

УДК 616.124.2/.127-007.61

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.52-55

Гипертрофия миокарда левого желудочка: вероятность развития и срок возникновения

А.Ю. Лазуткина¹, В.В. Горбунов²

¹ Региональная дирекция медицинского обеспечения на Забайкальской железной дороге (672000, г. Чита, ул. Чкалова, 117),

² Читинская государственная медицинская академия (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а)

Представлен результат наблюдения за 7959 работниками локомотивных бригад Забайкальской железной дороги в возрасте от 18 до 66 лет, не страдавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями за исключением гипертонической болезни I степени I–II стадии. У всех респондентов ежегодно осуществлялся поиск факторов риска и поражений органов-мишеней. На первом этапе исследования для гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) установили предикторы: артериальная гипертензия, возраст, ретинопатия, сахарный диабет, субклиническое поражение сонных артерий, индекс массы тела более 25, атеросклероз аорты, гипергликемия и стресс. В настоящей работе представлен следующий этап исследования. Анализом выживаемости определили вероятность и время развития ГМЛЖ от воздействия установленных предикторов – всех и каждого в отдельности. Силу воздействия каждого предиктора оценивали функцией выживания. Показано, что воздействие предикторов реализуется через дисфункцию эндотелия в ГМЛЖ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, поражение органов-мишеней, функция выживания.

В настоящее время гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и самостоятельный объект для терапевтического воздействия, так как она широко распространена среди лиц с артериальной гипертензией (АГ) [3, 4]. Цель исследования: определить вероятность и время развития ГМЛЖ в зависимости от воздействия ее предикторов.

Материал и методы

В исследовании 2008–2013 гг. участвовали 7959 работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги в возрасте 18–66 лет ($38,6 \pm 10,3$ года), не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями за исключением гипертонической болезни I-й степени I и II стадий. Всем респондентам, согласно рекомендациям РМОАГ/ВНОК 2008 г. по АГ, ежегодно осуществлялся поиск факторов риска и поражений органов-мишеней [3, 4]. На первом этапе исследования выявили 597 случаев ГМЛЖ. Многофакторным регрессионным анализом определили ее предикторы (и их относительный риск): артериальная гипертензия, возраст, ретинопатия, сахарный диабет, утолщение комплекса «интима-медиа» сонных артерий более 0,9 мм и/или атеросклеротические бляшки сонных артерий, индекс массы тела (ИМТ) более 25, атеросклероз аорты, гипергликемия и стресс [6]. Для выяснения влияния предикторов ГМЛЖ на выживаемость (вероятность избежать ГМЛЖ) на общей выборке (7959 человек) в программе Statistica 6 выполнен анализ выживаемости с построением таблицы кумулятивной вероятности выживания. Время развития ГМЛЖ в зависимости от воздействия всех и каждого в отдельности из установленных предикторов определили по кривым Каплана–Майера. В регрессионной модели Кокса срав-

нили время жизни лиц, не имевших и имевших ГМЛЖ, с включением в нее всех установленных предикторов. Из них выявляли наиболее значимое влияние на функцию выживания (ФВ) – вероятность отсутствия ГМЛЖ. По кривым Каплана–Майера всех и каждого предиктора определили вероятность и время развития ГМЛЖ.

Результаты исследования

Выживаемость при ГМЛЖ в первый год наблюдения определена в 100 %, к концу исследования – 84,9 % (при статистической значимости ошибки кумулятивной выживаемости до конца наблюдения). Таким образом, за 6 лет кумулятивная вероятность возникновения ГМЛЖ определена в 15,1 %. Графическая оценка влияния всех предикторов ГМЛЖ на ФВ позволила определить критический временной интервал этого исхода. Вначале ФВ плавно снижалась с 300 до 1700 дня и резко падала с 1700 до 2000 дня наблюдения (рис.). Сравнение времени жизни лиц, не имевших и имевших ГМЛЖ, проводили в регрессионной модели Кокса с включением в нее предикторов этого исхода. Значения $\chi^2=1883,86$ и $p<0,0001$ подтвердили ее

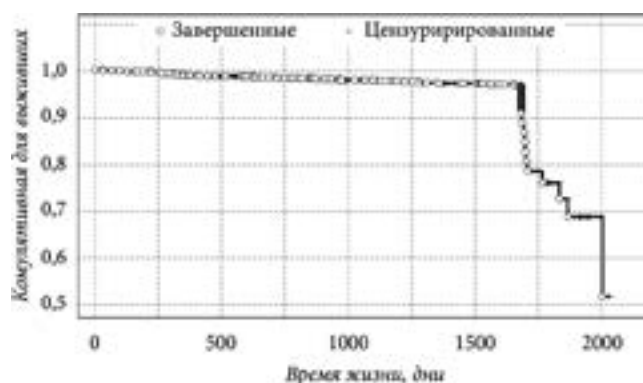


Рис. ФВ при ГМЛЖ в результате воздействия всех предикторов.

Таблица 1

ГМЛЖ: относительный риск и статистическая значимость моделей Кокса и Каплана–Майера

Предиктор ГМЛЖ	ОР ^б	Модель			
		Кокса ^в		Каплана–Майера	
		t	ρ	Z/χ ²	p
Возраст 18–66 лет	27,7	11,60	<0,05	–	–
Возраст 23 и 25 лет ^а	–	–	–	0,09	0,92
Возраст 27–30, 32–35 лет ^а	–	–	–	7,62	0,37
Возраст 36–45 лет	–	–	–	23,38	<0,05
Возраст 46–55 лет	–	–	–	66,12	<0,05
Возраст 56–61 и 63 года ^а	–	–	–	14,85	0,02
ИМТ≥25	4,8	4,32	<0,05	13,32	<0,05
АГ	190,4	13,00	<0,05	41,48	<0,05
Гипергликемия	2,2	1,53	0,31	5,16	<0,05
Психоэмоц. стресс	1,3	1,02	0,37	0,91	0,36
Ретинопатия I–II ст.	8,1	7,57	<0,05	29,18	<0,05
Атеросклероз аорты	7,4	–5,33	<0,05	9,49	<0,05
Сахарный диабет	3,2	4,15	<0,05	12,78	<0,05
ТИМ/АСБ ^б	6,8	5,62	<0,05	9,85	<0,05

^а Отсутствуют цензурированные данные для возрастов 18–22 года, 24 и 26 лет, 31 год и 62 года. Для моделей возрастов указаны значения χ², для модели Каплана–Майера – значения Z.

^б Здесь и в табл. 2: ТИМ – толщина (утолщение комплекса) «интима-медия», АСБ – атеросклеротические бляшки, ОР – относительный риск.

^в В регрессионной модели Кокса оценивался весь возрастной диапазон (18–66 лет).

статистическую значимость. Статистически значимый результат по ρ -критерию установили для предикторов: возраст, АГ, ИМТ более 25, ретинопатия, атеросклероз аорты, сахарный диабет, утолщение комплекса «интима-медия» / атеросклеротические бляшки сонных артерий. Для предикторов гипергликемия и стресс статистически значимый результат получен не был. Методом Каплана–Майера сравнением двух групп для каждого предиктора (при наличии и без него) как самостоятельного эффекта, получили статистически значимые модели для ИМТ более 25, АГ, гипергликемии, ретинопатии, атеросклероза аорты, сахарного диабета, утолщения комплекса «интима-медия» / атеросклеротические бляшки сонных артерий и для возрастов 36–45, 46–55, 56–61 и 63 лет. Предиктор «стресс» статистически значимый результат не имел (табл. 1).

Зная, что эндотелиальная дисфункция вовлечена в патогенез и клиническое течение всех известных сердечно-сосудистых заболеваний и связана с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [14], сделали вывод, что доклиническая стадия этих заболеваний (в том числе ГМЛЖ [15]) под воздействием факторов риска обусловлена стадийностью эндотелиальной дисфункции [10, 12], а кривые Каплана–Майера отражали ее прогрессирование и этапы развития сердечно-сосудистой патологии. В начале наблюдения кривые не отклонялись от базовой линии: все пациенты «живы», конструктивные и деструктивные процессы в эндотелии у них уравновешены, сосудистых исходов

нет. Со временем деструктивные процессы в эндотелии начинали преобладать. Регистрировались первые клинические проявления – отказы, но они были редки, так как восстановительные процессы в эндотелии имели еще достаточную силу. В это время кривые Каплана–Майера начинали постепенно отклоняться от базовой линии. Данный отрезок на графике был расценен как стадия субкомпенсации эндотелиальной дисфункции. В следующий промежуток времени деструктивные процессы начинали превалировать над конструктивными, происходил срыв компенсации и развивалось сердечно-сосудистое событие, которое совпадало со стадией декомпенсации эндотелиальной дисфункции.

Кривые Каплана–Майера показали, что ФВ при воздействии каждого из предикторов – ИМТ более 25, АГ, гипергликемия, ретинопатия, атеросклероз аорты, сахарный диабет, утолщение комплекса «интима-медия» / атеросклеротические бляшки и возраст – отличалась от ФВ лиц, не имевших такого контакта (табл. 2).

Обсуждение полученных данных

Установлена возрастная инволюция вегетативной нервной системы. Важнейшей особенностью адренергических сплетений симпатической вегетативной нервной системы является их адаптационно-трофическое воздействие на ткани внутренних органов. Со временем в нервной системе происходят возрастные изменения в функционировании ее симпатического и парасимпатического отделов с опережающей инволюцией первого [9]. По расположению в миокарде выделяют терминалы вблизи капилляров, около кардиомиоцитов, рядом с капиллярами и кардиомиоцитами и «свободные» окончания, расположенные в интерстиции. Начиная с 30–35-летнего возраста плотность адренергических нервных сплетений у здоровых людей начинает снижаться. Причины и механизмы возрастной гибели нервных клеток неизвестны [8]. Если к 40-му году жизни убыль плотности нервных сплетений еще невелика, то к 50-летнему возрасту показатель их плотности составляет всего 25–30% от прежнего. В стенке коронарных артерий происходит тот же процесс, преимущественно в зоне атеросклеротических бляшек, где остается лишь ½ объема нервных сплетений. Поражение адренергических волокон в миокарде носит мозаичный характер [7]. После 60–65 лет гистохимическими методами катехоламины в адренергических нервных сплетениях сердца перестают определяться, и обнаруживаются лишь единичные адренергические волокна по ходу кровеносных сосудов и под эпикардом, а основная масса миокарда лишена адаптационно-трофической иннервации. После гибели нервных сплетений происходит пролиферация элементов соединительной ткани, что подтверждено количественными исследованиями гипертрофированного сердца [5, 11]. Эти структурные нарушения усугубляются при АГ. Инволюция симпатической иннервации сердца также заключается в возрастном снижении высвобождения норадреналина в синаптическую щель, которое имеет нелинейный характер, и подтверждено

Таблица 2

Предикторы и их влияние на функцию выживания при развитии ГМЛЖ

Предиктор	Влияние*	t ¹	t ²	t ³
Возраст 36–63 года	t, дни	1000	680	∞
	ФВ, %	100	78	78
Возраст 43 года	t, дни	600	1080	160
	ФВ, %	100	98	0
Возраст 44 года	t, дни	200	1480	1
	ФВ, %	100	96	90
Возраст 46 лет	t, дни	300	1480	1
	ФВ, %	100	97	84
Возраст 47 лет	t, дни	100	1580	1
	ФВ, %	100	97	58
Возраст 49 лет	t, дни	200	1480	160
	ФВ, %	100	97	61
Возраст 50 лет	t, дни	300	1380	320
	ФВ, %	100	96	0
Возраст 52 года	t, дни	380	1300	1
	ФВ, %	100	96	76
Возраст 53 года	t, дни	350	1330	80
	ФВ, %	100	95	0
Возраст 54 года	t, дни	200	1480	1
	ФВ, %	100	84	62
Возраст 55 лет	t, дни	200	1480	1
	ФВ, %	100	80	58
Возраст 56 лет	t, дни	300	1380	1
	ФВ, %	100	77	53
Возраст 57 лет	t, дни	–	1680	1

* t – время действия предиктора: t¹ – время до влияния предиктора на функцию выживания (стадия компенсации эндотелиальной дисфункции), t² – время минимального влияния предиктора на функцию выживания (стадия субкомпенсации эндотелиальной дисфункции), t³ – время максимального влияния предиктора на функцию выживания (стадия декомпенсации эндотелиальной дисфункции и развития ГМЛЖ).

количественными нейрогистохимическими данными и результатом исследования в определении критических возрастов ГМЛЖ [7, 9]. Одним из основных механизмов описанной инактивации можно назвать перекисное окисление липидов регуляторных нейронов, которое может обрываться самопроизвольно и с помощью антиоксидантов (эндогенных и экзогенных), блокирующих активные формы кислорода, в частности, пероксидный радикал. Так, снижение с возрастом уровня эндогенных антиоксидантов интенсифицирует разрушение нейронных клеточных мембран рефлекторной дуги двухнейронного кардиоваскулярного рефлекса (обеспечивающего переброс крови через систему микроциркуляции), что сопровождается ростом артериального давления и, фактически, запуском процесса старения [1]. Вместе с тем, установлены прогрессирующие изменения про- и антиоксидантного баланса у пожилых пациентов с АГ, связанные с ростом выработки продуктов перекисного окисления липидов и их конечных метаболитов, а также с истощением антиоксидантной системы, сопровождающимся прогрессирующей дисфункцией эндотелия

Предиктор	Влияние*	t ¹	t ²	t ³
Возраст 57 лет	ФВ, %	98	78	63
Возраст 58 лет	t, дни	280	1400	1
	ФВ, %	100	88	61
Возраст 59 лет	t, дни	–	1680	1
	ФВ, %	97	85	66
Возраст 60 лет	t, дни	–	950	730
	ФВ, %	90	90	24
Возраст 61 год	t, дни	200	1480	1
	ФВ, %	100	78	46
Возраст 63 года	t, дни	–	680	1
	ФВ, %	67	67	0
ИМТ≥25	t, дни	200	1480	220
	ФВ, %	100	97	0
АГ	t, дни	1	1680	220
	ФВ, %	100	89	27
Гипергликемия	t, дни	240	1440	220
	ФВ, %	100	95	44
Ретинопатия I–II ст.	t, дни	1	1680	20
	ФВ, %	100	74	24
Атеросклероз аорты	t, дни	1000	680	1
	ФВ, %	100	97	76
Сахарный диабет	t, дни	–	1680	1
	ФВ, %	98	58	31
ТИМ/АСБ	t, дни	–	1500	180
	ФВ, %	96	55	0

и дисбалансом системы «прооксиданты – антиоксиданты» в сторону первых [2].

Таким образом, ГМЛЖ в группе наблюдения развивалась при воздействии определенной комбинации предикторов (табл. 1), что совпадает с результатами других исследований по данной проблематике, обсуждение которых проведено нами ранее [6]. АГ, возраст, ретинопатия, сахарный диабет, утолщение комплекса «интима–медиа» / атеросклеротические бляшки, ИМТ более 25 и атеросклероз аорты значимо связаны с ФВ при ГМЛЖ и оказывают на нее самостоятельное влияние. Предиктор АГ играет определяющую роль в возникновении ГМЛЖ, так как в его отсутствии гипертрофия не развивается, а кривая Каплана–Майера не имеет отклонений от 100 % исходного результата ФВ.

Предикторы ГМЛЖ обладают различным разрушающим эффектом, который можно оценить по ФВ (табл. 2). Слабый разрушающий эффект имеет предиктор «возраст 44 года» (ФВ 90 %), умеренным эффектом – предиктор «возраст» (в диапазоне 36–63, 46 и 52 года) и предиктор «атеросклероз аорты». Сильным

эффектом владеют все остальные предикторы ГМЛЖ (ФВ от 0 до 63 %) за исключением предиктора «стресс», который самостоятельно не вызывает гипертрофии сердца, а реализует свой эффект через взаимодействие с другими предикторами, вероятно, с АГ [3, 13].

Время действия предиктора включает три периода: компенсации, субкомпенсации и декомпенсации эндотелиальной дисфункции [10, 12]. Стадия компенсации может отсутствовать. Ее не имеют предикторы: возраст 57, 59, 60 и 63 года, АГ, ретинопатия, утолщение комплекса «интима–медиа» / атеросклеротические бляшки сонных артерий и сахарный диабет. Предикторы АГ и ретинопатия реализуются в ГМЛЖ со дня появления. Предикторы возраст 57, 59, 60 и 63 года, утолщение комплекса «интима–медиа» / атеросклеротические бляшки и сахарный диабет имеют изначально ФВ от 67 до 98 % (табл. 2).

Выводы

ГМЛЖ развилась под воздействием определенной комбинации предикторов, определившей выживаемость в наблюдаемой группе.

Предикторы ГМЛЖ по своим субклиническим характеристикам неоднородны по величине поражающего воздействия, реализации прогрессирующего течения эндотелиальной дисфункции через самостоятельное воздействие или в комбинации с другими предикторами. ГМЛЖ определяется воздействием не только традиционных факторов риска, но и взаимным негативным эффектом пораженных органов-мишеней.

ФВ, как единица измерения силы воздействия предиктора, определяет вероятность наступления события во времени жизни рассматриваемого объекта и дает оценку влияния предикторов на риск развития конкретного исхода. Вместе с тем, графическое изображение течения эндотелиальной дисфункции под воздействием предикторов может стать предметом отдельных прицельных научных исследований биохимических реакций и морфологических изменений, сопровождающих этот процесс.

Авторы выражают благодарность компании MEDESK за оцифровку и формализацию массива исследовательского материала.

References

1. Volobuev A.N., Petrov E.S. Age development of SAD syndrome and primary hypertension // Health & Education Millenium. 2013. Vol. 15, No. 1–4. P. 360–361.
2. Grebenkina I.A., Popova A.A., Yakovleva I.V. [et al.]. Criterion of progressive endothelial dysfunction in hypertensive patients // Siberian Medical Review. 2011. Vol. 71, No. 5. P. 13–17.
3. Diagnosis and treatment of hypertension. Recommendations of Russian Medial Society on arterial hypertension and of Society of Cardiology of Russian Federation // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008. Vol. 7, No. 6. Appx. 2. P. 1–32.
4. Cardiovascular Prevention. Recommendations of Society of Cardiology of Russian Federation // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011. Vol. 10, No. 6. Appx. 2 P. 1–64.
5. Kilessa V.V. Myocardial infarction – a consequence of the redistribution of intracardiac blood microcirculation? // Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik. 2010. Vol. 13, No. 4. P. 209–213.
6. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Risk factors and progression of left ventricular hypertrophy // Saratov Journal of Medical

- Scientific Research. 2015. No. 2. P. 141–145.
7. Stropus R.A. Cholinergic and adrenergic innervation of the heart and its changes in cardiovascular pathology: thesis abstract, MD. M., 1982. 35 p.
8. Shvaley V.N., Sosunov A.A., Guski G. Morphological bases of cardiac innervation. M.: Nauka, 1992. 365 p.
9. Shvaley V.N., Tarskiy N.A. The phenomenon of early age involution of the sympathetic division of the autonomic nervous system // Kardiologiya. 2001. No. 2. P. 10–14.
10. Aird W.C. Endothelium as an organ system // Crit. Care. Med. 2004. Vol. 32 (5 Suppl.). P. S271–279.
11. Borchard F. The adrenergic nerves of the normal and the hypertrophied heart: biochemical, histochemical, electron-microscopic and morphometric studies. Normal and Pathologic Anatomy Series (Vol. 33). Thieme, 1978. 68 p.
12. Heil S.G., De Vriese A.S., Kluijtmans L.A. [et al.]. The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)-mediated vasodilatation // Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). 2004. Vol. 50, No. 8. P. 911–916.
13. Pickering T.G. Mental stress as a casual factor in the development of hypertension and cardiovascular disease // Curr. Hypertens. Rep. 2001. No. 3. P. 249–254.
14. Schachinger V., Britten MB., Zeiger AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // Circulation. 2000. No. 101. P. 1899–1906.
15. Sciacqua A., Borrello F., Vatrano M. [et al.]. Effect of interaction between left ventricular dysfunction and endothelial function in hypertension // Current Hypertension Reports. 2006. Vol. 8, No. 3. P. 212–218.

Поступила в редакцию 23.09.2015.

LEFT VENTRICLE MYOCARDIAL HYPERTROPHY: THE PROBABILITY OF OCCURENCE AND DURATION

A.Yu. Lazutkina¹, V.V. Gorbunov²

¹ Regional management office of medical supply on Trans-Baikal Railway (117 Chkalova St. Chita 672000 Russian Federation), ² Chita State Medical Academy (39a Gorkogo St. Chita 672090 Russian Federation)

Objective. The objective is to determine the probability and time of development of left ventricular myocardial hypertrophy (LVMH), depending on the impact of its predictor.

Methods. The study of 2008–2013 involved 7959 workers aged 18–66 years of locomotive brigades of Trans-Baikal Railway, who suffered from cardiovascular diseases with the exception of essential hypertension 1 degree of stage I–II. We searched for risk factors, target lesions of cardiovascular disease with determination from among the predictors of LVMH.

Results. In the first stage of research for LVMH established the following predictors: hypertension, age, retinopathy, diabetes, thickening of the complex «intima-media» more than 0.9 mm / atherosclerotic plaques of carotid arteries, body mass index greater than 25, aortic atherosclerosis, hyperglycemia and stress. The second stage was analyzed the survival function. Graphical evaluation of Kaplan-Meier method showed that it was dependent on the body mass index, presence of hypertension, hyperglycemia, retinopathy, arteriosclerosis of the aorta, carotid arteries subclinical and age. Stress as an independent risk factor had no value.

Conclusions. Predictors of LVMH in its subclinical characteristics are heterogeneous in size damaging impact, the implementation of progressive course of endothelial dysfunction through an independent impact, or in combination with other predictors. LVMH is determined by the influence of not only traditional risk factors, but also the mutual negative effect of target organ damage.

Keywords: cardiovascular diseases, risk factors, target lesions, survival function.