиями после выполнения пластики митрального клапана снизилась частота эпизодов фибрилляции желудочков, желудочковой тахикардии и разрядов имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов [41]. В той же группе пациентов у 32 после хирургической коррекции митральной регургитации (вторичной при пролабировании обеих створок митрального клапана) частота желудочковых аритмий снизилась (>10%), у людей более молодого возраста, у остальных осталась без изменений [41].

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора

К.Е. Thomas и соавт. рассматривали возможность имплантации кардиовертера-дефибриллятора для первичной профилактики ВСС при ПМК в случае, когда устойчивая мономорфная желудочковая тахикардия вызывалась при электрофизиологическом исследовании 3 желудочковыми экстрасистолами или устойчивая полиморфная желудочковая тахикардия – 1 или 2 желудочковыми экстрасистолами [64]. Рандомизированных исследований с проспективным наблюдением для выводов по эффективности выбранной тактики не проводилось.

В настоящее время недостаточно данных для рекомендаций по имплантации кардиовертера-дефибриллятора для первичной профилактики и стратификации риска.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на общепринятое мнение о доброкачественном течении ПМК, для прогнозирования осложнений и исходов следует учитывать гетерогенность заболевания. При различных фенотипах ПМК выявляют многие факторы и симптомы, оказывающие неблагоприятное влияние на качество жизни и прогноз. «Аритмический», или «злокачественный», ПМК протекает с развитием желудочковых аритмий и ВСС, нередко у людей молодого возраста. Определенные факторы риска: пролабирование обеих створок митрального клапана, миксоматозная дегенерация, дизъюнкция и «скручивание» митрального кольца, аномальная тракция папиллярных мышц, способствующая развитию очагового фиброза и воспаления миокарда, часто определяют при желудочковых аритмиях и ВСС у пациентов с ПМК. Основываясь на опыте исследователей, выполнив необходимые методы диагностики, можно выделить контингент пациентов высокого риска и своевременно осуществить лечебные мероприятия, улучшающие качество и прогноз жизни при ПМК.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Freed L.A., Levy D., Levine R.A. Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse. *N Engl J Med.* 1999;341(1):1–7. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM199907013410101>
2. Hepner A.D., Ahmadi-Kashani M., Movahed M.R. The prevalence of mitral valve prolapse in patients undergoing echocardiography for clinical reason. *Int J Cardiol.* 2007;123(1):55–7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.11.130>
3. Althunayyan A., Petersen S.E., Lloyd G., Bhattacharyya S. Mitral valve prolapse. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2019;17(1):43–51. Available at: <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1553619>
4. Han Y., Peters D.C., Salton C.J. Cardiovascular magnetic resonance characterization of mitral valve prolapse. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(3):294–303. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.01.013>
5. Van Wijngaarden A.L., Kruithof B.P.T., Vinella T. Characterization of Degenerative Mitral Valve Disease: Differences between Fibroelastic Deficiency and Barlow's Disease. *J Cardiovasc Dis.* 2021;8(2):23. Available at: <https://doi.org/10.3390/jccdd8020023>
6. Han H.C., Parsons S.A., Teh A.W. Characteristic histopathological findings and cardiac arrest rhythm in isolated mitral valve prolapse and sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7): e015587. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015587>
7. Writing Committee M., Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(4):e25–e197. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.018>
8. Dellling F.N., Aung S., Vittinghoff E. Antemortem and post-mortem characteristics of lethal mitral valve prolapse among all countywide sudden deaths. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(8):1025–1034. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.01.007>
9. Nalliah C.J., Mahajan R., Elliott A.D. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019;105(2):144–51. Available at: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312932>
10. Fernandez-Friera L., Salguero R., Vannini L. Mechanistic insights of the left ventricle structure and fibrosis in the arrhythmogenic mitral valve prolapse. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2018;2018(1):4. Available at: <https://doi.org/10.21542/gcsp.2018.4>
11. Turker Y., Ozaidin M., Acar G. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010;26(2):139–45. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10554-009-9514-6>
12. Constant D., Beaufils A.L., Huttin O., Jobbe-Duval A. Replacement myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse: relation to mitral regurgitation, ventricular remodeling and arrhythmia. *Circulation.* 2021;143(18):1763–74. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050214>
13. Achmed M., Roshdi A., Sharma R., Fletcher N. Sudden cardiac arrest and coexisting mitral valve prolapse: a case report and literature review. *Echo Res Pract.* 2016;3(1):1–8. Available at: <https://doi.org/10.1530/ERP-15-0020>
14. Burke A.P., Farb A., Tang A. Fibromuscular dysplasia of small coronary arteries and fibrosis in the basilar ventricular septum in mitral valve prolapse. *Am Heart J.* 1997;134(2Pt1):282–91. Available at: [https://doi.org/10.1016/s00028703\(97\)70136-4](https://doi.org/10.1016/s00028703(97)70136-4)
15. Anderson R.E., Hill R.B., Broudy D.W. A population-based autopsy study of sudden, unexpected deaths from natural causes among persons 5 to 39 years old during a 12-year period. *Hum Pathol.* 1994;25:1332–40. Available at: [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(94\)90094-9](https://doi.org/10.1016/0046-8177(94)90094-9)
16. Maron B.J., Shirani J., Poliac L.C. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA.* 1996;276:199–204. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540030033028>
17. Wisten A., Forsberg H., Krantz P., Messner T. Sudden cardiac death in 15–35-year-olds in Sweden during 1992–99. *J Intern Med.* 2002;252:529–36. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.01038.x>
18. Eckart R.E., Scoville S.L., Campbell C.L. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med.* 2004;141:829–34. Available at: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00005>
19. Puranik R., Chow C.K., Dufloy J.A. Sudden death in the young. *Heart Rhythm.* 2005;2(12):1277–82. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.09.008>
20. Maron B.J., Doerer J.J., Haas T.S. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation.* 2009;119(8):1085–92. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617>
21. Eckart R.E., Shry E.A., Burke A.P. Department of Defense Cardiovascular Death Registry Group. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(12):1254–61. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.049>
22. De Noronha S.V., Behr E.R., Papadakis M. The importance of specialist cardiac histopathological examination in the investigation of young sudden cardiac deaths. *Europace.* 2014;16(6):899–907. Available at: <https://doi.org/10.1093/europace/eut329>
23. Risgaard B., Winkel B.G., Jabbari R. Burden of sudden cardiac death in persons aged 1 to 49 years: nationwide study in Denmark. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(2):205–11. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001421>
24. Basso C., Calabrese F., Corrado D., Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic, and molecular findings. *Cardiovasc Res.* 2001;50(2):290–300. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00261-9)
25. Basso C., Perazzolo Marra M., Rizzo S. Arrhythmic mitral valve prolapse and sudden cardiac death. *Circulation.* 2015;132(7):556–66. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016291>
26. Hordain J., Clavel M.A., Deharo J.C. Common phenotype in patients with mitral valve prolapse who experienced sudden cardiac death. *Circulation.* 2018;138(10):1067–68. Available at: <https://doi.org/10.1161/circulationAHA.118.033488>
27. Sriram C.S., Syed F.F., Ferguson M.E. Malignant bileaflet mitral valve prolapse syndrome in patients with otherwise idiopathic out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(3):222–30. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.060.30>
28. Essayagh B., Sabbag A., Antoine C. Presentation and outcome of arrhythmic mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(6):637–49. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.029>
29. Nishimura R.A., McGoon M.D., Shub C. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med.* 1985;313(21):1305–09. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM198511213132101>
30. Farb A., Tang A.L., Atkinson J.B. Comparison of cardiac findings in patients with mitral valve prolapse who die suddenly to those who have congestive heart failure from mitral regurgitation and to those with fatal noncardiac conditions. *Am J Cardiol.* 1992;70(2):234–39. Available at: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91281-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)91281-8)
31. Han H.C., Ha F.J., Teh A.W. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(23):e010584. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010584>

32. Kligfield P, Hochreiter C, Kramer H. Complex arrhythmias in mitral regurgitation with and without mitral valve prolapse: contrast to arrhythmias in mitral valve prolapse without mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 1985;55(13Pt 1):1545–49. Available at: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90970-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90970-1)
33. Muthukumar L, Rahman F, Jan M.F. The Pickelhaube sign: novel echocardiographic risk marker for malignant mitral valve prolapse syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(9):1078–80. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.09.016>
34. Ermakov S., Gulhar R., Lim L. Left ventricular mechanical dispersion predicts arrhythmic risk in mitral valve prolapse. *Heart.* 2019;105(14):1063–69. Available at: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314269>
35. Carmo P, Andrade M.J., Aguiar C. Mitral annular disjunction in myxomatous mitral valve disease: a relevant abnormality recognizable by transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound.* 2010;8:53. Available at: <https://doi.org/10.1186/1476-7120-8-53>
36. Perazzolo Marra M., Basso C., De Lazzari M. Morphofunctional abnormalities of mitral annulus and arrhythmic mitral valve prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(8):e005030. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005030>
37. Dejgaard L.A., Skjolsvik E.T., Lie O.H. The mitral annulus disjunction arrhythmic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):1600–09. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.070>
38. Kitkungvan D., Nabi F., Kim R.J. Myocardial fibrosis in patients with primary mitral regurgitation with and without prolapse. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(8):823–34. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.048>
39. Bui A.H., Roujol S., Foppa M. Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia. *Heart.* 2017;103(3):204–09. Available at: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309303>
40. Sheppard M.N., Steriotes A.K., Sharma S. Letter by Sheppard. regarding article, "Arrhythmic mitral valve prolapse and sudden cardiac death." *Circulation.* 2016;133(13):e458. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.01877>
41. Vaidya V.R., DeSimone C.V., Damle N. Reduction in malignant ventricular arrhythmia and appropriate shocks following surgical correction of bileaflet mitral valve prolapse. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;46(2):137–43. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10840-015-0090-5>
42. Meyer M.R., Haas E., Barton M. Gender differences of cardiovascular disease: new perspectives for estrogen receptor signaling. *Hypertension.* 2006;47(6):1019–26. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000223064.62762.0b>
43. Fukuda S., Song J.K., Mahara K. Basal left ventricular dilatation and reduced contraction in patients with mitral valve prolapse can be secondary to annular dilatation: preoperative and postoperative speckle-tracking echocardiographic study on left ventricle and mitral valve annulus interaction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(10):e005113. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.005113>
44. Bhutto Z.R., Barron J.T., Liebeson P.R. Electrocardiographic abnormalities in mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 2002;70(2):265–66. Available at: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91287-E](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)91287-E)
45. Hong T., Yang M., Zhong L. Ventricular premature contraction associated with mitral valve prolapse. *Int J Cardiol.* 2016;221:1144–49. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.252>
46. Nordhues B.D., Siontis K.C., Scott C.G. Bileaflet Mitral Valve Prolapse and Risk of Ventricular Dysrhythmias and Death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(4):463–68. Available at: <https://doi.org/10.1111/jce.12914>
47. Sanfilippo A.J., Harrigan P., Popovic A.D. Papillary muscle traction in mitral valve prolapse: quantitation by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(3):564–71. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(10\)80274-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80274-8)
48. Gornick C.C., Tobler H.G., Pritzker M.C. Electrophysiologic effects of papillary muscle traction in the intact heart. *Circulation.* 1986;73(5):1013–21. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.cir.73.5.1013>
49. Hutchins G.M., Moore G.W., Skoog D.K. The association of floppy mitral valve with disjunction of the mitral annulus fibrosus. *N Engl J Med.* 1986;314(9):535–40. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM198602273140902>
50. Konda T., Tani T., Suganuma N. The analysis of mitral annular disjunction detected by echocardiography and comparison with previously reported pathological data. *J Echocardiogr.* 2017;15(4):176–85. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12574-017-0349-1>
51. Lee A.P., Jin C.N., Fan Y. Functional implication of mitral annular disjunction in mitral valve prolapse: a quantitative dynamic 3D echocardiographic study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(12):1424–33. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.11.02>
52. Wunderlich N.C., Ho S.Y., Flint N., Siegel R.J. Myxomatous mitral valve disease with mitral valve prolapse and mitral annular disjunction: clinical and functional significance of the coincidence. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(2):9. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcdd8020009>
53. Garbi M., Lancellotti P., Sheppard M.N. Mitral valve and left ventricular features in malignant mitral valve prolapse. *Open Heart.* 2018;5(2):e000925. Available at: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000925>
54. Bui A.H., Roujol S., Foppa M. Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia. *Heart.* 2007;103(3):204–9. Available at: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016309303>
55. Miller M.A., Adams D.H., Pandis D. Hybrid positron emission tomography/magnetic resonance imaging in arrhythmic mitral valve prolapse. *JAMA Cardiol.* 2020;5(9):1000–5. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1555>
56. Basso C., Iliceto S., Thiene G., Perazzolo Marra M. Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death. *Circulation.* 2019;140(11):952–64. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034075>
57. Chakrabarti A.K., Bogun F., Liang J.J. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Mitral Annular Disjunction: Clinical Features, Pathophysiology, Risk Stratification, and Management. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(2):61. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcdd9020061>
58. Kelley B.P., Chaudry A.M., Syed F.F. Developing a Mechanistic Approach to Sudden Death Prevention in Mitral Valve Prolapse. *J Clin med.* 2022;11(5):1285. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm11051285>
59. Syed F.F., Ackerman M.J., McLeod C.J. Sites of successful ventricular fibrillation ablation in bileaflet mitral valve prolapse syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(5):e004005. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116004005>
60. Bumgarner J.M., Patel D., Kumar A. Management and outcomes in mitral valve prolapse with ventricular arrhythmias undergoing ablation and/or implantation of ICDs. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(4):447–52. Available at: <https://doi.org/10.1111/pace.13613>
61. Enriquez A., Shirai Y., Huang J. Papillary muscle ventricular arrhythmias in patients with arrhythmic mitral valve prolapse: electrophysiologic substrate and catheter ablation outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(6):827–35. Available at: <https://doi.org/10.1111/jce.13900>
62. Naksuk N., Syed F.F., Krittanawong C. The effect of mitral valve surgery on ventricular arrhythmia in patients with bileaflet mitral valve prolapse. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2016;16(6):187–91. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2016.10.009>
63. Van Dessel P.F., Van Hemel N.M., Van Swieten H.A. Successful surgical ablation of sustained ventricular tachycardia associated with mitral valve prolapse guided by a multielectrode basket catheter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24(6):1029–31. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2001.01029.x>
64. Thomas K.E., Josephson M.E. The role of electrophysiology study in risk stratification of sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;51(2):97–105. Available at: <https://doi.org/10.106/j.pcad.2008.05.001>