

**ГЕНЕТИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ МНОГООБРАЗИЕ  
ПЕРВИЧНОГО ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА,  
ПРИЧИНЫ АРИТМИЙ СЕРДЦА**

ТРИСВЕТОВА Е.Л.

Белорусский государственный медицинский университет

**Резюме**

Пролапс митрального клапана (ПМК) относится к распространенным заболеваниям, и встречается как самостоятельный синдром и при многих наследственных нарушениях соединительной ткани. Первичный или несиндромный ПМК наследуется по аутосомно-доминантному или X-сцепленному типу и отличается генетической гетерогенностью. Клинические признаки ПМК зависят от морфологических характеристик и нередко распознаются в поздние сроки при манифестации осложнений. Раннее распознавание заболевания, его особенностей окажут решающее значение для профилактики осложнений и улучшения качества жизни пациента.

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, диагностика, генетика, клинические признаки, аритмии

**GENETIC AND CLINICAL DIVERSITY PRIMARY MITRAL VALVE PROLAPSE,  
CAUSES OF HEART ARRHYTHMIAS**

E. L. Trisvetova,  
"BSMU"

**Summary**

Mitral valve prolapse (MVP) is a common disease, and occurs as an independent syndrome and in many hereditary connective tissue disorders. Primary or non-syndromic MVP is inherited in an autosomal dominant or X-linked pattern and is genetically heterogeneous. Clinical signs of MVP depend on morphological characteristics and are often recognized late in the course of manifestation of complications. Early recognition of the disease, its features will be crucial for the prevention of complications and improving the patient's quality of life.

**Keywords:** mitral valve prolapse, diagnosis, genetics, clinical signs, arrhythmias

**Введение**

О пролабировании створок митрального клапана известно более 100 лет, вместе с тем до настоящего времени не решен вопрос о месте ПМК среди нозологических форм заболеваний. В клинической практике в случае выявления ультразвуковых признаков пролабирования створок митрального клапана возникают диаметрально противоположные мнения: от полного пренебрежения результатом инструментального исследования до гиперболизированного отношения к «находке». ПМК является распространенным заболеванием, которое встречается у 2–3% населения [1]. Различают синдромный ПМК, выявляемый при синдромах наследственных нарушений соединительной ткани (синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез и т.п.) и несиндромный первичный ПМК, который встречается часто.

Первичный ПМК в большинстве случаев протекает доброкачественно, развивающиеся ассоциированные сердечно-сосудистые осложнения обусловлены морфологическими особенностями и факторами риска. Аритмии сердца, среди которых жизнеугрожающие, являются серьезным осложнением, в редких случаях заканчивающиеся внезапной сердечной смертью. Своевременная оценка риска развития и патологических механизмов ассоциированных осложнений позволит обосновать необходимое медикаментозное и немедикаментозное лечение.

**Клинические симптомы, инструментальная диагностика**

Для первичного ПМК характерными являются многие симптомы, включающие признаки системного вовлечения соединительной ткани и результаты непосредственного физикального и инструментального исследования сердца, вегетативные расстройства.

Кардиалгии, сердцебиение или перебои в работе сердца, одышку при эмоциональной нагрузке, головокружение и/или головную боль, низкое артериальное давление выявляют часто при опросе пациентов. При физикальном исследовании сердца выслушивают интермиттирующий систолический щелчок, средне- или позднесистолический шум в области проекции митрального клапана. Шум, как правило, музыкальный, громкий, сопровождается прекардиальным систолическим дрожанием. В 20% случаев у пациентов с подтвержденным ПМК по результатам эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования отсутствуют типичные аускультативные признаки [1].

ПМК при трансторакальной ЭхоКГ диагностируют в случае смещения одной или обеих створок либо одного гребешка створки митрального клапана на 2,0 мм и более за пределы плоскости митрального кольца в левое предсердие при исследовании в парастернальной позиции по длинной оси сердца. Классический ПМК определяют при толщине створки не менее 5,0 мм, неклассический – при толщине створки менее 5,0 мм. Утолщение и разрыхление створки митрального клапана, ее избыточность, как правило, обусловлены миксоматозом, распространяющимся на фиброзное кольцо и створочные хорды. Один из фенотипов ПМК – миксоматозный митральный клапан или болезнь Barlow's, включает диффузное утолщение створок митрального клапана, пролабирование нескольких гребешков, всей створки или обеих створок клапана, расширение фиброзного кольца и удлинение створочных хорд за счет миксоматоза. В случае второго фенотипа – фиброэластического дефицита, наблюдают очаговые изменения створки, уменьшение толщины створки, пролабирование одного гребешка, часто среднего, задней створки клапана, удлинение и/или разрыв створочной хорды, обуславливающий острую митральную недостаточность [2,3]. В случае отрыва створочной хорды или папиллярной мышцы выявляют молотящую (flail) створку митрального клапана [2]. Степень пролабирования определяют количественно: провисание створки (или гребешка) до 5,9 мм – 1 степень, 6–8,9 мм – 2 степень, более 9 мм – 3 степень [1].

Митральная регургитация незначительной, умеренной или выраженной степени относится к частым осложнениям ПМК [4]. Согласно классификации A.F. Carpentier, митральная регургитация возникает в результате растяжения фиброзного атриовентрикулярного кольца, провисания створки (ок) в полость левого предсердия и при асимметрии зоны коаптации створок [5]. Для митральной регургитации при ПМК характерными являются удлинение створочных хорд и/или папиллярных мышц и/или их разрывы, случаи гипоплазии папиллярных мышц, а также укорочение створочных хорд. При ПМК обнаруживают дизъюнкцию митрального кольца (патологическое смещение  $\geq 2$  до 10 мм прикрепления основания задней створки к задней стенке левого желудочка) с появлением аномальной конфигурации высокоскоростного систолического пика (признак Pickelhaube) при доплеровском исследовании [6]. Признак Pickelhaube, появляющийся в результате аномальной тракции заднемедиальной папиллярной мышцы, и дизъюнкцию митрального кольца рассматривают как маркер жизнеугрожающих аритмий (желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков) и внезапной сердечной смерти при миксоматозном ПМК. При ЭхоКГ отмечают локальное снижение сократимости миокарда в базальном отделе (в регионе прикрепления заднемедиальной папиллярной мышцы).

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, в условиях нагрузочной пробы и суточное мониторирование ЭКГ относятся к обязательным методам исследования при ПМК. В частности, выявляют синусовую тахикардию, брадиаритмию, наджелудочковые или желудочковые экстрасистолы, эпизоды пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, феномен предвозбуждения желудочков, нарушения проводимости (миграция водителя ритма по предсердиям, блокада атриовентрикулярная или правой ножки пучка Гиса), удлинение интервала QT, нарушения

реполяризации (синдром ранней реполяризации, отрицательный зубец Т во II и III стандартных отведениях, в грудных отведениях (часто в V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub>) [3].

Для точного описания объемов и функций применяют метод магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющий количественно оценивать митральную регургитацию, определять зоны локального или диффузного фиброза. Зоны локального фиброза появляются в стенке желудочка, на которой расположена заднемедиальная папиллярная мышца, подвергающаяся аномальной тракции миксоматозными пролабирующими створками [7].

Признаки системного вовлечения соединительной ткани, предложенные для синдрома Марфана (2010 г.) используют при первичном ПМК, определяя фенотип с балльной оценкой (не более 5 баллов) выявленных изменений. К наиболее частым системным нарушениям у людей с ПМК относят «мягкую» экскавацию грудины, сколиоз или кифоз грудного отдела позвоночника, плоскостопие, кожные стрии (часто на коже нижней трети спины), миопию более 3 диоптрий, укорочение верхнего сегмента тела к нижнему, увеличение отношения размах рук/рост [8].

### Генетика ПМК

Несиндромный ПМК встречается как семейный и несемейный. Семейный ПМК обнаруживают в 60% случаев с возрастной и половой фенотипической экспрессией. Описаны три генных локуса на 16, 11 и 13 хромосомах (MMVP1, MMVP2 и MMVP3) с аутосомно-доминантным типом наследования, сниженной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью [9-11]. MMVP1 идентифицирован на хромосоме 16p11.2-p12.1, ген не установлен. MMVP2 описан с локусом на хромосоме 11p15.4, в дальнейшем обнаружен вариант миссенс - мутации (p.R2513H) в гене *DCHS1*. Ген *DCHS1* экспрессируется в фибробластах и регулирует миграцию клеток, участвующих в формировании митрального клапана [12]. MMVP3 идентифицирован на хромосоме 13q31.3-q32, ген и белок не установлены [11].

X-сцепленную рецессивную форму ПМК описали на хромосоме Xq28 как миксоматозную дистрофию или дисплазию клапанов сердца, в дальнейшем выявлены четыре миссенс -мутации гена *FLNA* - G288R, P637Q, V711D и H743P, ответственных за миксоматозную дистрофию створок [12,13]. Результаты эхокардиографического исследования пациентов с мутацией в гене *FLNA* свидетельствовали об уникальном фенотипе ПМК, характеризующимся неоднородностью ремоделирования створки (утолщение свободного края по сравнению с толщиной створки у фиброзного кольца), ограничением движения створок в диастолу (из-за коротких створочных хорд и смещения папиллярных мышц ближе к фиброзному кольцу), поражением нескольких клапанов (часто клапана аорты) [13].

Выявлена аутосомно-рецессивная форма ПМК, сцепленная с геном *PLD1*, который кодирует фосфолипазу D1, катализирующую гидролиз фосфатидилхолина. Доказано взаимодействие *PLD1* с актиновыми микроволокнами, которые регулируют пролиферацию клеток, на этапе раннего вальвулогенеза [14]. При мутации в гене *PLD*, помимо ПМК, исследователи описали неонатальную кардиомиопатию, врожденные дефекты правого атриовентрикулярного клапана сердца.

К другим причинам появления ПМК относят мутации в гене *DZIP1*, связанном с цилиогенезом [15]. Измененная реснично-зависимая регуляция внеклеточного матрикса может быть потенциальным механизмом, лежащим в основе ПМК.

### Причины аритмий сердца

У большинства людей с первичным ПМК заболевание протекает доброкачественно. Вместе с тем анатомические и функциональные изменения митрального клапанного комплекса создают предпосылки для развития осложнений (митральная регургитация, аритмии сердца, внезапная сердечная смерть, сердечная недостаточность, инфекционный эндокардит).

Механизмы аритмогенеза при первичном ПМК недостаточно изучены, вместе с тем патологическая функция митрального клапана, пролабирование створки, вызывающей аномальную тракцию папиллярной мышцы и напряжение задней и/или нижней стенки левого желудочка являются причиной электрической нестабильности миокарда. Длительный механический стресс стенки сердца приводит к локализованной ишемии миокарда, воспалению и развитию заместительного фиброза – еще одного проаритмического субстрата. К триггерам, факторам, инициирующим появление желудочковых аритмий сердца, относятся аномальная тракция папиллярной мышцы в рефрактерный период желудочка и эктопия клеток Пуркинье [16,17].

На появление аритмии сердца у людей с первичным ПМК оказывает влияние степень пролабирования створок, наличие миксоматоза. Степень митральной регургитации также увеличивает риск развития аритмии сердца, вероятно, обусловленный увеличением полости левого предсердия и желудочка, снижением фракции выброса [18,19]. У пациентов с дизъюнкцией митрального кольца и его «скручиванием», выявляемых при ЭхоКГ и МРТ сердца, повышается риск развития желудочковых аритмий [20].

### **Заключение**

За последние годы изменилось представление о первичном ПМК, генетике заболевания, некоторых механизмах развития осложнений. Углубление знаний о механизмах расстройств, обусловленных пролабированием митральных створок и нарушениях функции и структуры компонентов митрального комплекса, помогут скорректировать лечение и улучшить прогноз и качество жизни пациента.

### **Литература**

1. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 1999;341(1):1–7. doi: 10.1056/NEJM199907013410101
2. Addetia K, Mor-Avi V, Weinert L, et al. A new definition for an old entity: improved definition of mitral valve prolapse using three-dimensional echocardiography and color-coded parametric models. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27(1):8–16. Doi:10.1016/j.echo.2013.08.025.
3. Van Wijngaarden AL, Kruitchof BPT, Vinella T, et al. Characterization of Degenerative Mitral Valve Disease: Differences between Fibroelastic Deficiency and Barlow's Disease. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(2):23. Doi:10.3390/jcdd8020023
4. Yang L-T, Ahn SW, li Z, et al. Mitral Valve Prolapse Patients with Less than Moderate Mitral Regurgitation Exhibit Early Cardiac Chamber Remodeling. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(7):815-825. Doi:10.1016/j.echo.2020.01.016.
5. Carpentier AF, Lessana A, Relland JY, et al. The "physio-ring": an advanced concept in mitral valve annuloplasty. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(5):1177-1185; discussion 1185-1186. Doi:10.1016/0003-4975(95)00753-8.].
6. Muthucumar L, Rahman F, Jan MF, et al. The Pickelhaube Sign: Novel Echocardiographic Risk Marker for Malignant Mitral Valve Prolapse Syndrome. *JACC: Cardiovasc Imaging.* 2017;10(9):1078-1080. Doi:10.1016/j.jcmg.2016.09.016
7. Van De Heyning CM, Holtackers RJ, Nazir MS, et al. Dark-blood late gadolinium enhancement CMR improves detection of papillary muscle fibrosis in patients with mitral valve prolapse. *Eur J Radiol.* 2022;147:110118. Doi:10.1016/j.ejrad.2021.110118.
8. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(7):476-485. doi:10.1136/Jmg.2009.072785.
9. Disse S, Abergel E, Berrebi A, et al. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am J Hum Genet.* 1999;65(5):1242–1251. Doi:10.1086/302624

10. Freed LA, Acierno JS, Dai D, et al. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4. *Am J Hum Genet.* 2003;72(6):1551–1559. Doi:10.1086/375452.
11. Nesta F, Leyne M, Yosefy C, et al. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies. *Circulation.* 2005;112(13):2022 – 2030. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.516930.
12. Delling GN, Vasan RS. Epidemiology and Pathophysiology of Mitral Valve Prolapse: New Insights into Disease Progression, Genetics, and Molecular Basis. *Circulation.* 2014;129(21):2158-2170. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113006702
13. Duval D, Labbe P, Bureau L et al. MVP-Associated Filamin A Mutations Affect FlnA-PTPN12 (PTP-PEST) Interactions. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2015;2(3):233-247. Doi:10.3390/jcdd2030233
14. Lahrouchi N, Postma AV, Salazar CM, et al. Biallelic loss-of-function variants in *PLDI* cause congenital right-sided cardiac valve defects and neonatal cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2021;131(5):t142148. Doi:10.1172/JCI142148.
15. Toomer KA, Yu M, Fulmer D, et al. Primary cilia defects causing mitral valve prolapse. *Sci Transl Med.* 2019;11:493:eaax0290. doi:10.1126/scitranslmed.aax0290
16. Carmo P, Andrade MJ, Aguiar C, et al. Parasternal long axis view of a myxomatous mitral valve showing significant disjunction of the posterior annulus. *Cardiovasc Ultrasound.* 2010; 8:53. Doi:10.1186/1476-7120-8-53.
17. Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, et al. Myocardial fibrosis in patients with primary mitral regurgitation with and without prolapse. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:823–834. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.048
18. Essayagh B, Sabbag A, Antoine C, et al. Presentation and Outcome of Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(6):637-649. Doi:10.1016/j.jacc.2020.06.029.
19. Dal-Bianco JP, Aikawa E, Bischoff J, et al. Active adaptation of the tethered mitral valve: insights into a compensatory mechanism for functional mitral regurgitation. *Circulation.* 2009;120:334–342. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.846782.
20. Garbi M, Garveg C. Arrhythmia in Mitral Valve Prolapse: All Road Lead to Rome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(6):650-652. Doi:10.1016/j.jacc.2020.06.048