

АССОЦИАЦИЯ ИНДИКАТОРОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ И АРИТМОГЕНЕЗА
В МУЖСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ НОВОСИБИРСКА

А.А. Кузнецов, Е.Е. Цветкова, А.А. Кузнецова, В.Н. Максимов, Д.В. Денисова, М.И. Воевода

*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Амплификацию и аугментацию пульсовой волны рассматривают в качестве новых индикаторов артериальной жесткости. Цель исследования – изучение их ассоциации с электрокардиографическими про-аритмическими паттернами в мужской популяции Новосибирска. **Материал и методы.** Использованы данные репрезентативной выборки 145 мужчин в возрасте 25–44 лет из популяции жителей Новосибирска. Аппланационную тонометрию радиальной артерии и анализ пульсовой волны осуществляли с помощью системы SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). На электрокардиограмме покоя определяли Бругада-паттерн, паттерн ранней реполяризации желудочков и фрагментацию комплекса QRS в соответствии с общепринятыми текущими критериями. При анализе данных использовали методы описательной статистики и общую линейную модель (GLM). **Результаты.** Фрагментация комплекса QRS в области нижней стенки левого желудочка независимо от возраста, индекса массы тела и частоты сердечных сокращений ассоциировалась со снижением отношения амплификации пульсового давления ($F = 5,34$; $p = 0,022$), амплификации пульсового ($F = 5,91$; $p = 0,016$) и амплификации систолического ($F = 5,02$; $p = 0,027$) давления. **Заключение.** В мужской популяции Новосибирска снижение амплификации пульсовой волны ассоциировалось с фрагментацией комплекса QRS. Результаты настоящего исследования свидетельствуют об актуальности интегральной оценки прогностически значимых индикаторов артериальной жесткости и желудочковой про-аритмии для изучения возможной кумуляции сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: артериальная жесткость, амплификация пульсовой волны, аугментация пульсовой волны, Бругада-паттерн, ранняя реполяризация, фрагментация QRS.

Определение показателей артериальной жесткости актуально при оценке риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1–3]. В качестве новых индикаторов состояния артериального русла рассматривают амплификацию и аугментацию пульсовой волны [4–7]. Однако при использовании этих показателей необходимо учитывать их зависимость от возраста антропометрических детерминант и частоты сердечных сокращений [8–13]. Представляет интерес изучение возможной ассоциации параметров амплификации и аугментации пульса с электрокардио-

графическими предикторами опасных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти, такими как Бругада-паттерн, паттерн ранней реполяризации желудочков, фрагментация комплекса QRS [14, 15], в мужской популяции Новосибирска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Использовали данные репрезентативной выборки 145 мужчин в возрасте 25–44 лет из общей популяции жителей Октябрьского района

Кузнецов Александр Александрович – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: kuznetsoviimed@gmail.com

Цветкова Екатерина Евгеньевна – аспирант, e-mail: TL-OXA@mail.ru

Кузнецова Анастасия Александровна – аспирант, e-mail: azurebreeze@yandex.ru.

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: medik11@mail.ru

Денисова Диана Вахтанговна – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории профилактической медицины, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований, e-mail: mvovoda@ya.ru

г. Новосибирска, обследованных в период с марта 2014 г. по май 2015 г., после исключения лиц с наличием на электрокардиограмме блокад ножек пучка Гиса и их ветвей, феномена WPW, эктопии более 25 % от основных комплексов, фибрилляции предсердий, признаков Q-инфаркта миокарда. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследования у всех участников получено добровольное информированное согласие.

Аппланационную тонометрию радиальной артерии и анализ пульсовой волны осуществляли с помощью системы SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). С целью калибровки системы использовали значения артериального давления (АД) в брахиальной артерии, измеренного с помощью автоматического сфигмоманометра Omron HEM-9000AI (Omron, Япония). Дополнительно рассчитали амплификацию систолического давления как разницу между брахиальным систолическим АД и центральным аортальным систолическим АД, амплификацию пульсового давления — как разницу между брахиальным и центральным аортальным пульсовыми давлениями, неаугментированную амплификацию систо-

лического давления — как разницу между значениями брахиального и центрального аортального давления в точке первого систолического пика. Исследование проводили в первой половине дня, за 30 мин до начала исключались физические и психологические нагрузки, курение и употребление тонизирующих напитков.

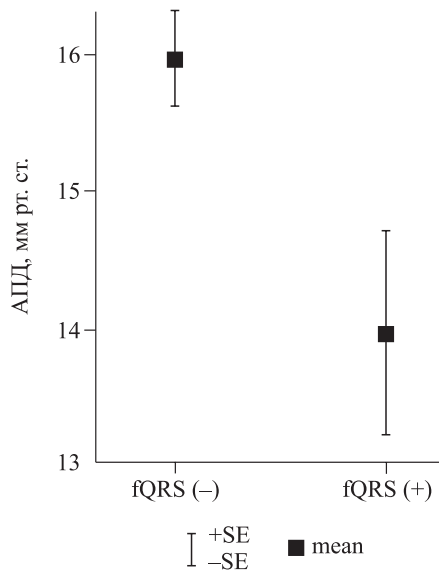
Электрокардиограмму записывали в 12 общепринятых отведениях в положении лежа на спине на 6-канальном электрокардиографе Fukuda Den-shi (Япония) со скоростью 25 мм/с. Бругада-паттерн [16–19], паттерн ранней реполяризации желудочков [20, 21] и фрагментация комплекса QRS [22–24] определены мануально в соответствии с общепринятыми текущими критериями. Оценку электрокардиограмм проводили «слепо» по отношению к остальным данным исследования.

При анализе данных использовали методы описательной статистики и мультивариативную общую линейную модель (GLM). Результаты представлены в виде среднего значения с мерой вариации в виде ошибки средней. При интерпретации статистических тестов максимальной вероятностью ошибки (минимальный уровень значимости) считали значение $p < 0,05$.

Контролируемые в исследовании показатели

Показатель	<i>n</i>	%	Mean	SE
Возраст, лет			36,00	0,46
Индекс массы тела, кг/м ²			27,35	0,41
Частота сердечных сокращений, уд/мин			68,88	0,46
ОА, %			151,84	1,37
АПД, мм рт. ст.			15,61	0,37
АСД, мм рт. ст.			14,43	0,37
нАСД, мм рт. ст.			18,63	0,25
цИА ₁ , %			12,04	0,92
цИА ₂ , %			115,49	1,27
BrP	4	2,8		
fQRS _{ant}	18	12,4		
fQRS _{lat}	0	0		
fQRS _{inf}	26	17,9		
ERP _{inf}	7	4,8		
ERP _{lat}	6	4,1		

Примечание. Общее число обследованных — 145 человек; *n* — число наблюдений; % — доля в процентах; Mean — среднее значение; SE — стандартная ошибка; ОА — отношение амплификации пульсового давления; АПД, АСД — амплификация пульсового и систолического давления соответственно; нАСД — неаугментированная амплификация систолического давления; цИА₁ — центральный аортальный индекс аугментации (центральный аортальный индекс аугментации / центральное аортальное пульсовое давление); цИА₂ — центральный аортальный индекс аугментации (центральный аортальный индекс аугментации в точке первого систолического пика / центральное аортальное давление в точке второго систолического пика); BrP — Бругада-паттерн; fQRS_{ant}, fQRS_{lat}, fQRS_{inf} — фрагментация комплекса QRS в области передней, боковой и нижней стенки левого желудочка соответственно; ERP_{inf}, ERP_{lat} — паттерн ранней реполяризации в области нижней и боковой стенки левого желудочка соответственно.



Амплификация пульсового давления (АПД) в зависимости от отсутствия (119 человек) или наличия (26 человек) фрагментации комплекса QRS в области нижней стенки левого желудочка (fQRS_{inf}), стандартизированная на возраст, индекс массы тела и частоту сердечных сокращений: $15,973 \pm 0,348$ и $13,970 \pm 0,746$ мм рт. ст. соответственно; $F = 5,91$; $p = 0,016$; mean — среднее значение, SE — ошибка средней

РЕЗУЛЬТАТЫ

Контролируемые в исследовании и статистическом анализе показатели представлены в таблице.

При тестировании связи показателей амплификации и аугментации пульсовой волны с проаритмическими электрокардиографическими паттернами получены следующие статистические результаты: фрагментация комплекса QRS в области нижней стенки левого желудочка независимо от возраста, индекса массы тела и частоты сердечных сокращений ассоциировалась со снижением отношения амплификации пульсового давления ($F = 5,34$; $p = 0,022$), амплификации пульсового давления ($F = 5,91$; $p = 0,016$) и амплификации систолического давления ($F = 5,02$; $p = 0,027$).

Рисунок демонстрирует достоверное снижение амплификации пульсового давления у лиц с наличием фрагментации комплекса QRS, независимое от контролируемых детерминант.

ОБСУЖДЕНИЕ

К моменту подготовки данной статьи нам не встретилось работ, в которых изучалась связь показателей амплификации и аугментации пуль-

совой волны с Бругада-паттерном, паттерном ранней реполяризации желудочков и фрагментацией комплекса QRS. Однако следует отметить интересные данные популяционного исследования The Nagahama Study, продемонстрировавшие пролонгацию интервала QT (другого признанного маркера желудочковой про-аритмии) у лиц со сниженной амплификацией пульсового давления [25].

В подтверждение главного результата нашего исследования (ассоциации показателей амплификации пульсовой волны с фрагментацией комплекса QRS) важными фактами являются клинические наблюдения L. Korkmaz et al. [26] и A. Güçlü et al. [27], в которых констатирована связь между фрагментацией комплекса QRS и альтернативными показателями артериальной жесткости — сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (CAVI) и эхокардиографическими параметрами эластичности аорты.

Основой ассоциации увеличенной артериальной жесткости и QRS-фрагментации предположительно можно считать общий этиологический фактор — тканевой фиброз [28]. В миокарде, в частности, фибротические изменения способны приводить к негетерогенной электрической активации [28], проявляющейся в виде фрагментации желудочкового комплекса на электрокардиограмме. В свете известной самостоятельной прогностической значимости, как увеличенной артериальной жесткости, так и фрагментации комплекса QRS, их ассоциация поднимает вопрос о необходимости изучения возможной кумуляции сердечно-сосудистого риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В мужской популяции Новосибирска снижение амплификации пульсовой волны ассоциировалось с фрагментацией комплекса QRS. Результаты настоящего исследования свидетельствуют об актуальности интегральной оценки прогностически значимых индикаторов артериальной жесткости и желудочковой про-аритмии для изучения возможной кумуляции сердечно-сосудистого риска.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № AAAA-A17-117112850280-2 и гранта РФФИ № 17-29-06026.

Конфликт интересов: конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L., Avolio A.P., Chirinos J.A., Cockcroft J.R., Heffernan K.S., Lakatta E.G., McEniery C.M., Mitchell G.F., Najjar S.S., Nichols W.W., Urbina E.M., Weber T. Recommendations for improving and standardizing vascular

- research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association // *Hypertension*. 2015. Vol. 66, N 3. P. 698–722.
2. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Миягин В.А., Олейников В.Э., Орлова Я.А., Сумин А.Н., Баранов А.А., Бойцов С.А., Галевич А.С., Кобалава Ж.Д., Кожевникова О.В., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Новикова Д.С., Оганов Р.Г., Рогоза А.Н., Ротарь О.П., Сергацкая Н.В., Скибицкий В.В. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2016. Т. 15, № 2. С. 4–19.
3. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39, N 33. P. 3021–3104.
4. McEniery C.M., Cockcroft J.R., Roman M.J., Franklin S.S., Wilkinson I.B. Central blood pressure: current evidence and clinical importance // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35, N 26. P. 1719–1725.
5. Кузнецов А.А., Цветкова Е.Е., Денисова Д.В., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Центральное аортальное давление: референсные и диагностические значения // *Кардиология*. 2019. Т. 59, № 3. С. 11–17.
6. Цветкова Е.Е., Кузнецов А.А., Денисова Д.В., Воевода М.И., Рагино Ю.И. Сравнение ассоциации брахиального артериального давления и параметров центрального аортального давления с гипертрофией левого желудочка в общей популяции Новосибирска // *Рос. кардиол. журн.* 2019. № 3. С. 18–22.
7. Nakagomi A., Shoji T., Okada S., Ohno Y., Kobayashi Y. Validity of the augmentation index and pulse pressure amplification as determined by the SphygmoCor XCEL device: a comparison with invasive measurements // *Hypertens. Res.* 2018. Vol. 1, N 1. P. 27–32.
8. Wilkinson I.B., MacCallum H., Flint L., Cockcroft J.R., Newby D.E., Webb D.J. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans // *J. Physiol.* 2000. Vol. 525, Pt. 1. P. 263–270.
9. Wilkinson I.B., Mohammad N.H., Tyrrell S., Hall I.R., Webb D.J., Paul V.E., Levy T., Cockcroft J.R. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness // *Am. J. Hypertens.* 2002. Vol. 15. P. 24–30. DOI: 10.1016/s0895-7061(01)02252-x
10. Stoner L., Faulkner J., Lowe A., Lambbrick M.D., Young M.J., Love R., Rowlands S.D. Should the Augmentation Index Be Normalized to Heart Rate? // *J. Atheroscler. Thromb.* 2014. Vol. 21 (1). P. 11–16. DOI: 10.5551/jat.20008
11. Pichler G., Martinez F., Vicente A., Solaz E., Calaforra O., Redon J. Pulse pressure amplification and its determinants // *Blood Press.* 2016. Vol. 25, N 1. P. 21–27.
12. Betge S., Kretschmar D., Figulla H.R., Lichtenauer M., Jung C. Predictive value of the augmentation index derived vascular age in patients with newly diagnosed atherosclerosis // *Heart Vessels*. 2017. Vol. 32, N 3. P. 252–259. DOI: 10.1007/s00380-016-0868-0
13. Цветкова Е.Е., Кузнецов А.А., Денисова Д.В., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Детерминанты центрального аортального давления, его амплификации и аугментации в общей популяции Новосибирска // *Атеросклероз*. 2017. № 1. С. 5–10.
14. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C., Blom N., Brugada J., Chiang C.E., Huikuri H., Kannankeril P., Krahn A., Leenhardt A., Moss A., Schwartz P.J., Shimizu W., Tomaselli G., Tracy C. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes // *Heart Rhythm*. 2013. Vol. 10, N 12. P. 1932–1963.
15. Wellens H.J., Schwartz P.J., Lindemans F.W., Buxton A.E., Goldberger J.J., Hohnloser S.H., Huikuri H.V., Kääb S., La Rovere M.T., Malik M., Myerburg R.J., Simoons M.L., Swedberg K., Tijssen J., Voors A.A., Wilde A.A. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35, N 25. P. 1642–1651.
16. Bayés de Luna A., Brugada J., Baranchuk A., Borggrefe M., Breithardt G., Goldwasser D., Lambiase P., Riera A.P., Garcia-Niebla J., Pastore C., Oreto G., McKenna W., Zareba W., Brugada R., Brugada P. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report // *J. Electrocardiol.* 2012. Vol. 45, N 5. P. 433–442.
17. Sieira J., Brugada P. The definition of the Brugada syndrome // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38, N 40. P. 3029–3034.
18. Brugada J., Campuzano O., Arbelo E., Sarquella-Brugada G., Brugada R. Present status of Brugada syndrome: JACC state-of-the-art review // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 72, N 9. P. 1046–1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037
19. Coppola G., Corrado E., Curnis A., Maglia G., Oriente D., Mignano A., Brugada P. Update on Brugada Syndrome 2019 // *Curr. Probl. Cardiol.* 2019. ID 100454 [Epub ahead of print].
20. Macfarlane P.W., Antzelevitch C., Haissaguerre M., Huikuri H.V., Potse M., Rosso R., Sacher F., Tikkani J.T., Wellens H., Yan G.X. The early repolarization pattern: a consensus paper // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 66, N 4. P. 470–477.
21. Bourier F., Denis A., Cheniti G., Lam A., Vlachos K., Takigawa M., Kitamura T., Frontera A., Duchateau J., Pambrun T., Klotz N., Derval N., Sacher F., Jais P., Haissaguerre M., Hocini M. Early repolarization syndrome: diagnostic and therapeutic approach // *Front. Cardiovasc. Med.* 2018. Vol. 5. ID 169.
22. Das M.K., Khan B., Jacob S., Kumar A., Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease // *Circulation*. 2006. Vol. 113, N 21. P. 2495–2501.

23. Virk H.U., Farooq S., Ghani A.R., Arora S. QRS fragmentation: its role in sherlocking the arrhythmogenic heart // J. Comm. Hosp. Intern. Med. Perspect. 2016. Vol. 6, N 3. ID 31235.
24. Supreeth R.N., Francis J. Fragmented QRS — its significance // Indian Pacing Electrophysiol. J. 2019. pii: S0972-6292(19)30144-5 [Epub. ahead of print].
25. Tabara Y., Takahashi Y., Kohara K., Setoh K., Kawaguchi T., Terao C., Igase M., Yamada R., Kosugi S., Sekine A., Miki T., Nakayama T., Matsuda F. Association of longer QT interval with arterial waveform and lower pulse pressure amplification: the Nagahama study // Am. J. Hypertens. 2013. Vol. 26, N 8. P. 973–980.
26. Korkmaz L., Hatem E., Erkan H., Korkmaz A.A., Durusun I. Fragmented QRS may predict increased arterial stiffness in asymptomatic hypertensive patients // Blood Press. Monit. 2015. Vol. 20, N 1. P. 16–19.
27. Güçlü A., Nar G., İçli A., Özhan N., Sezer S. Relationship between fragmented QRS complex and aortic stiffness in chronic hemodialysis patients // Med. Princ. Pract. 2017. Vol. 26, N 1. P. 66–70.
28. Adar A., Kiriş A., Ulusoy S., Ozkan G., Bektaş H., Okutucu S., Onalan O. Fragmented QRS is associated with subclinical left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease // Acta Cardiol. 2014. Vol. 69. P. 385–390.

ASSOCIATION OF INDICATORS OF ARTERIAL RIGIDITY AND ARRITHMOGENESIS IN NOVOSIBIRSK MEN POPULATION

A.A. Kuznetsov, E.E. Tsvetkova, A.A. Kuznetsova, V.N. Maximov, D.V. Denisova, M.I. Voevoda

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine —
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Pulse wave amplification and augmentation are considered as new indicators of arterial stiffness. It is of interest to study their association with electrocardiographic pro-arrhythmic patterns in the male population of Novosibirsk. **Material and methods.** We used data from a representative sample of 145 men aged 25–44 years from a population of inhabitants of Novosibirsk. Applanation tonometry of the radial artery and pulse wave analysis were performed using the SphygmoCor system (AtCor-Medical, Australia). The Brugada pattern, the pattern of early ventricular repolarization and fragmentation of the QRS complex were determined on a resting electrocardiogram according to generally accepted current criteria. When analyzing the data, descriptive statistics methods and the general linear model (GLM) were used. **Results.** Fragmentation of the QRS complex in the in the area of the inferior wall of the left ventricle, regardless of age, body mass index and heart rate, was associated with a decrease in the ratio of amplification of pulse pressure ($F = 5.34$; $p = 0.022$), amplification of pulse pressure ($F = 5.91$; $p = 0.016$) and amplification of systolic pressure ($F = 5.02$; $p = 0.027$). **Conclusion.** In the Novosibirsk male population, a decrease in pulse wave amplification was associated with fragmentation of the QRS complex. The results of this study demonstrate the relevance of an integrated assessment of prognostically significant indicators of arterial stiffness and ventricular pro-arrhythmia to study the possible cumulation of cardiovascular risk.

Keywords: arterial stiffness, pulse wave amplification, pulse wave augmentation, Brugada pattern, early repolarization, QRS fragmentation.

*Статья поступила 10 февраля 2020 г.
Принята к печати 4 марта 2020 г.*