

# МЕДИЧНІ НАУКИ

УДК 616.126.42

## ВЕГЕТАТИВНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ ПРОЛАПСІ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Ждан В.М., Катеренчук О.І.

Українська медична стоматологічна академія

В статті розглянуто еволюцію уявлень щодо ролі різних типів вегетативного дисбалансу у виникненні життєвозагрожуючих аритмій та раптової смерті у пацієнтів з пролапсом мітрального клапана. Мінливий вектор наукових уявлень щодо домінуючого типу вегетативного дисбалансу призвів до значно глибшого розуміння особливостей функціонування вегетативної нервової системи та її впливу на міокард. Встановлено, що і підвищення тонусу симпатичного відділу нервової системи, і парасимпатикотонія здатні слугувати тригерами аритмій, здійснюючи свій вплив через кардинально відмінні патофізіологічні механізми. Визначення характеру вегетативної дисфункції у пацієнтів з пролапсом мітрального клапана є обґрунтованим діагностичним заходом направленим на вибір оптимальної лікувальної тактики.

**Ключові слова:** пролапс мітрального клапана, вегетативна дисфункція, гіперсимпатикотонія, парасимпатикотонія, аритмія, раптова серцева смерть.

**Постановка проблеми.** Пролапс мітрального клапана (ПМК) – найпоширеніша поліетіологічна аномалія клапанного апарату серця, в основі якої провисання однієї або ж обох ступок мітрального клапана в порожнину лівого передсердя під час систоли лівого шлуночка. В європейських країнах та США розповсюдженість ПМК в загальній популяції оцінюється в межах 2-3% осіб та виявляється дещо частіше серед молодих жінок європеїдної раси.

**Аналіз попередніх досліджень і публікацій.** До літературного огляду було включено 31 наукову статтю з бази даних PubMed, відібрані за пошуковими словами «пролапс мітрального клапана», «вегетативна дисфункція», «симпатикотонія» за період з 1970 по 2018 роки.

ПМК зазвичай розглядається як відносно «сприятливий» тип клапанного ураження, він здатен призводити до раптової серцевої смерті (РСС), прогресування мітральної регургітації з розвитком синдрому серцевої недостатності, відриву хорд, виникнення інфекційного ендокардиту та системних емболій [4, 6]. Так, С. Basso et al., аналізуючи результати 650 аутопсій померлих осіб віком 19-40 років від РСС, виявили в 6,61% випадків ізольований ПМК, при цьому в 88% випадків відмічалась фокальна атрофія міокарда з жировим його заміщенням (переважно в зоні вихідного тракту правого шлуночка). У 83% випадків ретроспективно виявлено інвертовані зубці Т в нижніх відведеннях електрокардіограми (ЕКГ) та шлуночкові порушення ритму з морфологією блокади правої ніжки пучка Гіса [2]. Цікаво, що ще в 1980 році J. F. Lecrelq et al. відзначили відсутність залежності між тяжкістю ПМК та вираженістю шлуночкових порушень ритму, припускаючи, що тригером можуть виступати фізичні навантаження та психоемоційні стимули [16]. Цю ідею підтримали J. M. Gardin et al., довівши зв'язок між гіпервентиляцією та змінами положення сегменту ST у жінок з ПМК [22].

На роль психовегетативних порушень як несприятливого прогностичного фактору при ПМК вказує і робота С. Ф. Wooley та Н. Boudoulas,

унікальність якої в тому, що здійснювалось порівняння мітральної регургітації та звукових феноменів між ветеранами II-ої світової війни та пацієнтів-сучасників науковців [31].

**Невирішені проблеми.** Висока поширеність поєднання психовегетативних порушень при ПМК вже тривалий час не викликає жодних сумнівів в науковому середовищі, однак, досі залишається невизначеним який з типів дисфункції автономної нервової системи (гіперсимпатикотонія чи парасимпатикотонія, дисфункція центральних чи периферичних вегетативних структур) супроводжується гіршим прогнозом.

**Завдання дослідження:** на підставі проведеного аналізу літературних джерел, присвячених науковим роботам з вивчення вегетативної дисфункції при ПМК, виявити найімовірніший тип вегетативного дисбалансу, що призводить до розвитку аритмічних подій та несприятливого прогнозу.

**Основний матеріал дослідження.** З 1979 року активно розвивається теорія гіперсимпатикотонії як типу вегетативного дисбалансу здатного призвести до шлуночкових аритмій та РСС. Так, F. A. Gaffney et al. вказав, що ПМК у жінок супроводжується підвищенням симпатичного тонусу і зниженням парасимпатичного [10], а A. A. Schmaltz довів прогресуючу з віком тяжкість гіперсимпатикотонії у дітей з ПМК [23].

В 1988 році Н. Boudoulas та С. F. Wooley вказали, що при ПМК виникає дисфункція катехоламінової реактивності та розвивається адренергічна гіперреактивність [5], а 4 роки потому R. Gil et al. довели несприятливий вплив адренергічних структур на реполяризацію міокарда при наявності ПМК [18].

Однак, з другої половини 80-тих років теорія гіперсимпатикотонії у пацієнтів з ПМК виглядає вже менш переконливо. Так, J. W. Lenders не виявив відмінностей за характером симпатичної активності між особами з симптомним ПМК, безсимптомним ПМК та здоровими [17]. К. Н. Henneke et al. в 1992 році вказали на відсутність достовірних порушень механізмів пресинаптичної пе-

редачі імпульсу в адренергічних структурах при даній клапанній аномалії [12], а M. Sniezek-Mosiejewska виявила лише у пацієнтів з ПМК та 5 градациєю тяжкості шлуночкових порушень ритму збільшення екскреції катехоламінів з сечею [26]. В дослідженні очолюваному G. Tasoу, виявлено зниження вираженості симпатикотонії за показниками варіабельності серцевого ритму при лікуванні метопрололом пацієнтів з ПМК, однак сприятливий вплив на прогноз такої терапевтичної тактики залишався сумнівним [28].

Скепсису щодо ролі гіперсимпатикотонії при ПМК додала робота A. Frisinghelli, в якій чітко доведено наявність парасимпатикотонії при ПМК та висловлено припущення про можливий зв'язок ПМК із надмірною стимуляцією аферентних закінчень блукаючого нерву в тканині передсердь [30]. В цьому ж році S. Strano et al. висловили припущення, що підвищення тонуусу блукаючого нерва при ПМК є компенсаторною реакцією у відповідь на виникнення і прогресування мітральної регургітації [27]. Між тим, дане положення доречно піддати сумніву, оскільки E. P. Silva виявив дисфункцію вагуса у 75% пацієнтів з ПМК, без статистичного зв'язку з наявністю чи відсутністю клінічно значимої мітральної регургітації [24].

Протягом 2 половини 90-тих років було здійснено низку спроб переоцінити значимість парасимпатикотонії у пацієнтів з ПМК. Зокрема, V. I. Shmyrev et al. в 1996 році вказали, що хоча ПМК є станом з гіперсимпатикотонією, виникнення вегетативних кризів насправді асоціюється зі зниженням симпатичного тонуусу [25]. Стосовно взаємозв'язку парасимпатикотонії з ризиком виникнення аритмічних подій варто розглянути наступні роботи. В 1997 році K. Tamaki виявив, що шлуночкові порушення ритму більш поширені серед пацієнтів з більшими значеннями HF (високочастотного спектру варіабельності серцевого ритму), особливо в нічний час, тобто на фоні гіперпарасимпатикотонії [29].

Низкою вчених протягом останніх десятиліть здійснено спроби оцінити прогностичну роль використання ортостатичних тестів для оцінки постуральної реактивності при ПМК, що однак дало суперечливі результати [20; 21].

Варто відмітити, що саме 90-ті роки ХХ століття започаткували період активного вивчення патоморфологічних порушень при ПМК, які здатні провокувати виникнення аритмічних подій. Так, в 1995 році T. Oki et al. виявили в субен-

докардіальному шарі в зоні міксоматозної дегенерації знижене представлення антигенів S-100, GFAP, NFP, які є маркерами шванівських клітин та нейроглії [19]. Hu X. et al. встановили, що ПМК характеризується підвищеною експресією  $\alpha$ -,  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів. Норадреналін, зв'язуючись з ними, запускає специфічний фенотип ремоделювання екстрацелюлярного матрикса серця, знижуючи вміст мРНК залученої до синтезу колагену I та III типів, а також підвищуючи синтез металопротеїназ типів 2 та 9 [13; 14]. Крім того, існує припущення про дефіцит магнію як клінічну особливість та несприятливий прогностичний маркер при ПМК [3].

Також, здійснювалась низка спроб виявити специфічні ЕКГ-маркери характерні для пацієнтів з ПМК, в тому числі пов'язані із вегетативною дисфункцією. За даними S. Digeos-Hasnier et al. при ПМК має місце порушення реполяризації міокарда внаслідок вегетативної дисфункції, маркерами якої є подовжена тривалість інтервалу QT та зниження величини циркадного індексу QT/RR [8]. В двох роботах доведено, що зниження турбулентності серцевого ритму при ПМК є негативним прогностичним фактором [7; 11]. Варті уваги результати дослідження K. Babaoglu et al., опубліковані 2009 року, в яких доведено роль зниженої дисперсії хвилі Р у пацієнтів з ПМК [1].

**Висновки.** Підсумовуючи вищевказані дані, мусимо визнати, що за майже півстолітній період вивчення ПМК в наукових дослідженнях відмічались абсолютно різні погляди на роль підвищення активності того чи іншого відділу вегетативної нервової системи на перебіг ПМК. Так, дослідження E. Montani 1986 року заклало підозру в наявність дисфункції обох ланок ВНС та розлади усіх видів вегетативної реактивності у пацієнтів з ПМК [9], але в 2016 році I. E. Imamoglu та A. G. Eroglu, залучивши до дослідження 42 дитини з первинним ПМК, не виявили жодних відмінностей між дітьми з ПМК та здоровими за показниками варіабельності серцевого ритму в спокої та при виконанні тестів на вивчення вегетативної реактивності [15].

Найімовірніше, вегетативна дисфункція незалежно від типу (симпатикотонія чи парасимпатикотонія) не є безпосередньою причиною аритмогенезу, але є одним з тригер-факторів, що видозмінюючи процеси реполяризації міокарда, здатна провокувати виникнення життєвоzagрозливих аритмічних подій.

## Список літератури:

1. Babaoglu K. P-wave dispersion and heart rate variability in children with mitral valve prolapse / K. Babaoglu, G. Altun, K. Binnetoglu // *Pediatr. Cardiol.* – 2011. – № 32 (4). – P. 449-454.
2. Basso C. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death / C. Basso, M. Marra Perazzolo, S. Rizzo [et al.] // *Circulation.* – 2015. – № 132 (7). – P. 56-66.
3. Bobkowski W. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapse / W. Bobkowski, A. Nowak, J. Durlach // *Magnes Res.* – 2005. – № 18 (1). – P. 35-52.
4. Boudoulas K. D. Floppy mitral valve (FMV)/mitral valve prolapse (MVP) and the FMV/MVP syndrome: pathophysiologic mechanisms and pathogenesis of symptoms / K. D. Boudoulas, H. Boudoulas // *Cardiology.* – 2013. – № 126 (2). – P. 69-80.
5. Boudoulas H. Mitral valve prolapse syndrome. Evidence of hyperadrenergic state / H. Boudoulas, C. F. Wooley // *Postgrad. Med.* – 1988. – Spec. No. – P. 152-162.
6. Boudoulas H. Mitral valve prolapse syndrome: neur-endocrinological aspects / H. Boudoulas, C. F. Wooley // *Herz.* – 1988. – № 13 (4). – P. 249-258.

7. Chen H. Y. Relationship of heart rate turbulence, heart rate variability and the number of ventricular premature beats in patients with mitral valve prolapse and non-significant regurgitation / H. Y. Chen // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – № 135 (2). – P. 269-271.
8. Digeos-Hasnien S. Abnormalities of ventricular repolarization in mitral valve prolapse / S. Digeos-Hasnien, X. Copie, O. Paziard [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2005. – № 10 (3). – P. 297-304.
9. Functional evaluation of the autonomic regulation in mitral valve prolapse / E. Montani, C. Candotti, M. O. Triulzi [et al.] // *G. Ital. Cardiol.* – 1986. – № 16 (11). – P. 934-940.
10. Gaffney F. A. Autonomic dysfunction in women with mitral valve prolapse syndrome / F. A. Gaffney, E. S. Karlsson, W. Campbell [et al.] // *Circulation.* – 1979. – № 59 (5). – P. 894-901.
11. Gunduz H. Heart rate turbulence and heart rate variability in patients with mitral valve prolapse / H. Gunduz, H. Arinc, M. Kayardi [et al.] // *Europace.* – 2006. – № 8 (7). – P. 515-520.
12. Henneke K. H. Assessment of cardiac adrenergic supply in mitral valve prolapse using m-[123I]iodobenzylguanidine scintigraphy / K. H. Henneke, G. Pongratz, H. Feistel [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 1992. – № 37 (3). – P. 389-394.
13. Hu X. A novel role of sympathetic activity in regulating mitral valve prolapse / X. Hu, H. Z. Wang, J. Liu [et al.] // *Circ. J.* – 2014. – 78 (6). – P. 1486-1493.
14. Hu X. Autonomic dysregulation as a novel underlying cause of mitral valve prolapse: a hypothesis / X. Hu, Q. Zhao // *Med. Sci. Monit.* – 2011. – № 17 (9). – P. 27-31
15. İmamoğlu E. Y. QT dispersion and ventricular arrhythmias in children with primary mitral valve prolapse / E. Y. İmamoğlu, A. G. Eroğlu // *Turk. Pediatri Ars.* – 2016. – № 51 (3). – P. 135-141.
16. Leclercq J. F. Ventricular arrhythmias and mitral valve prolapse. A study of 35 cases / J. F. Leclercq, M. C. Malergue, D. Milosevic [et al.] // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 1980. – № 73 (3). – P. 276-87.
17. Lenders J. W. Normal sympathetic neural activity in patients with mitral valve prolapse / J. W. Lenders, J. H. Fast, J. Blankers [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 1986. – № 9 (5). – P. 177-182.
18. Mitral valve prolapse. Atrial stimulation, ajmaline test and «pharmacological denervation» in the evaluation of ventricular repolarization / [R. Gil, J. Kaźmierczak, Z. Kornacewicz-Jach, E. Zinka] // *Kardiologia Pol.* – 1992. – № 37 (8). – P. 82-87.
19. Oki T. Histopathologic studies of innervation of normal and prolapsed human mitral valves / T. Oki, N. Fukuda, T. Kawano [et al.] // *J. Heart Valve Dis.* – 1995. – № 4 (5). – P. 496-502.
20. Postural exercise abnormalities in symptomatic patients with mitral valve prolapse / T. M. Bashore, C. L. Grines, D. Utlak [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1988. – № 11 (3). – P. 499-507.
21. Posture and Gender Differentially Affect Heart Rate Variability of Symptomatic Mitral Valve Prolapse and Normal Adults / C. J. Chang, Y. C. Chen, C. H. Lee [et al.] // *Acta Cardiol. Sin.* – 2016. – № 32 (4). – P. 467-476.
22. Pseudoischemic «false positive» S-T segment changes induced by hyperventilation in patients with mitral valve prolapse / [J. M. Gardin, J. M. Isner, J. A. Ronan Jr., S. M. Fox] // *Am. J. Cardiol.* – 1980. – № 45 (5). – P. 952-958.
23. Schmaltz A. A. Computerized cardiac rhythm and heart analysis in children with mitral valve prolapse / A. A. Schmaltz, K. M. Irion, R. Graneis [et al.] // *Herz.* – 1982. – № 7 (1). – P. 50-56.
24. Silva E. P. Assessment of cardiovascular reflexes in patients with mitral valve prolapse syndrome / E. P. Silva, J. L. Ducla-Soares, M. G. Santos [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* – 1996. – № 15 (7-8). – P. 585-589.
25. Shmyrev V. I. Autonomic regulation of cardiac activity and the status of central hemodynamics in patients with idiopathic mitral valve prolapse / V. I. Shmyrev, O. B. Stepura, N. L. Rolik [et al.] // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova.* – 1996. – № 96 (3). – P. 25-28.
26. Sniezek-Maciejewska M. Ventricular arrhythmias and the autonomic tone in patients with mitral valve prolapse / M. Sniezek-Maciejewska, J. P. Dubiel, W. Piwowarska [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 1992. – № 15 (10). – P. 720-724.
27. Strano S. Modification of the sympatho-vagal interaction in mitral valve prolapse syndrome. Evaluation of heart rate variability by spectrum analysis / S. Strano, S. De Castro, A. Ferrucci [et al.] // *Cardiologia.* – 1992. – № 37 (11). – P. 755-760.
28. Taçoy G. Effect of metoprolol on heart rate variability in symptomatic patients with mitral valve prolapse / G. Taçoy, A. S. Balcioglu, U. Arslan [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – № 99 (11). – P. 1568-1570.
29. Tamaki K. Mitral valve prolapse and autonomic activity in normal women / K. Tamaki, A. Noda, R. Ito [et al.] // *Rinsho Byori.* – 1997. – № 45 (6). – P. 590-594.
30. The role of mitral regurgitation in the neurovegetative regulation of mitral valve prolapse / [A. Frisinghelli, M. Turiel, A. Milletich [et al.] // *Cardiologia.* – 1992. – № 37 (11). – P. 781-783.
31. Wooley C. F. From irritable heart to mitral valve prolapse: World War II – the U.S. experience and the prevalence of apical systolic murmurs and mitral regurgitation in drafted men compared with present day mitral valve prolapse studies / C. F. Wooley, H. Boudoulas // *Am. J. Cardiol.* – 1988. – № 61 (11). – P. 895-899.

**Ждан В.Н., Катеренчук А.И.**

Украинская медицинская стоматологическая академия

## **ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА**

### **Аннотация**

В статье рассмотрена эволюция представлений о роли различных типов вегетативного дисбаланса в возникновении жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти у пациентов с пролапсом митрального клапана. Изменчивый вектор научных представлений о доминирующем типе вегетативного дисбаланса привел к значительно более глубокому пониманию особенностей функционирования вегетативной нервной системы и ее влияния на миокард. Установлено, что и повышение тонуса симпатического отдела нервной системы, и парасимпатикотония способны служить триггерами аритмий, осуществляя свое влияние через кардинально отличные патофизиологические механизмы. Определение характера вегетативной дисфункции у пациентов с пролапсом митрального клапана является обоснованным диагностическим мероприятием направленным на выбор оптимальной лечебной тактики.

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, вегетативная дисфункция, гиперсимпатикотония, парасимпатикотония, аритмия, внезапная сердечная смерть.

**Zhdan V.M., Katerenchuk O.I.**

Ukrainian Medical Stomatological Academy

## **AUTONOMIC DYSFUNCTION IN MITRAL VALVE PROLAPSE**

### **Summary**

The article discusses the evolution of scientific views on the role of various types of autonomic imbalance to the occurrence of life-threatening arrhythmias and sudden death in patients with mitral valve prolapse. The variable vector of scientific conceptions about the dominant type of autonomic imbalance in mitral valve prolapse has led to a much deeper understanding of the peculiarities of autonomic nervous system functioning and its influence on the myocardium. It is established that as increased sympathetic regulation, as increased parasympathetic tone can serve as trigger for arrhythmias occurrence through principally different pathophysiological mechanisms. Determining the nature of autonomic dysfunction in patients with mitral valve prolapse is a well-grounded diagnostic measure aimed to choosing the optimal therapeutic approaches.

**Keywords:** mitral valve prolapse, autonomic dysfunction, increased sympathetic regulation, increased parasympathetic regulation, arrhythmia, sudden cardiac death.