



Трисветова Е.Л.¹ ✉, Ушакова Л.Ю.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

«Аритмический» пролапс митрального клапана

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция сообщения, написание текста, редактирование – Трисветова Е.Л.; написание текста раздела «Диагностика ПМК», редактирование – Ушакова Л.Ю.

Подана: 04.08.2022

Принята: 23.01.2023

Контакты: trisvet-47@mail.ru

Резюме

Пролапс митрального клапана описан в 70-х годах прошлого века как доброкачественное заболевание, вместе с тем в последующие годы исследователи сообщали о случаях желудочковых нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти у пациентов с пролабированием створок митрального клапана. В настоящее время описан фенотип «аритмического», или «злокачественного», пролапса митрального клапана с характерными демографическими, электрокардиографическими и выявленными при визуализации сердца признаками. «Аритмический» пролапс митрального клапана часто возникает у женщин молодого возраста с нарушениями реполяризации на электрокардиограмме, с дизъюнкцией и систолическим скручиванием (curling) митрального кольца, фиброзом папиллярных мышц и задне- или нижнебазальной стенки левого желудочка, являющихся морфологическим субстратом желудочковых аритмий. Среди патофизиологических механизмов, обуславливающих появление электрической нестабильности сердца, выделяют вызванные механическим стрессом изменения рефрактерных периодов желудочков, электрофизиологические изменения в волокнах Пуркинье, гипермобильность фиброзного кольца и аномальную тракцию папиллярных мышц.

Знание о факторах риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти и их своевременное выявление позволит выбрать эффективные методы лечения и улучшить прогноз пациентов с «аритмическим» пролапсом митрального клапана.

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

Trisvetova E.¹✉, Ushakova L.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

"Arrhythmic" Mitral Valve Prolapse

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept of the message, text writing, editing – Trisvetova E.; text writing for the section "MVP diagnostics", editing – Ushakova L.

Submitted: 04.08.2022

Accepted: 23.01.2023

Contacts: trisvet-47@mail.ru

Abstract

Mitral valve prolapse was described in the 1970s as a benign disease, however, in subsequent years researchers reported cases of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with mitral valve prolapse. A phenotype of "arrhythmic" or "malignant" mitral valve prolapse has now been described, with characteristic demographic, electrocardiographic, and cardiac imaging features. "Arrhythmic" mitral valve prolapse often occurs in young women with repolarization disorders on the electrocardiogram, with disjunction and systolic "curling" (twisting) of the mitral ring, fibrosis of the papillary muscles and the posterior or inferior basal wall of the left ventricle, which are the morphological substrate of ventricular arrhythmias. Among pathophysiological mechanisms responsible for electrical instability in the heart are mechanical stress-induced changes in ventricular refractory periods, electrophysiological changes in Purkinje fibers, hypermobility of the fibrous ring and abnormal traction of papillary muscles.

Awareness of risk factors for life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death and their timely detection should allow choosing effective treatment methods and improving the prognosis for patients with "arrhythmic" mitral valve prolapse.

Keywords: mitral valve prolapse, genetics, cardiac arrhythmias, sudden cardiac death, diagnosis, risk stratification, treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Пролапс митрального клапана (ПМК) относится к распространенным в популяции заболеваниям и по результатам эхокардиографического исследования встречается в 2–3% случаев [1]. Со времени первого описания ПМК J. Barlow (1963 г.) известно о гетерогенном прогнозе заболевания с клиническими исходами, зависящими от нескольких факторов, включающих возраст пациента, степень тяжести митральной регургитации (МР), дилатацию фиброзного кольца, диаметр левого предсердия, фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), наличие желудочковых аритмий (частая желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия) [2].

К неблагоприятным исходам заболевания относили митральную регургитацию, дисфункцию левого желудочка / застойную сердечную недостаточность, инфекционный эндокардит, фибрилляцию предсердий, тромбоэмболию, желудочковые аритмии сердца и внезапную сердечную смерть (ВСС), встречающуюся нечасто [3].



Несмотря на то, что о ВСС при ПМК известно десятилетия, в публикациях по теме первоначально указывали на невысокий риск события (0,2–0,4% в год). Современные наблюдательные исследования свидетельствуют о том, что ВСС из-за устойчивых желудочковых аритмий у пациентов с ПМК возникает часто по сравнению с предыдущими утверждениями, с предполагаемым риском в течение года от 0,2 до 1,9% [3–6]. Thamman R. в 2021 году высказала предположение о том, что аритмический вариант ПМК следует рассматривать как новый «злокачественный» фенотип заболевания [7]. Патогенез аритмий и ВСС у пациентов с ПМК изучается, сложные механизмы возникновения осложнений обусловлены развитием фиброза миокарда и папиллярных мышц, особенностями морфологии и функции митрального аппарата и электрофизиологическими нарушениями [8]. Несомненна целесообразность изучения аритмического синдрома при ПМК, генетики, факторов риска, механизмов для ранней диагностики и предупреждения жизнеугрожающих аритмий и ВСС.

■ ДИАГНОСТИКА ПМК

Клинические признаки ПМК манифестируют в 80% случаев, бессимптомное течение отмечают у 20% пациентов, у которых заболевание выявляют по результатам инструментальных исследований либо при направленном поиске в случае развития осложнений.

К субъективным симптомам первичного ПМК относят жалобы пациента на боль в левой половине грудной клетки в виде кардиалгии, сердцебиение или перебои в работе сердца, низкое артериальное давление, быструю утомляемость, головную боль, синкопе или липотимии. При внешнем осмотре наблюдают признаки системных изменений, характерных для наследственных нарушений соединительной ткани (костные, кожные, глазные и др.), которые по балльной оценке (<5 баллов) и диагностическим критериям не соответствуют моногенным синдромам (например, синдрому Марфана).

При аускультации ПМК диагностируют по наличию интермиттирующего систолического щелчка, средне- или позднесистолического шума в точке проекции митрального клапана [2]. Эхокардиографическая (ЭхоКГ) диагностика ПМК основана на визуализации прогибания одной или обеих створок митрального клапана на 2,0 мм и более за плоскость фиброзного кольца в полость левого предсердия при исследовании в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка [2].

Сочетание утолщения створок или их отдельных порций ≥ 5 мм и пролабирования створок или их отдельных порций ≥ 2 мм получило название классического ПМК и является характерным признаком миксоматозной дегенерации створок. Сочетание пролабирования ≥ 2 мм и толщины створок < 5 мм носит название неклассического ПМК.

Сочетание пролабирования ≥ 2 мм на фоне неизмененных створок характерно для состояний, сопровождающихся уменьшением конечно-систолического размера левого желудочка (гипертрофическая кардиомиопатия, дефект межпредсердной перегородки, легочная гипертензия, нервная анорексия, дегидратация, воронкообразная грудная клетка).

В случае отрыва створочной хорды или папиллярной мышцы выявляют молотящую или порхающую (flail) створку митрального клапана [1]. Свободный край молотящей створки выворачивается в левое предсердие из-за нарушения коаптации

створок. Смещение точки коаптации в левое предсердие сопровождается умеренной или выраженной митральной регургитацией.

ПМК встречается как первичный или несиндромный (изолированный) с фенотипом, не соответствующим диагностическим критериям известных моногенных синдромов (синдром Марфана, Элерса – Данло, MASS-фенотипа и т. п.); синдромный – при наследственных нарушениях соединительной ткани, как одно из многих клинических проявлений синдрома Марфана, Элерса – Данло, несовершенного остеогенеза и др.; обусловленный болезнями миокарда (гипертрофическая кардиомиопатия, ишемическая кардиомиопатия и др.) и как малая аномалия сердца – при многофакторных нарушениях соединительной ткани (марфаноподобный, элерсоподобный, неклассифицируемый фенотип) [9].

Первичный ПМК – гетерогенное заболевание, семейное или несемейное. Семейный ПМК встречается с аутосомно-доминантным (60%), аутосомно-рецессивным или X-сцепленным рецессивным наследованием. При аутосомно-доминантном ПМК описаны три генных локуса с локализацией на хромосомах 16p12.1-p11.2, 11p15.4 (ген DCHS1), 13q32.1 (ген DZIP1) [10]. К редким рецессивным формам ПМК относится X-сцепленный с полом с локусом на хромосоме Xq28 с миссенс-мутациями гена FLNA, FLNC и сцепленный с геном PLD1 [10, 11].

Фенотипически различают болезнь Barlow, характеризующуюся миксоматозной дегенерацией, обуславливающей избыточность и растянутость ткани створок, приводящую к многосегментарному пролабированию. Другой фенотипический вариант – фиброэластическая недостаточность, возникает в результате нарушения образования соединительной ткани с дефицитом коллагена, эластина и протеогликанов, вызывающих истончение ткани створок и хорд и их частые разрывы [12, 13]. Изредка указывают на третий вариант ПМК, который ассоциирован с мутациями гена филамина А [8].

■ ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ ПРИ ПМК

Результаты сравнительных исследований свидетельствуют о наличии часто встречающихся признаков у пациентов с ПМК и желудочковыми нарушениями ритма или риском ВСС. К основным признакам относятся инверсия зубца Т на ЭКГ, пролабирование обеих створок митрального клапана, дизъюнкция фиброзного кольца митрального клапана, curling – систолическое движение митрального кольца и локальный или распространенный фиброз миокарда, выявленный при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5, 8, 14].

Распространенность желудочковых аритмий и ВСС при ПМК и характеристика пациентов

Мнения о гендерной и возрастной распространенности желудочковых аритмий и ВСС при ПМК противоречивые. Avierinos J.F. et al. показали, что «аритмический» ПМК встречается в случае пролабирования обеих створок с миксоматозной дегенерацией, преимущественно у женщин (соотношение мужчин и женщин 1:1,2), часто в период пременопаузы [3]. Sriram C.S. et al. также отметили, что среди лиц с ВСС и ПМК преобладали женщины (65%) [15], вместе с тем в других исследованиях умерших с ПМК в результате ВСС наблюдали равное соотношение мужчин и женщин и молодой возраст пациентов [16].



Han H.C. et al. ретроспективно анализировали данные 71 человека с первичным ПМК, умершего в результате ВСС за период с 2000 по 2018 год. Средний возраст участников 49 ± 18 лет, среди исследованных женщины составляли 51%. В 94% случаев причиной смерти указана остановка сердца в присутствии свидетелей, вызванная фибрилляцией желудочков. Результаты гистологического исследования при ПМК сравнивали с показателями групп рандомизированных по полу, возрасту и весу людей, умерших от внесердечных причин и от других заболеваний сердца. В случаях с ПМК выявили более высокую массу миокарда по сравнению с умершими от несердечных причин, но равную с умершими от заболеваний сердца (447 г против 438 г; $p=0,64$), более широкое митральное кольцо по сравнению с умершими от несердечных причин (121 мм против 108 мм; $p<0,001$) и с сердечными заболеваниями (121 мм против 110 мм; $p=0,002$) и большую распространенность фиброза миокарда левого желудочка (78% против 38%; $p<0,001$) по сравнению с умершими от несердечных причин [17].

Многолетнее (21 год) проспективное клиничко-патологоанатомическое исследование (возраст пациентов до 35 лет) в Италии показало, что ПМК является третьим (после аритмогенной кардиомиопатии – 24% и ишемической болезни сердца – 20%) по распространенности сердечно-сосудистым заболеванием среди умерших в результате ВСС, с заболеваемостью 12% [15].

Таким образом, в зависимости от методов исследования (прижизненное с использованием современных визуализирующих методов или аутопсия), авторы указывают на неоднородные сведения по гендерной и возрастной детерминированности ПМК со злокачественными аритмиями и ВСС. Результаты наблюдений свидетельствуют о том, что необходимо учитывать возможность развития желудочковой аритмии или ВСС у лиц разного пола и возраста с ПМК.

Механизмы аритмогенеза

В 1999 г. L.A. Freed et al. обобщили полученные к этому времени результаты исследования механизмов развития аритмий при ПМК и предложили схему аритмогенеза (рис. 1).

В работе L.A. Freed et al. среди случаев ПМК с аритмиями преобладали женщины молодого возраста, эхокардиографические признаки включали расширение фиброзного кольца митрального клапана, МР, степень тяжести которой влияла на появление нарушений ритма, пролабирование и избыточность обеих створок митрального клапана, наличие миксоматозной дегенерации и повреждение эндокарда левого желудочка удлинённой створочной хордой, а также признаки вегетативной дисфункции [2].

Знания, накопленные за десятилетия, совершенствование методов диагностики и проспективные наблюдения за пациентами с ПМК позволили дополнить известные механизмы аритмогенеза [18].

В 2020 году результаты изучения распространенности желудочковых аритмий и проспективного наблюдения в наиболее обширной когорте пациентов с ПМК представил B. Essayagh et al. [19]. В исследовании участвовали 585 человек старше 18 лет (средний возраст 65 ± 16 лет; 278 женщин) с клиническими и инструментальными признаками первичного ПМК и аритмиями. Клинические симптомы в виде синкопе в анамнезе отметили у 11%, фибрилляцию предсердий у 18%, ишемическую болезнь

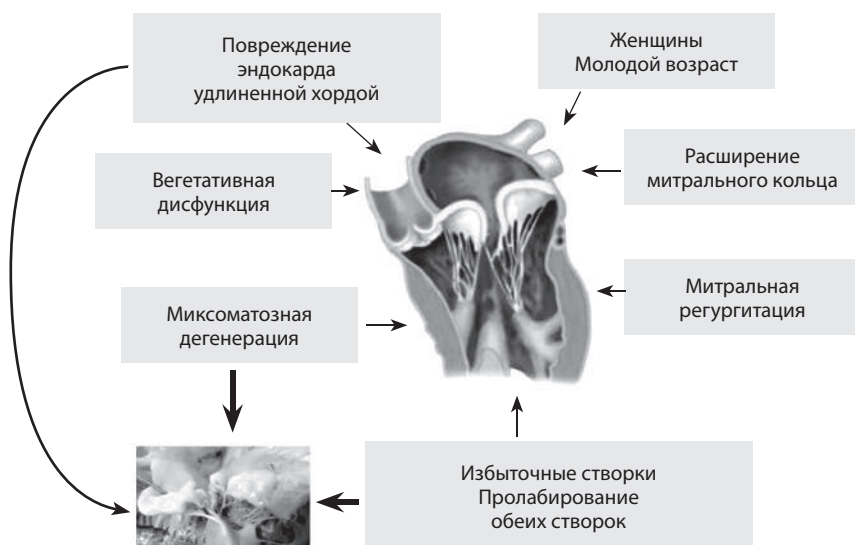


Рис. 1. Известные «старые» причины аритмий при ПМК
Fig. 1. Known "old" causes of arrhythmias in MVP

сердца с низким индексом коморбидности ($0,84 \pm 1,10$) у 23% пациентов. Обе створки митрального клапана пролабировали у 47%, порхающая створка выявлена у 10%, избыточность створок у 48%, дизъюнкция фиброзного кольца митрального клапана размером $7,5 \pm 2,8$ мм у 31% пациентов. Результаты эхокардиографического исследования свидетельствовали о незначительной дилатации ЛЖ, нормальной фракции выброса ЛЖ ($62 \pm 7\%$). Выраженная МР выявлена у 28%, умеренная – у 28%, легкая – у 8%, у остальных пациентов МР отсутствовала.

К патологическим изменениям на ЭКГ в 12 стандартных отведениях относили двуфазные или инвертированные зубцы Т на нижней стенке левого желудочка (20%), депрессию сегмента ST (15%), синдром ранней реполяризации (13%), при этом сочетание указанных изменений обнаружили в 26% случаев. Во время суточного мониторингирования ЭКГ у 39% пациентов зарегистрировали эпизоды желудочковой тахикардии, при этом у 7% – желудочковая тахикардия с ЧСС ≥ 180 уд/мин. Эпизоды abortированной ВСС на фоне желудочковой тахикардии / фибрилляции желудочков по данным имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) регистрировали у 10 пациентов с тяжелыми аритмиями. Определение источников аритмий (у 76% пациентов) показало, что независимо от вида аритмии эктопические очаги находились в области фиброзного кольца митрального клапана и папиллярных мышц левого желудочка.

В выводах авторы указали, что желудочковые аритмии при первичном ПМК встречались часто, но редко являлись тяжелыми. «Аритмический» ПМК независимо связан с основными характеристиками: изменениями на ЭКГ (инверсия зубца Т и/или депрессия сегмента ST), избыточностью створок митрального клапана, дизъюнкцией



фиброзного кольца митрального клапана и при тяжелых аритмиях – низкой выживаемостью.

Результаты многих исследований показали, что распространенность аномалий зубца Т при ПМК варьирует от 24% до 83% [5, 16, 20]. Вместе с тем указанные изменения являются неспецифическими для «аритмического» ПМК и наблюдаются в 40% случаев у пациентов с ПМК без злокачественных желудочковых аритмий [21].

Нарушения ритма в виде желудочковой экстрасистолии и эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии в других исследованиях (n=97) описаны у 43% пациентов с ПМК, но лишь в 6% случаев развивалась ВСС [22].

Basso C. et al. указали на сложности выявления желудочковых аритмий у лиц с ПМК и отсутствие систематизации получаемых в разных исследованиях результатов. В целом по опубликованным результатам суточного мониторирования ЭКГ у взрослых людей с ПМК частота зарегистрированных желудочковых экстрасистол варьирует от 49% до 85% [5]. При анализе морфологии желудочковой экстрасистолии по результатам электрофизиологического исследования отмечено, что наиболее частым местом ее возникновения являются нижебоковая и базальная стенка левого желудочка, область папиллярных мышц, выходного тракта, фиброзного кольца и волокна Пуркинье левого желудочка [2, 5, 23].

Тяжелая желудочковая аритмия – желудочковая тахикардия с частотой ≥ 180 уд/мин, значительно повышала смертность пациентов с ПМК (ОШ 2,94, 95% ДИ: 1,36–6,36) [19].

Новые данные о механизмах аритмогенеза у лиц с ПМК послужили обоснованием схемы развития желудочковых аритмий А.К. Chakrabarti et al. (рис. 2) [24].

Анатомические и функциональные особенности митрального клапана при ПМК с удлинением и избыточностью створок, увеличением их толщины из-за миксоматозной дегенерации относятся к важным факторам аритмогенеза [2–4, 12]. Пролабирование створки (створок) способствует аномальному натяжению створочных хорд, исходящих из папиллярных мышц, подвергающихся в свою очередь аномальной тракции вместе с участком прилегающего миокарда. Повторяющееся избыточное механическое раздражение способствует напряжению стенки (часто нижней и нижебоковой) в месте нахождения папиллярной мышцы и появлению воспаления или ишемии в участке миокарда, на месте которого в дальнейшем развивается замещающий фиброз.

Гистологические исследования подтвердили наличие фиброза и гипертрофии миокарда в месте расположения папиллярной мышцы с аномальной тракцией створочной хорды [5]. Результаты гибридного исследования позитронно-эмиссионной томографии / магнитно-резонансной томографии (ПЭТ/МРТ) у пациентов с миксоматозным ПМК, выраженной МР и желудочковыми нарушениями ритма показали наличие признаков воспаления/ишемии и фиброза в этих и прилегающих участках миокарда [25].

В ранних работах по ПМК показана связь желудочковых аритмий с МР, ремоделированием желудочков и сердечной недостаточностью [2, 26]. Хроническая объемная перегрузка вследствие МР вызывает ухудшение функции левого желудочка, создавая предпосылки для развития аритмий и ВСС [19]. Следует отметить, что у многих пациентов внезапную остановку сердца наблюдали при МР минимальной степени или после оперативного лечения ПМК. Важный вывод в результате экспериментальных и

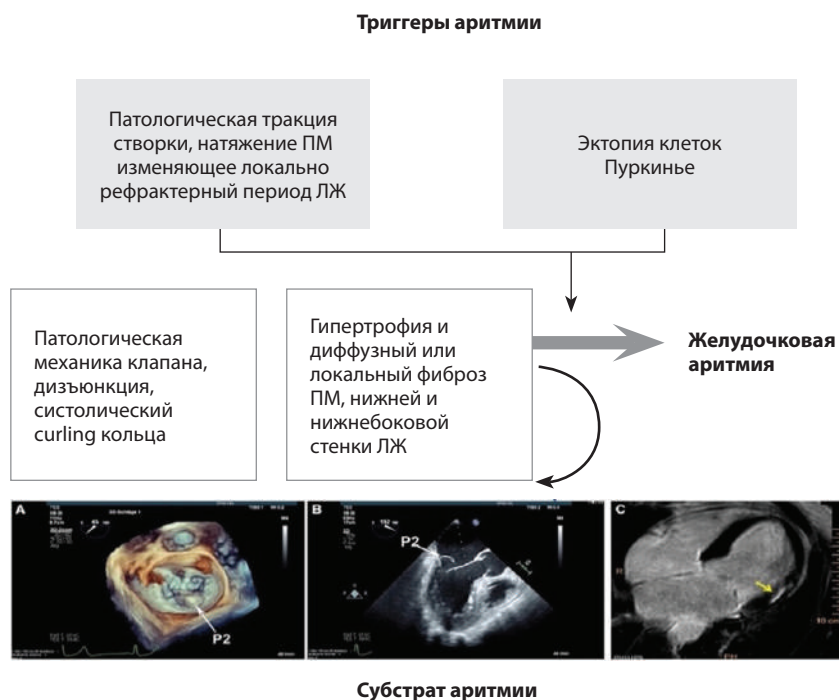


Рис. 2. Схема механизма развития желудочковых аритмий, включающая субстрат и триггеры аритмии [из 40 с изменениями]; ПМ – папиллярная мышца, ЛЖ – левый желудочек
Fig. 2. Scheme of ventricular arrhythmia mechanism including arrhythmia substrate and triggers [from 40 with changes]

клинических наблюдений свидетельствовал о том, что основным фактором аритмогенеза является не МР, а удлинение створок с тракцией папиллярных мышц левого желудочка, выявленное и измеренное при ЭхоКГ [27].

Результаты ЭхоКГ при ПМК свидетельствуют о наличии систолического «скручивания» (curling) фиброзного кольца митрального клапана, обусловленного аномальным движением базальной нижнебоковой стенки левого желудочка, вызванным взаимодействием с пролабирующими створками, фиброзным митральным кольцом, папиллярными мышцами и миокардом [28]. Систолический curling фиброзного митрального кольца обычно связан с дизъюнкцией и приводит к гипермобильности кольца [5].

В 1986 г. G.M. Hutchins et al. при патологоанатомическом исследовании 900 сердец, полученных при аутопсии взрослых людей, обнаружили в 92% случаев при первичном ПМК дизъюнкцию митрального клапана. Авторы описали дизъюнкцию фиброзного митрального кольца – изменения пространственного соотношения (≥ 5 мм) между стенкой левого предсердия, прикреплением створок митрального клапана и верхней частью стенки левого желудочка (возникает в результате частичного разъединения стенки левого предсердия и митрального клапана с местом прикрепления

стенки левого желудочка) как возможный фактор развития миксоматоза, обуславливающего появление желудочковых аритмий при ПМК (рис. 3) [29]. Дизъюнкцию митрального клапана диагностировали в случае пролабирования обеих створок митрального клапана с миксоматозной дегенерацией.

Эта концепция не получила подтверждения, поскольку в дальнейшем при трансторакальной ЭхоКГ смогли выявить и измерить дизъюнкцию фиброзного кольца митрального клапана у лиц с ПМК и частой желудочковой экстрасистол и неустойчивой желудочковой тахикардией с/без миксоматоза [30]. Рассчитана величина дизъюнкции $>8,5$ мм, которая является независимым предиктором неустойчивой желудочковой тахикардии, возникающей у пациентов с ПМК без миксоматоза и МР. Essayagh B. et al. в своем исследовании при многофакторном анализе показали, что дизъюнкция фиброзного кольца митрального клапана связана с семикратным повышением риска развития желудочковых аритмий [19].

Basso C. et al. на основании морфологического и прижизненного исследования пациентов с ПМК доказали, что при «аритмическом» ПМК митральный аппарат характеризуется дизъюнкцией фиброзного кольца, систолическим curling и миксоматозным утолщением створок митрального клапана и предложили гипотезу (гипотеза Padua) последовательности развития патологических изменений (рис. 4) [8].

Дизъюнкция фиброзного кольца и систолическое «скручивание» приводят к парадоксальному увеличению диаметра фиброзного кольца во время систолы, прогрессирующему миксоматозу створок и дилатации миокарда в нижнебазальном

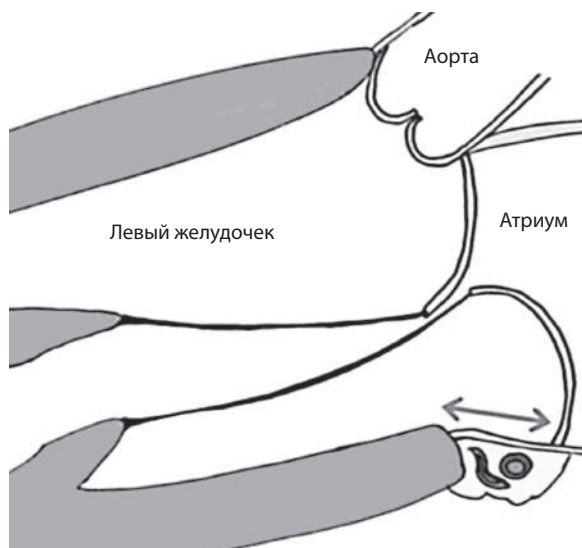


Рис. 3. Схематическое изображение трансторакальной ЭхоКГ в парастеральной позиции по длинной оси левого желудочка. Измерение митральной аннулярной дизъюнкции проводится от основания задней створки митрального клапана до границы миокарда задней стенки левого желудочка в конце систолы

Fig. 3. Schematic representation of transthoracic EchoCG in the parasternal position on the long axis of the left ventricle. Mitral annular disjunction is measured between the base of the posterior mitral valve leaflet and the border of the posterior left ventricular wall myocardium at the end of systole



Рис. 4. Последовательность развития патогенеза желудочковых аритмий при ПМК (гипотеза Padua) [из 8 с изменениями]

Fig. 4. Sequence of ventricular arrhythmias pathogenesis in MVP (Padua hypothesis) [from 8 with changes]

сегменте левого желудочка в области папиллярных мышц. Комбинация анатомических и функциональных нарушений увеличивает нагрузку на нижнебазальную стенку левого желудочка и папиллярные мышцы, где формируются фиброз и гипертрофия миокарда. Генез злокачественных аритмий при ПМК, вероятно, обусловлен совокупностью факторов: морфологическим субстратом – фиброзом миокарда и триггером – механическим растяжением.

Изменения миокарда левого желудочка (гипертрофия нижнебазальной и боковой стенки, дилатация левого желудочка), дизъюнкция фиброзного кольца и повышенная базальная деформация по результатам МРТ у пациентов с ПМК выявлены в отсутствие значимой митральной регургитации и невысокой степени ПМК. Полученные данные подтверждают вовлечение миокарда, а не только митрального клапана при пролабировании его створок [31].

Таким образом, причины и механизмы возникновения желудочковых аритмий при ПМК остаются спорными. Суммирование предложенных исследователями структурных и функциональных факторов, обусловленных изменениями на уровне клапана и на уровне левого желудочка, участвующих в развитии желудочковых аритмий и ВСС, представлено в таблице.

Среди причин появления локального фиброза левого желудочка и эктопических фокусов в волокнах Пуркинье, определяемых у многих пациентов с ПМК и желудочковыми аритмиями, вероятно, следует отметить структурные нарушения

Основные факторы, участвующие в развитии желудочковых аритмий и ВСС при ПМК
Main factors involved in the development of ventricular arrhythmias and SCD in MVP

Факторы, обусловленные ПМК	
Клапанный аппарат	Удлинение створок митрального клапана
	Пролабирование обеих створок
	Расширение митрального кольца
	Дизъюнкция митрального кольца
	Гипермобильность/curling митрального кольца
	Диастолическая деполяризация мышечных волокон в избыточных створках
	Спонтанный разрыв створочной хорды
Левый желудочек	Чрезмерное натяжение папиллярных мышц пролабирующими створками
	Механическое раздражение эндокарда удлинёнными хордами
	Повреждение эндокарда трением
	Миксоматозное поражение соединительной ткани
	Ишемия миокарда вследствие микроэмболизации тромбоцитами/фибрином
	Фибромускулярная дисплазия мелких коронарных артерий
	Фиброз миокарда на уровне папиллярных мышц и задне- или нижнебазальной стенки левого желудочка
	Ремоделирование левого желудочка вследствие перегрузки объемом из-за митральной регургитации
	Дисперсия интервала QT
Факторы, не связанные непосредственно с пролабированием створок митрального клапана	
	Дисфункция вегетативной нервной системы
	Аномалии проводящей системы сердца
	Удлинение интервала QT
	Кардиомиопатия
	Эктопические фокусы волокон Пуркинье

межклеточного матрикса соединительной ткани, которые под влиянием постоянного механического раздражения (аномальная тракция папиллярных мышц) и растяжения изменяют электрофизиологические свойства миокарда. Часто наблюдаемые изменения зубца Т в области нижней стенки левого желудочка на ЭКГ в 12 стандартных отведениях свидетельствуют о нарушении реполяризации области с нарушенной локальной сократимостью миокарда.

Значительное снижение сократимости базальной стенки левого желудочка при выполнении Speckle tracking ЭхоКГ наблюдал S. Fukuda et al. у пациентов с ПМК и дилатацией фиброзного кольца митрального клапана [32]. В качестве фактора риска оценивалась механическая дисперсия, значение которой оказалось значительно выше у пациентов с «аритмическим» ПМК. Такие же данные у пациентов с «аритмическим» ПМК получены при исследовании методом МРТ [33]. Проявления деформации и нарушений локальной сократимости миокарда рассматривают как независимые факторы риска развития желудочковых аритмий у пациентов с ПМК.

Blomme B. et al. в 2019 г. выявили временное повышение активности трансформирующего фактора роста β_2 (TGF- β_2) и более продолжительную экспрессию фактора роста соединительной ткани (CTGF) в случае развития фиброза миокарда под влиянием механического стресса [34].

Исследование биомаркеров у пациентов с ПМК и дисфункцией митрального кольца с желудочковыми аритмиями (женщины 67%, средний возраст 55 лет) показало повышение концентрации sST2 по сравнению с пациентами без желудочковой аритмии ($31,6 \pm 10,1$ нг/мл против $25,3 \pm 9,2$ нг/мл; $p=0,01$) [35]. Растворимый sST2 является ловушкой-рецептором для интерлейкина-33, который выделяется фибробластами сердца и кардиомиоцитами в условиях биомеханического стресса. Экспрессия гена sST2 в случае механической деформации сердца увеличивается в кардиомиоцитах и фибробластах, в связи с этим sST2 рассматривают как маркер выраженности фиброза, ремоделирования и объемной нагрузки на камеры сердца [36]. Повышение уровня sST2 указывает на участие механизмов растяжения миокарда в аритмогенезе из-за изменений анатомии и функции митрального комплекса. Исследователи рассчитали значение sST2, равное 26 нг/мл, характерное для желудочковых аритмий с чувствительностью 68%, специфичностью 58%, и отметили, что уровень sST2 не коррелировал с наличием МР.

Второй циркулирующий в крови показатель $TGF\beta_1$ не различался у пациентов с аритмиями и без них, но повышение его уровня наблюдали при базальном фиброзе миокарда и папиллярных мышц, выявленном при позднем усилении гадолиния методом МРТ ($3,35$ нг/мл ($2,21-6,64$ нг/мл) по сравнению с пациентами без аритмий и фиброза миокарда ($1,89$ нг/мл ($1,45-2,35$ нг/мл); $p<0,001$). Цитокину $TGF\beta_1$ отводится важная роль в развитии миксоматозной дегенерации митрального клапана. Генетические, биологические и механические факторы увеличивают экспрессию $TGF\beta_1$ в митральном клапане, стимулируя дифференцировку эндотелиальных и интерстициальных клеток во внеклеточный матрикс, продуцирующий миофибробласты. Патогенез дисфункции митрального кольца недостаточно изучен, вероятно, участие активации $TGF\beta_1$ пути аналогично процессу миксоматозной дегенерации митрального клапана. В связи с этим понятно, почему уровень $TGF\beta_1$ повышается при растяжении фиброзного кольца и увеличении дисфункции, определяемой по окружности. $TGF\beta_1$ – многофункциональный фактор с разнонаправленным действием, в том числе профибротическим, его активация происходит при повреждении тканей. У пациентов с дисфункцией митрального кольца, измеренной по окружности $>180^\circ$ (по данным МРТ), наблюдали более высокий уровень $TGF\beta_1$ ($4,20$ нг/мл против $2,02$ нг/мл; $p=0,003$) и корреляцию с величиной окружности дисфункции [35]. Авторы предложили в модель стратификации риска желудочковых аритмий у пациентов с ПМК и дисфункцией фиброзного кольца митрального клапана включить значения sST2, наличие фиброза миокарда и папиллярных мышц по результатам МРТ.

Стратификация риска ВСС и желудочковых аритмий при ПМК

Основная задача врача заключается в раннем выявлении пациентов с симптомным или бессимптомным течением ПМК с высоким риском развития желудочковых аритмий и ВСС. Chakrabarti A.K. et al. в 2022 г. предложили схему стратификации риска ВСС и жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с ПМК (рис. 5) [24].

Стратификацию риска индивидуализируют, учитывая результаты первоначальных исследований. Анализ рутинных исследований является обоснованием для продолжения углубленного изучения наличия факторов риска ВСС и желудочковых аритмий. Оценку степени риска (низкий или высокий) проводят по совокупности результатов исследования (рис. 6) [из 24 с изменениями].

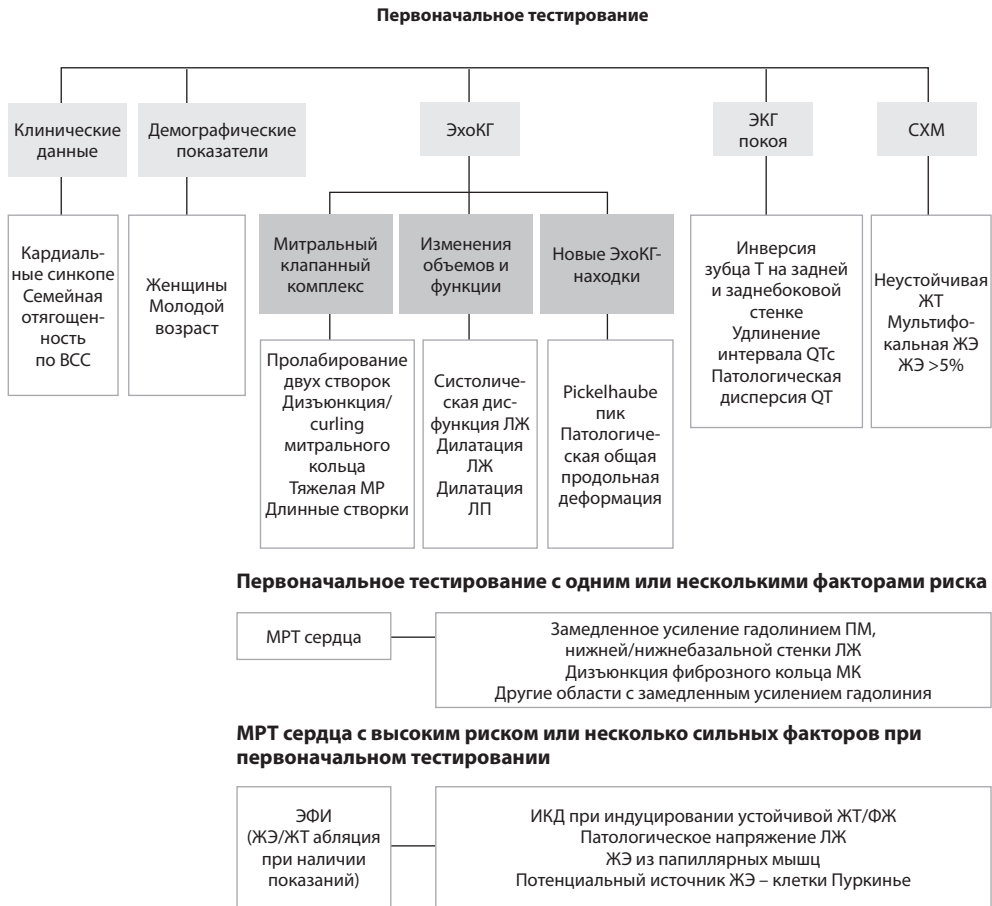


Рис. 5. Стратификация риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и ВСС при ПМК; ВСС – внезапная сердечная смерть, МР – митральная регургитация, ЭхоКГ – эхокардиография, ЭКГ – электрокардиография, СХМ – суточное мониторирование ЭКГ, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЭФИ – электрофизиологическое исследование, ФЖ – фибрилляция желудочков

Fig. 5. Risk stratification of life-threatening ventricular arrhythmias and SCD in MVP

Исследователи отмечают, что для пациентов с ПМК неизвестно прогностическое значение индуцируемых желудочковых аритмий, в связи с этим электрофизиологическое исследование не может рекомендоваться для регулярного применения и оценки риска [8, 23].

Последовательное выявление возможных факторов риска развития жизнеугрожающих аритмий и ВСС позволит обосновать мероприятия по медицинской профилактике серьезных осложнений ПМК.

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

MPT

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 MPT сердца, наличия высокого риска при первоначальном тестировании

Электрофизиологическое исследование
(абляция 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 экстрасистолами с $CI \geq 200$ мс
- или
- индуцированная устойчивая полиморфная ЖТ

Рис. 6. Низкий и высокий риск ВСС и жизнеугрожающих желудочковых аритмий по результатам исследований пациентов с ПМК (сокращения такие же, как на рис. 5)

Fig. 6. Low and high risk of SCD and life-threatening ventricular arrhythmias based on the results of MVP patient surveys

■ ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с ПМК проводят симптоматическими лекарственными средствами в соответствии со стандартными рекомендациями по аритмиям и предупреждению ВСС. Конкретных руководящих документов по лечению аритмий при ПМК не разработано.

Ограничения образа жизни при ПМК не рекомендованы, поскольку при значительных физических нагрузках, например, у профессиональных спортсменов с не-синдромным ПМК, неблагоприятные сердечно-сосудистые события развиваются редко (0,5% в год) [37]. ВСС при ПМК возникает часто не при физической нагрузке, а в состоянии покоя или во время сна [5]. Прогноз пациентов хуже в случае ПМК со значительной МР и желудочковой аритмией.

Медикаментозная терапия, включающая β -адреноблокаторы, полезна, несмотря на то что отсутствуют рандомизированные исследования по лечению пациентов с «аритмическим» ПМК.

ИКД назначают пациентам с ПМК, перенесшим остановку сердца, в качестве вторичной профилактики. Результаты проспективного исследования о частоте повторных остановок сердца у пациентов с «аритмическим» ПМК пока отсутствуют.

Радиочастотная абляция возможна у пациентов с ПМК и резистентной к медикаментозному лечению желудочковой аритмией. При проспективном исследовании (9 лет) пациентов с ПМК, перенесших радиочастотную абляцию по поводу желудочковой аритмии с мультифокальной эктопией, отмечено развитие гемодинамически значимой желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, что свидетельствовало о прогрессирующем характере желудочковых аритмий с мультифокальной эктопией при ПМК [38]. Согласно результатам метаанализа исходов желудочковых аритмий после радиочастотной абляции при ПМК, необходимость в повторной процедуре возникала в 12,5–40%. Предрасположенность к рецидивам желудочковых аритмий наблюдали в пожилом возрасте пациентов, в случае генетических особенностей (мутации в гене филамина C), глубоких аритмических очагов, мультифокального происхождения желудочковой аритмии, диффузного фиброза миокарда и наличия дизъюнкции митрального кольца [39].

Хирургическое лечение ПМК снижает вероятность развития желудочковых аритмий, вероятно, за счет коррекции МР, уменьшения аномальной тракции папиллярных мышц и ремоделирования левого желудочка. Тем не менее не всегда операции на митральном клапане устраняли желудочковые аритмии и эпизоды ВСС [40].

Brunec-Keller M. et al. анализировали частоту возникновения желудочковых аритмий и ВСС до и после оперативного лечения ПМК [41]. Участвовали 82 пациента (средний возраст при оперативном лечении 62 ± 14 лет; мужчины 61%) с первичным ПМК (болезнь Barlow) и желудочковой аритмией, перенесших оперативное лечение в виде пластики митрального клапана. Пролабирование обеих створок диагностировали у 54%, дизъюнкции митрального кольца у 37%, фракцию выброса левого желудочка $<50\%$ у 12% пациентов. Помимо пластики митрального кольца у 48% пациентов выполнили протезирование искусственных хорд митрального клапана. Средний период послеоперационного наблюдения составил 3,1 года (от 0,2 до 14,2 года), суточное мониторирование ЭКГ выполнили 67% пациентов. Частоту желудочковой аритмии $\geq 10\%$ наблюдали у 26% до и 32% пациентов после оперативного лечения ($p=0,44$). Желудочковая аритмия после оперативного лечения коррелировала с пролабированием обеих створок митрального клапана ($p=0,009$) и не зависела от дизъюнкции митрального кольца, фракции выброса левого желудочка, протезированных искусственных хорд, возраста пациента на момент операции и/или резидуальной умеренной МР. У 3 пациентов наблюдали серьезные осложнения: ВСС у 2, имплантация кардиовертера-дефибриллятора у 1 с устойчивой полиморфной желудочковой тахикардией. Авторы отметили сохраняющиеся желудочковые аритмии после пластики митрального клапана и протезирования искусственных хорд и пришли к выводу о необходимости наблюдения за пациентами с пролабированием обеих створок митрального клапана в течение всей жизни для предотвращения серьезных осложнений.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПМК является распространенным гетерогенным заболеванием, в большинстве случаев протекающим доброкачественно. Серьезные осложнения в виде желудочковой аритмии, ВСС встречаются нечасто, вместе с тем сложно прогнозировать и предупредить их развитие. За тридцатилетний период изучения ПМК развитие ВСС и желудочковой аритмии наблюдали часто у пациентов женского пола,

молодого возраста, при пролабировании обеих створок с миксоматозной дегенерацией митрального клапана, МР, инверсией зубца Т на ЭКГ. За последние годы методами ЭхоКГ и МРТ выявлены дополнительные признаки, определяемые преимущественно у пациентов с желудочковыми аритмиями и ВСС, включающие аномальную тракцию папиллярных мышц с развитием локального фиброза в этом участке миокарда, снижение сократимости там же и ремоделирование миокарда, дизъюнкцию фиброзного кольца митрального клапана со скручиванием и гипермобильностью. Разработанные схемы стратификации риска ВСС и желудочковой аритмии основываются на данных, полученных исследователями при изучении ПМК. До настоящего времени отсутствуют рандомизированные клинические исследования и, соответственно, рекомендации по предупреждению и лечению ВСС и желудочковых аритмий у пациентов с ПМК. Медикаментозное лечение проводится антиаритмическими препаратами (препарат выбора бета-адреноблокатор) в зависимости от вида аритмии. Радиочастотная абляция и оперативное лечение ПМК не приводят к полному устранению желудочковой аритмии. Необходимы исследования с проспективным наблюдением для персонализированного подхода и выбора метода лечения желудочковых аритмий и предупреждения ВСС.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dellington F.N., Vasan R.S. (2014) Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation*, vol. 129, no 21, pp. 2158–2170. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006702
2. Freed L.A., Levy D., Levine R.A. (1999) Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*, vol. 341, no 1, pp. 1–7. doi: 10.1056/NEJM199907013410101
3. Avierinos J.F., Gersh B.J., Melton L.J. (2002) Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*, vol. 106, no 11, pp. 1355–1361. doi: 10.1161/01.cir.0000028933.34260.09
4. Narayanan K., Uy-Evanado A., Teodorescu C. (2016) Mitral valve prolapse and sudden cardiac arrest in the community. *Heart Rhythm*, vol. 13, no 2, pp. 498–503. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.026
5. Basso C., Perazzolo Marra M., Rizzo S. (2015) Arrhythmic mitral valve prolapse and sudden cardiac death. *Circulation*, vol. 132, no 7, pp. 556–566. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016291
6. Chiti C., Parisi V., Tonet E. (2022) Mitral valve prolapse and mitral annulus disjunction: be aware of a potential arrhythmogenic substrate. *G Ital Cardiol (Rome)*, vol. 23, no 3, pp. 181–189. doi: 10.1714/3751.37337
7. Thamman R.A. (2021) New Malignant MVP Phenotype? *JACC Case Rep*, vol. 3, no 2, pp. 247–249. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.12.019
8. Basso C., Illiceto S., Thiene G. (2019) Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death. *Circulation*, vol. 140, no 11, pp. 952–964. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034075
9. Trisvetova E., Tyabut T., Nekhaychik T. (eds.) (2015) *Diagnosis and treatment of hereditary and multifactorial connective tissue disorders. National clinical guidelines*. Minsk, Professional Editions, 48 p. (in Russian)
10. LeTourneau T., Merot J., Rimbart A. (2018) Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. *Heart*, vol. 104, no 12, pp. 978–984. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312420
11. Zhou J., Kang X., An H. (2021) The function and pathogenic mechanism of filamin A. *Gene*, no 784, p. 145575. doi: 10.1016/j.gene.2021.145575
12. Essayagh B., Sabbad A., Antoine C. (2020) Presentation and Outcome of Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol*, vol. 76, no 6, pp. 637–649. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.029
13. Adams D.H., Rosenchek R., Falk V. (2010) Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J*, vol. 31, no 16, pp. 1958–1966. doi: 10.1093/eurheartj/ehq222
14. Muthukumar L., Rahman F., Jan M.F. (2017) The Pickelhaube Sign: Novel Echocardiographic Risk Marker for Malignant Mitral Valve Prolapse Syndrome. *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 10, no 9, pp. 1078–1080. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.09.016
15. Sriram C.S., Syed F.F., Ferguson M.E. (2013) Malignant Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome in Patients With Otherwise Idiopathic Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JACC*, vol. 62, no 3, pp. 222–230. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.060
16. Han H.C., Teh A.W., Hare D.L. (2020) The Clinical Demographics of Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *JACC*, vol. 76, no 22, pp. 2689–2690. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.591
17. Han H.C., Parsons S.A., Teh A.W. (2020) Characteristic histopathological findings and cardiac arrest rhythm in isolated mitral valve prolapse and sudden cardiac death. *JACC*, vol. 9, no 7: e015587. doi: 10.1161/JAHA.119.015587
18. Kelly B.P., Chaudry A.M., Syed F. (2022) Developing a Mechanistic Approach to Sudden Death Prevention in Mitral Valve Prolapse. *J Clin Med*, vol. 11, no 95, p. 1285. doi: 10.3390/jcm11051285
19. Essayagh B., Sabbad A., Antoine C. (2020) Presentation and Outcome of Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol*, vol. 76, no 6, pp. 637–649. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.029
20. Nalliah C.J., Mahajan R., Elliott A.D. (2019) Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, vol. 105, no 2, pp. 144–151. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312932

21. Bhutto Z.R., Barron J.T., Liebson P.R. (1992) Electrocardiographic abnormalities in mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*, vol. 70, no 2, pp. 265–266. doi: 10.1016/0002-9148(92)91287-e
22. Nishimura R.A., MacGoan M.D., Shub C. (1985) Echocardiographically documented mitral valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med*, vol. 313, no 21, pp. 1305–1309. doi: 10.1056/NEJM198511213132101
23. Hong T., Yang M., Zhong L. (2016) Ventricular premature contraction associated with mitral valve prolapse. *Int J Cardiol*, no 221, pp. 1144–1149. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.252
24. Chakrabarti A.K., Bogun F., Liang J.J. (2022) Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Mitral Annular Disjunction: Clinical Features, Pathophysiology, Risk Stratification, and Management. *J Cardiovasc Dev Dis*, vol. 9, no 2, p. 61. doi: 10.3390/jcdd9020061
25. Miller M.A., Adams D.H., Pandis D. (2020) Hybrid positron emission tomography/magnetic resonance imaging in arrhythmic mitral valve prolapse. *JAMA Cardiol*, vol. 5, no 9, pp. 1000–1005. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1555
26. Turker Y., Ozaydin M., Acar G. (2010) Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Int J Cardiovasc Imaging*, vol. 26, no 2, pp. 139–145. doi: 10.1007/s10554-009-9514-6
27. Sanfilippo A.J., Harrigan P., Popovic A.D. (1992) Papillary muscle traction in mitral valve prolapse: quantitation by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, vol. 19, no 3, pp. 564–571. doi: 10.1016/s0735-1097(10)80274-8
28. Marra M.P., Basso C., De Lazzari M. (2016) Morphofunctional abnormalities of mitral annulus and arrhythmic mitral valve prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging*, vol. 9, no 8: e005030. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005030
29. Hutchins G.M., Moore G.W., Skood D.K. (1986) The association of floppy mitral valve with disjunction of the mitral annulus fibrosus. *N Engl J Med*, vol. 314, no 9, pp. 535–540. doi: 10.1056/NEJM198602273140902
30. Carmo P., Andrade M.J., Aguiar C. (2010) Parasternal long axis view of a myxomatous mitral valve showing significant disjunction of the posterior annulus. *Cardiovasc Ultrasound*, no 8, p. 53. doi: 10.1186/1476-7120-8-53
31. Daza A.R., Chokshi A., Pardo P. (2021) Mitral valve prolapse morphofunctional features by cardiovascular magnetic resonance: more than just a valvular disease. *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 23, no 1, p. 107. doi: 10.1186/s12968-021-00800-w
32. Fukuda S., Song J.K., Mahara K. (2016) 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*, vol. 9, no 10: e005113. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.005113e005113
33. Kukavica D., Gudlielmo M., Baggiano A. (2021) Arrhythmic Mitral Valve Prolapse: Introducing an Era of Multimodality Imaging-Based Diagnosis and Risk Stratification. *Diagnostics (Basel)*, vol. 11, no 3, p. 467. doi: 10.3390/diagnostics11030467
34. Blomme B., Deroanne C., Hulin A. (2019) Mechanical strain induces a pro-fibrotic phenotype in human mitral valvular interstitial cells through RhoC/ROCK/MRTF-A and Erk1/2 signaling pathways. *J Mol Cell Cardiol*, no 135, pp. 149–159. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.08.008
35. Scheirlyncx E., Dejgaard L.A., Skj Isvik E. (2019) Increased levels of sST2 in patients with mitral annulus disjunction and ventricular arrhythmias. *Open Heart*, vol. 6, no 1: e001016. doi: 10.1136/openhrt-2019-001016
36. Weinberg E.O., Scimpo M., De Keulenaer G.W. (2002) Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*, vol. 106, no 23, pp. 2961–2966. doi: 10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9
37. Caselli S., Mango F., Clark J. (2018) Prevalence and clinical outcome of athletes with mitral valve prolapse. *Circulation*, vol. 137, no 19, pp. 2080–2082. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033395
38. Marano P.J., Lim L.J., Sanchez J.M. (2021) Long-term outcomes of ablation for ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse. *J Interv Card Electrophysiol*, vol. 61, no 1, pp. 145–154. doi: 10.1007/s10840-020-00775-1
39. Wibawa K., Ivan I., Jessika G., Ridjab D. (2021) The Outcome of Ventricular Arrhythmias Associated With Mitral Valve Prolapse After Catheter Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, vol. 13, no 12: e20310. doi: 10.7759/cureus.20310
40. Vaidya V.R., DeSimone C.V., Damle N. (2016) Reduction in malignant ventricular arrhythmia and appropriate shocks following surgical correction of bileaflet mitral valve prolapse. *J Interv Card Electrophysiol*, vol. 46, no 2, pp. 137–143. doi: 10.1007/s10840-015-0090-5
41. Brunec-Keller M., Scharf C., Radulovic J. (2022) Barlow disease: effect of mitral valve repair on ventricular arrhythmias in 82 patients in a retrospective long-term study. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, vol. 63, no 4, pp. 514–520. doi: 10.23736/j50021-9509.22.12239-1