

На правах рукописи

Андреевская Марина Владимировна

**ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ
ЖЕСТКОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ АОРТЫ У БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
СЕРДЦА**

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в лаборатории ультразвуковых методов исследования отдела новых методов диагностики и отделе гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ.

Научные руководители:

доктор медицинских наук профессор
доктор медицинских наук профессор

Саидова Марина Абдулатиповна
Чихладзе Новелла Михайловна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая научным отделением
ультразвуковых методов исследований
и миниинвазивных методов лечения с
использованием ультразвука
ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи
им. Н. В. Склифосовского ДЗ г. Москвы»

Трофимова Елена Юрьевна

Доктор медицинских наук, зам директора
по поликлинической работе медицинского
научно-образовательного центра ФГБОУ
высшего профессионального образования
«Московский Государственный Университет
им. М. В. Ломоносова»

Орлова Яна Артуровна

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» МЗ РФ

Защита диссертации состоится « » 2015 г. в 13.30 часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.04 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ (Москва, 121552, ул. 3-я Черепковская, д.15а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Автореферат разослан « » _____ 2015г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Полевая Т.Ю

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

АД – артериальное давление
АГ – артериальная гипертония
БрОА – брюшной отдел аорты
БрОА_{ВБА} – брюшной отдел аорты на уровне отхождения верхней брыжеечной артерии
БрОА_{ПА} – брюшной отдел аорты на уровне отхождения почечных артерий
БрОА_{биф} – брюшной отдел аорты на уровне бифуркации
ГрОА – грудной отдел аорты
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КА – коронарные артерии
КВ – коэффициент вариации
НАА – неспецифический аортоартериит
ОСА – общая сонная артерия
СПВ – скорость пульсовой волны
аСПВ – скорость пульсовой волны в аорте
аСПВ₁ – скорость пульсовой волны на участке от начала нисходящего отдела до уровня отхождения верхней брыжеечной артерии
аСПВ₂ – скорость пульсовой волны на участке от уровня отхождения верхней брыжеечной артерии до бифуркации
кфСПВ – каротидно-феморальная скорость пульсовой волны
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СДСЧ – спектр Допплеровского сдвига частот
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭКГ – электрокардиография
Ер – модуль Петерсона
ДС – коэффициент растяжимости
 β – индекс жесткости

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность темы исследования. Европейским Консенсусом экспертов по артериальной жесткости [Laurent S., 2006, Van Bortel L.M., 2012], Рекомендациями Европейского общества гипертонии [Mancia G., 2007; Mancia G., 2013], Российскими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертонии [2010, 2013] обосновано использование каротидно – феморальной скорости пульсовой волны (кфСПВ), ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий у больных с артериальной гипертонией (АГ) для ранней диагностики доклинического поражения магистральных сосудов. При этом жесткость сонных артерий существенно проигрывает аортальной жесткости в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий [Dijk J.M., 2005, Raini A., 2006]. Большое количество исследований, в том числе и популяционных, с определением кфСПВ выполнено с использованием сфигмографических методов [Weber T., 2005], и в частности, на аппарате SphygmoCor [Boutouyrie P., 2010]. Но в ходе стандартного обследования пациента не все медицинские учреждения имеют возможность точного измерения кфСПВ специализированными аппаратами. Для прямого определения СПВ в аорте применяются различные методы, включая специальные программы обработки данных магнито-резонансной томографии и мультиспиральной компьютерной томографии [Huybrechts S.A., 2011, Wongphen A., 2013]. Вместе с тем, в большинстве медицинских учреждений производится ультразвуковое исследование аорты, в процессе которого также доступно измерение аортальной СПВ [Calabia J., 2011, Jiang B., 2008]. Однако в настоящее время отсутствуют общепринятый протокол ультразвукового исследования жесткости аорты и правила интерпретации полученных результатов, основанные на обоснованных «должных» величинах для измеренной таким образом СПВ.

Необходимо изучение диагностических возможностей ультразвукового исследования жесткости различных сегментов аорты, разработка новых маркеров аортальной жесткости с внедрением их в клиническую практику и выработкой возрастных нормативов. Практический интерес представляет исследование локальной и региональной жесткости различных отделов аорты ультразвуковыми методами у больных с поражениями артерий различной этиологии: при артериальной гипертонии,

в том числе на фоне неспецифического аортоартериита, при атеросклерозе коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца.

Цель исследования:

Разработать новый метод комплексной ультразвуковой оценки региональной и локальной жесткости различных сегментов аорты и провести его клиническую апробацию.

Задачи исследования:

1. Разработать метод оценки региональной жесткости аорты на основе ультразвукового дуплексного сканирования с ЭКГ синхронизацией и оценить воспроизводимость и выполнимость метода на разных сегментах аорты.

2. Выработать «должные» величины регионального показателя - аортальной скорости пульсовой волны, позволяющие выявлять повышенную жесткость аорты у разных возрастных категорий пациентов.

3. Оценить воспроизводимость ультразвуковых показателей локальной жесткости аорты на различных анатомических уровнях исследования.

4. Оценить степень совпадения метода ультразвукового дуплексного сканирования и классического сфигмографического метода при выявлении пациентов с повышенной региональной жесткостью аорты в группе больных АГ.

5. Проанализировать возможность выявления пациентов с повышенной жесткостью, используя выработанные нормативы для аортальной скорости пульсовой волны в группах с распространенными сердечно-сосудистыми патологиями.

6. Провести сравнительный анализ локальной и региональной жесткости аорты в группе пациентов с ИБС с различным количеством пораженных коронарных артерий без наличия АГ.

7. Оценить особенности изменения локальной и региональной жесткости аорты у пациентов с НАА.

Научная новизна. Впервые разработан, описан и апробирован комплексный метод определения региональной и локальной жесткости аорты с использованием ультразвукового дуплексного сканирования. Выработаны возрастные должные величины для показателя аортальной скорости пульсовой волны.

Определена оценка воспроизводимости и выполнимости методов локального и регионального измерения жесткости аорты на различных участках.

В работе впервые проведена оценка спектра ультразвуковых показателей жесткости разных отделов аорты у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией. Впервые исследованы особенности изменения аортальной жесткости ультразвуковым методом у больных с неспецифическим аортоартериитом.

Практическая значимость. Полученные нами результаты по оценке аортальной жесткости показывают необходимость измерения региональной жесткости аорты на участке от нисходящего отдела аорты до бифуркации, локальной жесткости аорты в сегментах восходящего отдела аорты на уровне 3 см дистальнее аортального клапана.

Оценка повышения региональной жесткости аорты осуществляется согласно выработанным возрастным должным величинам.

Доказана высокая степень совпадения результатов измерения аортальной скорости пульсовой волны, полученной УЗ методом с классически измеренной каротидно-фemorальной скоростью пульсовой волны, в связи с чем обеспечивается возможность выполнения современных рекомендаций измерения СПВ у больных АГ в широкой клинической практике.

Показана значимость определения соотношения локальной жесткости брюшного и грудного отделов аорты для потенциального выявления пациентов с неспецифическими воспалительными изменениями в аорте.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу Лаборатории ультразвуковых методов исследования Отдела Новых методов диагностики Института Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Апробация диссертации. Апробация диссертации состоялась 24 декабря 2014г. на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций Института Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Диссертация рекомендована к защите.

Основные положения работы доложены на V съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Москва, 2007), Российском национальном конгрессе кардиологов (2009), на конференции Artery 9 (Кембридж, 2009), на 9-м интернациональном конгрессе ICCAD (Венеция, 2011), на VI съезде

Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Москва, 2011), на конгрессе 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Лондон, 2012), на Российском национальном конгрессе кардиологов (2012), на IX всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия: вчера, сегодня, завтра» (Иваново, 2013), на конгрессе 24nd European meeting on hypertension and cardiovascular protection (Афины 2014).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 работ, в том числе 4 из них в журналах, рекомендованных ВАК, запатентовано изобретение.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 30 рисунками, 25 таблицами. Указатель использованной литературы содержит 174 библиографических источника, в том числе 21 отечественная и 153 иностранных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского Кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ. Клиническое обследование, установка и верификация диагноза в соответствии с отечественными (2010, 2014) и Европейскими методическими рекомендациями (2007, 2013) проводились в ряде клинических отделов: отделе новых методов диагностики, отделе гипертензии, отделе проблем атеросклероза, отделе сердечно-сосудистой хирургии.

В основу данного исследования вошел анализ результатов обследования 253 пациентов в возрасте от 32 до 67 лет: 74 пациента с артериальной гипертензией (АГ), большую часть которых составили пациенты с гипертонической болезнью, 44 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС), 26 пациентов с сочетанием ИБС и АГ, 23 пациента с АГ на фоне неспецифического аortoартериита (НАА) среди которых с поражениями артерий 1 типа - 22%, 2 типа - 4%, 3 типа - 65%, 4 типа - 9%, больных с наличием активности воспалительного процесса было 34% и 86 практически здоровых добровольцев контрольной группы. У 77% всех исследуемых пациентов (с ИБС и АГ на фоне НАА) исследование проводилось на фоне оптимально подобранной терапии в

связи с невозможностью ее отмены, у 23% пациентов (с АГ) без ранее назначенной терапии. Критериями исключения явились аневризматическое расширение аорты, выраженные нарушения ритма и проводимости сердца (фибрилляции предсердий, частые желудочковые или наджелудочковые экстрасистолы - более 10000 за сутки), сахарный диабет, опухоли надпочечников, стеноз почечной артерии, хронические болезни почек со снижением фильтрационной функции (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин).

Методы обследования.

Всем пациентам было выполнено общеклиническое обследование, исследование локальной жесткости грудного и брюшного отделов аорты, общих сонных артерий и региональной жесткости аорты; исследование региональной жесткости аорты с использованием сфигмографии было выполнено 61 пациенту.

Исследование локальной жесткости аорты.

Параметры локальной жесткости определялись в среднем сегменте обеих общих сонных артерий и в 4-х сегментах аорты: в восходящем отделе грудной аорты – на 3 см дистальнее аортальных клапанов, в брюшном отделе – на уровне отхождения верхней брыжеечной артерии, почечных артерий и в области бифуркации. Исследования проводили с использованием М-режима УЗИ. В двумерном В-режиме в поперечном сечении требуемой локализации брюшного отдела аорты или общей сонной артерии курсор М-режима располагали по линии диаметра сосуда. В грудном отделе аорты исследование проводили в продольном сечении сосуда. Далее проводилось измерение минимального и максимального диаметров просвета сосуда (рис.1).

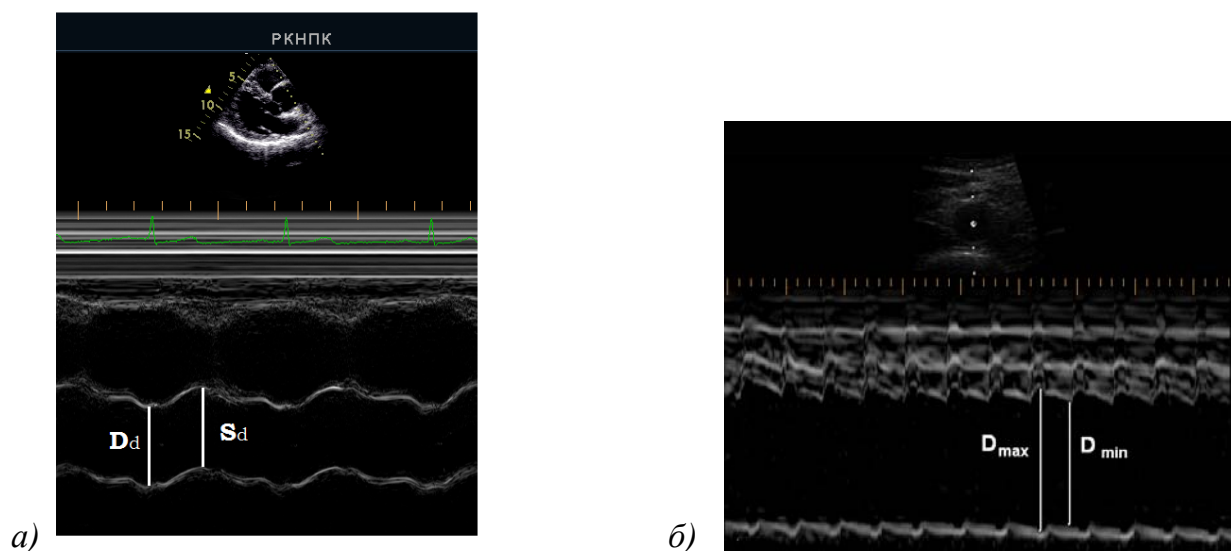


Рисунок 1. Схема измерения локальной жесткости грудного (а) и брюшного (б) отделов аорты

Расчет показателей локальной жесткости сосудов производили по формулам:

Коэффициент растяжимости, DC (Па^{-1}): $DC = (D_{\max} - D_{\min}) / D_{\min} \times P_{\text{пульс}}$;

Модуль жесткости Петерсона, E_p (Па): $E_p = (D_{\min} \times P_{\text{пульс}}) / (D_{\max} - D_{\min})$;

Индекс жесткости (stiffness parameter): $\beta = \ln(P_{\text{сист}} / P_{\text{диаст}}) / (\Delta D / D_{\min})$;

где $\Delta D = D_{\max} - D_{\min}$; D_{\max} , D_{\min} - наибольший и наименьший диаметры сосуда соответственно; ΔP - пульсовое давление; $P_{\text{сист}}$, $P_{\text{диаст}}$ - систолическое и диастолическое давление соответственно.

Исследование региональной жесткости аорты.

Для определения региональной жесткости аорты с использованием ультразвукового метода проводили синхронизированную с ЭКГ запись спектра доплеровского сдвига частот в нисходящей аорте из супрастернального доступа в нескольких сердечных циклах. Далее проводили синхронизированную с ЭКГ запись СДСЧ в брюшном отделе аорты на нужном уровне в нескольких сердечных циклах. На УЗ системе, измеряли время от зубца Q ЭКГ до начала СДСЧ в нисходящем отделе аорты (T_1) и в брюшном отделе аорты (T_2) в нескольких сердечных циклах. Время распространения пульсовой волны рассчитывали как $T = T_2 - T_1$ (рис. 2).

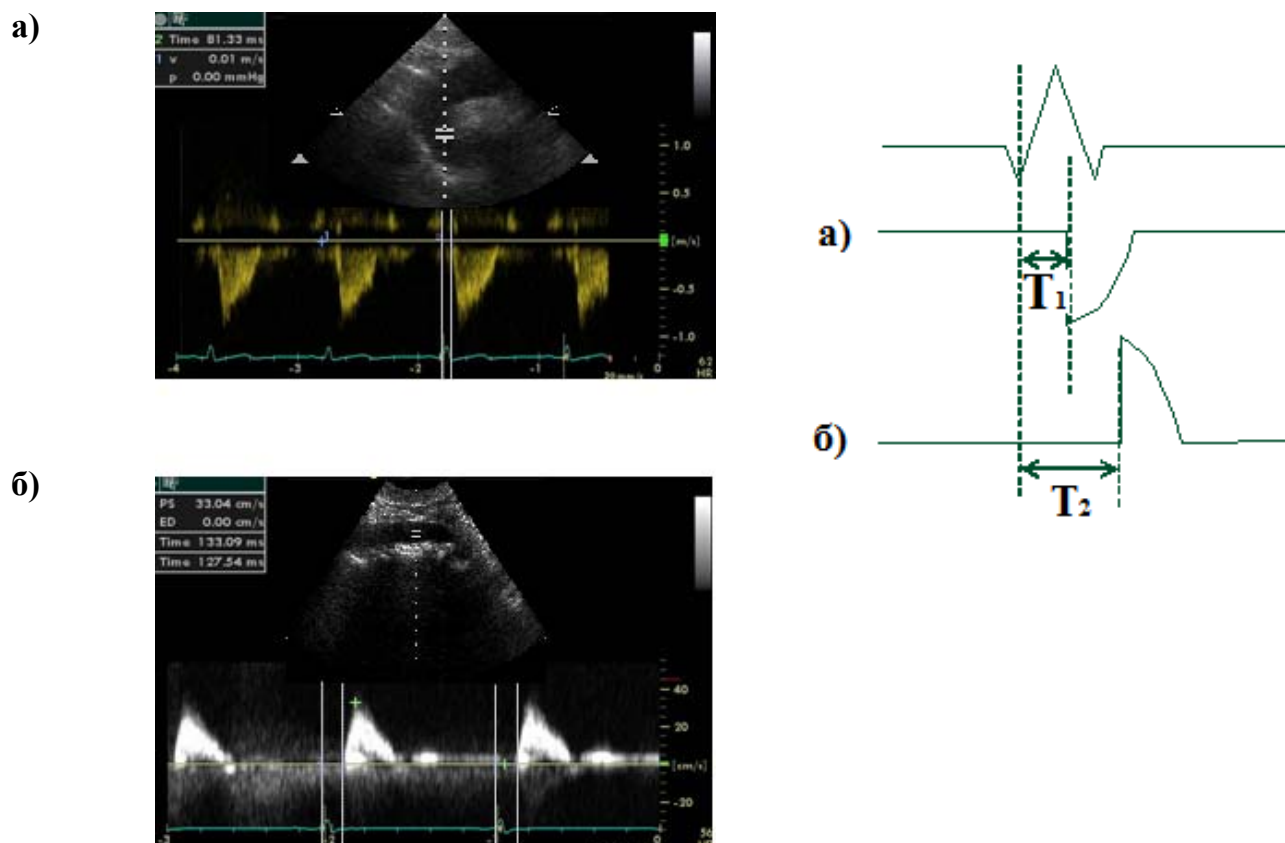


Рисунок 2. Расчет интервала времени $T=T_1-T_2$ между зубцом Q ЭКГ и началом спектра Доплеровского сдвига частот в нисходящем (а) и брюшном (б) отделе аорты (ультразвуковое и схематичное изображения)

Далее измеряли расстояние S_1 от яремной вырезки до места установки датчика на проекции брюшной аорты по поверхности тела сантиметровой лентой. Для исключения влияния конституциональных особенностей, рельефа поверхности тела измерение расстояния производили по прямой между проекциями точек установки датчиков над поверхностью тела. Для более точного расчета расстояния прохождения пульсовой волны при разработке метода были введены две поправки – относительно нисходящего отдела аорты и относительно зоны в брюшном отделе аорты (рис.3). При лоцировании СДСЧ в нисходящем отделе аорты дополнительно на приборе в В-режиме измеряли дистанцию от поверхности датчика до локализации стробируемого объема S_2 (рис.3). При лоцировании кровотока в брюшном отделе аорты под углом к поверхности датчика на приборе измеряли дистанцию от поверхности датчика до локализации стробируемого объема (c – на рис. 4). Далее рассчитывали расстояние $S_3 = c * \cos \alpha$ (угол определяется прибором автоматически). Дистанции S_2 и при

необходимости S_3 вычитали из значения расстояния S_1 , измеренного по поверхности тела. Скорректированное расстояние прохождения пульсовой волны составляет $S = S_1 - S_2 - S_3$ (рис.3). Скорость пульсовой волны в аорте вычисляли по формуле $aСПВ = S/T$.

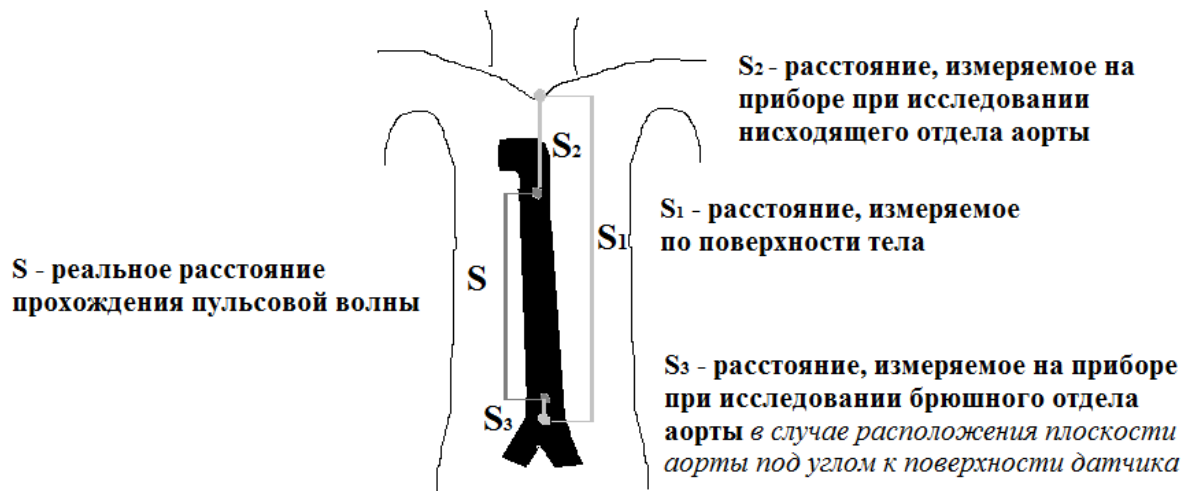


Рисунок 3. Схема измерения расстояний, используемых при расчете аСПВ

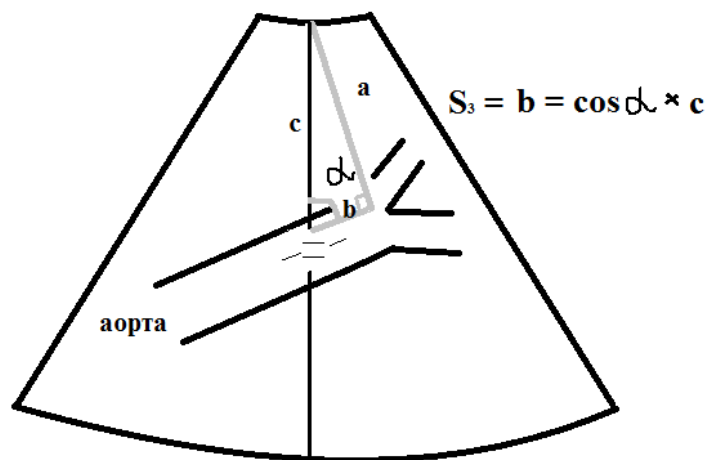


Рисунок 4. Схематичное изображение измерения расстояния S_3

В данной работе для анализа воспроизводимости и выполнимости аСПВ на разных участках аорты величину аСПВ оценивали в трех аортальных сегментах: 1) аСПВ₁ – в проксимальном – от начала нисходящего отдела до уровня отхождения верхней брыжеечной артерии; 2) аСПВ₂ – в дистальном – от уровня отхождения верхней брыжеечной артерии до бифуркации; 3) аСПВ в «общем» – состоящем из дистального

и проксимального участков – т.е. от начала нисходящего отдела аорты вплоть до бифуркации. аСПВ во всех сегментах оценивалась по описанной выше методике.

Статистическая обработка результатов производилась с использованием компьютерных программ MedCalc (MedCalc software, Бельгия) и Statistica 6.0 (StatSoft, США). Измеряемые величины представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25 и 75 процентиль).

Для оценки достоверности различий между двумя группами использовался критерий Манна-Уитни (U-критерий). Для выявления взаимосвязи между ненормально распределенными показателями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

При анализе диагностической ценности используемых методов определялись следующие показатели:

$$\text{Чувствительность} = \{ \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \} \times 100$$

$$\text{Специфичность} = \{ \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \} \times 100$$

где ИП - истинно положительные результаты

ЛП – ложно положительные результаты

ИО – истинно отрицательные результаты

ЛО – ложно отрицательные результаты

При оценке диагностической ценности результатов новых методов (степени совпадения заключений повторных исследований) использовался расчет индекса «К» (Карра).

Определение чувствительности и специфичности метода выполнялось путем построения и анализа характеристических кривых «ROC анализ». Общая точность метода представлена в виде площади под ROC-кривой: чем больше эта площадь, тем эффективнее тест.

Результаты исследования и их обсуждение.

Выполнимость и воспроизводимость ультразвуковых методов оценки жесткости аорты.

Критерием возможности проведения метода является выполнимость - отношение количества «удачных» исследований к общему количеству исследований. При оценке показателей локальной жесткости аорты максимальная выполнимость выявлена при

исследовании ГрОА – 95%, минимальная – при исследовании БрОА_{ПА} – 84% (таблица 1). При оценке региональной жесткости аорты максимальная выполнимость (95%) выявлена для общего участка аСПВ, для показателей аСПВ в проксимальном и дистальном сегментах аорты выполнимость составила по 91% и 89% соответственно (таблица 1).

Таблица 1

Выполнимость ультразвуковых методов оценки локальной и региональной жесткости аорты

Параметры		Выполнимость, %
Локальные измерения диаметров	ГрОА	95
	БрОА _{биф}	94
	БрОА _{ВБА}	89
	БрОА _{ПА}	84
аСПВ		95
аСПВ ₁		91
аСПВ ₂		89

Для всех параметров региональной жесткости аорты оценивалась внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость по методу Бленда и Альтмана с определением коэффициента вариации. Лучшая воспроизводимость (КВ 7.5-9.0) наблюдалась при оценке аСПВ, измеренной от нисходящей аорты до бифуркации (аСПВ общая), на основании исследований которой будут представлены дальнейшие результаты (таблица 2). По данным литературы также показана хорошая воспроизводимость при оценке СПВ методом ультразвукового дуплексного сканирования от дуги аорты до бифуркации аорты (Baguet J-P., 2003).

Таблица 2

Внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость региональных параметров жесткости аорты

Параметр	КВ,%(в/о)	КВ,%(м/о)
аСПВ ₁	18,3	
аСПВ ₂	57	
аСПВ	7,7	9,3

Примечание:

в/о-внутриоператорская,

м/о - межоператорская

Таблица 3

Внутриоператорская воспроизводимость локальных параметров жесткости аорты

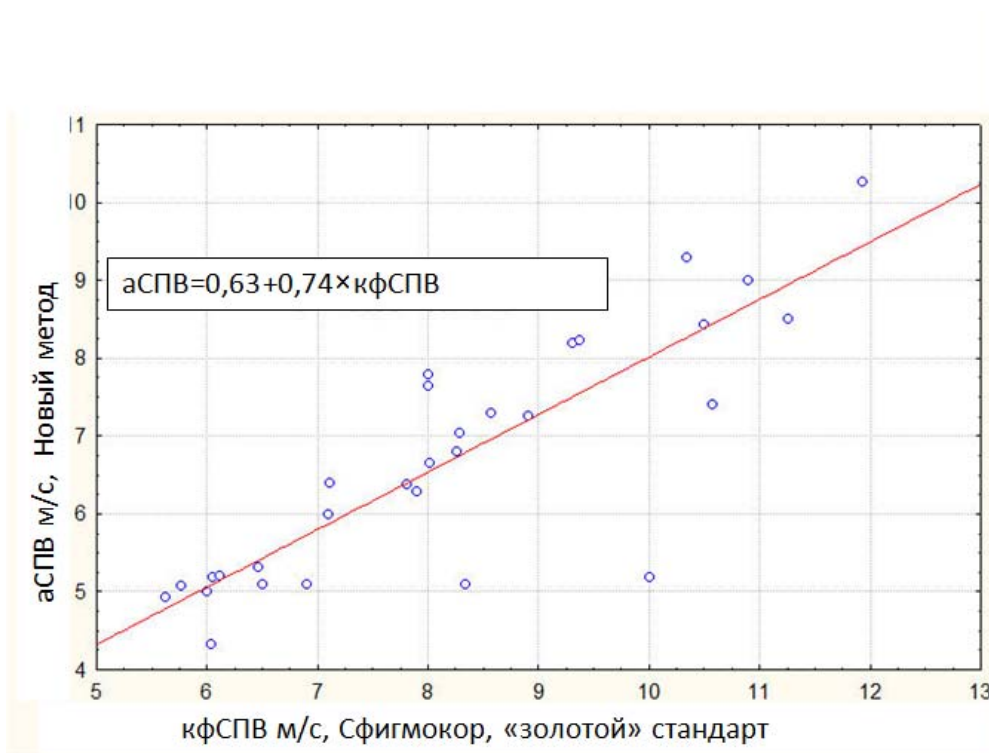
Параметр		КВ%	Параметр		КВ%
ГрОА	β	11,8	БрОА _{биф}	β	16,6
	Ер	11,4		Ер	20
	DC	11		DC	15
БрОА _{ВБА}	β	31	БрОА _{ПА}	β	32,6
	Ер	31,4		Ер	32,9
	DC	23		DC	19,6

Для всех расчетных показателей локальной жесткости оценивалась внутриоператорская воспроизводимость по методу Бленда-Альтмана. Хорошая воспроизводимость (КВ 11 - 11,8%) наблюдалась при исследовании ГрОА. Среди точек локализации измерения локальных показателей жесткости в брюшном отделе аорты достаточная воспроизводимость (КВ 15-20%) выявлена при исследовании БрОА на уровне бифуркации. Дальнейшие исследования показателей локальной жесткости аорты проводились в этих сегментах (таблица 3). В ряде исследований получена высокая воспроизводимость измерения диаметров аорты [Nemes A., 2008, Lim Y-H., 2013]. Информация о воспроизводимости расчетных локальных индексов жесткости аорты встречается значительно реже. В исследовании [Beales L., 2011]

получена низкая воспроизводимость для индексов жесткости брюшного отдела аорты. Результаты [Sayin M.R., 2012] свидетельствуют о хорошей воспроизводимости для индексов жесткости грудного отдела аорты.

Сравнение результатов УЗ исследования региональной жесткости аорты с данными сфигмографии и выработка должных величин аСПВ

При сопоставлении аСПВ, измеренной УЗ методом и кфСПВ, признанной «золотым стандартом», измеренной классическим сфигмографическим методом аСПВ составила 6,5 (5,2;7,8) м/с; и была на 17% ниже, чем кфСПВ, которая составила 8,0 (6,6;9,4) м/с. Однако отмечалась тесная корреляция между двумя значениями СПВ, $r=0.85$, $p<0,0001$. Взаимосвязь значений СПВ, измеренных двумя методами, описывается следующей формулой $aСПВ = 0,63+0,74 \times кфСПВ$ (рис.3).

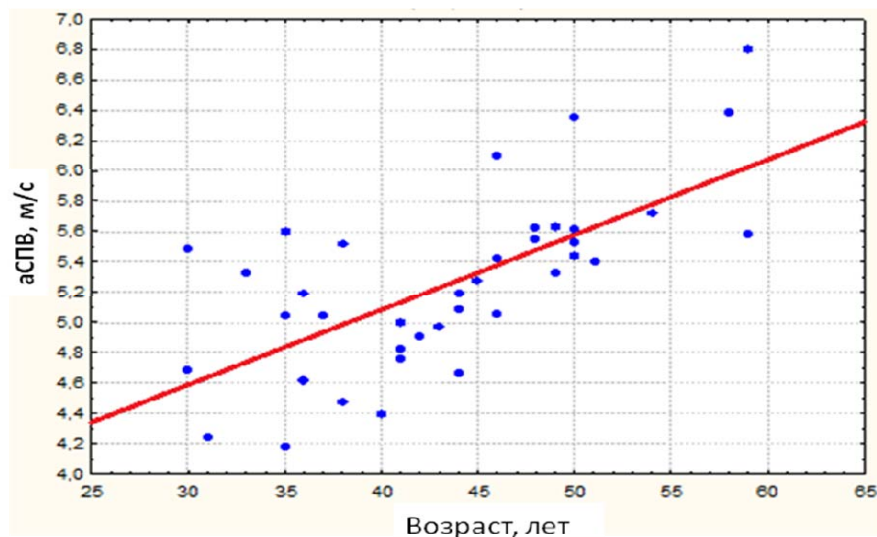


$r=0.85, p<0,0001$

Рисунок 3. Сопоставление значений аСПВ, измеренной УЗ методом и кфСПВ, измеренной сфигмографическим методом

Для выработки «должных величин» применялось 2 подхода. В первом использовались результаты группы практически здоровых добровольцев. Наблюдалась

сильная зависимость между аСПВ и возрастом исследуемых (рис.4). Коэффициент корреляции составил $r=0,66$ ($p=0,0001$). Между подгруппами четвертой и пятой возрастной декады не выявлено достоверных отличий аСПВ. Однако в подгруппе 50-59 лет ($n=9$) аСПВ достоверно возрастала до $5,6$ ($5,4; 6,4$) м/с ($p<0,001$).



$r=0.66, p<0,0001$

Рисунок 4. Зависимость между аСПВ и возрастом в группе контроля

Для сопоставления наших данных с результатами других исследователей мы применили второй подход, используя данные популяционного исследования, выполненного в Европейских странах [Boutouçie P., 2010]. Измерение кфСПВ было проведено у 1455 практически здоровых добровольцев, что позволило определить нормативы для данного показателя в зависимости от возраста. Для того чтобы сопоставить эти данные со своими результатами мы применили полученную нами ранее формулу пересчета $аСПВ = 0,63 + 0,74 \times кфСПВ$. Таким образом, для аСПВ, измеряемой УЗ методом, получены следующие значения верхней границы нормы для каждой возрастной декады: у лиц младше 30 лет – 5,9 м/с, 30-39 лет – 6,6 м/с, 40-49 лет – 7,0 м/с, 50-59 лет – 8,0 м/с, 60-69 лет – 10,3 м/с, старше 70 лет 11,4 м/с (таблица 4). Очевидно, пересчетные значения и наши результаты практически совпали, что позволяет с большей степенью надежности ориентироваться на предложенные величины при оценке повышенной жесткости аорты.

Нормальные значения СПВ в зависимости от возраста по данным двух методов

Возраст лет	кфСПВ м/с n=1455 (Boutouyrie, 2010)	аСПВ м/с Расчетная	аСПВ м/с Измеренная
Меньше 30	6,1 (5,3 - 7,1)	5,1 (4,6 - 5,9)	
30-39	6,4 (5,2 - 8,0)	5,4 (4,5 - 6,6)	5,0 (4,3 - 5,5)
40-49	6,9 (5,9 - 8,6)	5,7 (5,0 - 7,0)	5,1 (4,7 - 5,7)
50-59	8,1 (6,3 - 10,0)	6,6 (5,3 - 8,0)	5,8 (5,4 - 6,8)
60-69	9,7 (7,9 - 13,1)	7,8 (6,5 - 10,3)	
Больше 70	10,6 (8,0 - 14,6)	8,5 (6,6 - 11,4)	

Для определения возможностей УЗ метода исследования региональной жесткости аорты было проведено измерение аСПВ УЗ методом и кфСПВ прибором сфигмокор у 61 человека, среди которых были пациенты с АГ и практически здоровые добровольцы. Приведенные выше «возрастные нормы» использовали в качестве верхних границ для выявления повышенной жесткости аорты. По данным сфигмографии повышенная жесткость выявлена у 23 пациентов, по данным УЗ метода – у 19 пациентов, СПВ была в пределах нормальных значений у 38 пациентов по данным сфигмографии и у 34 пациентов по данным УЗ метода. Выявлены высокие специфичность 89% и чувствительность 83%. Коэффициент каппа составил 0,75, что свидетельствует о высокой согласованности результатов двух методов (таблица 5). Наши результаты согласуются с исследованиями [Calabia J., 2011], которые также получили высокую меру согласия каппа между значениями кфСПВ, измеренной с использованием ультразвукового дуплексного сканирования и прибором Complior.

Возможности ультразвукового метода измерения СПВ в выявлении повышенной жесткости аорты в сопоставлении с сфигмографическим методом («золотым» стандартом)

Показатели	Значения
Чувствительность, %	0,83
Специфичность, %	0,89
Каппа	0,75±0,086 95%CI = 0.58-0.92

Особенности аортальной жесткости у пациентов с различными нозологиями

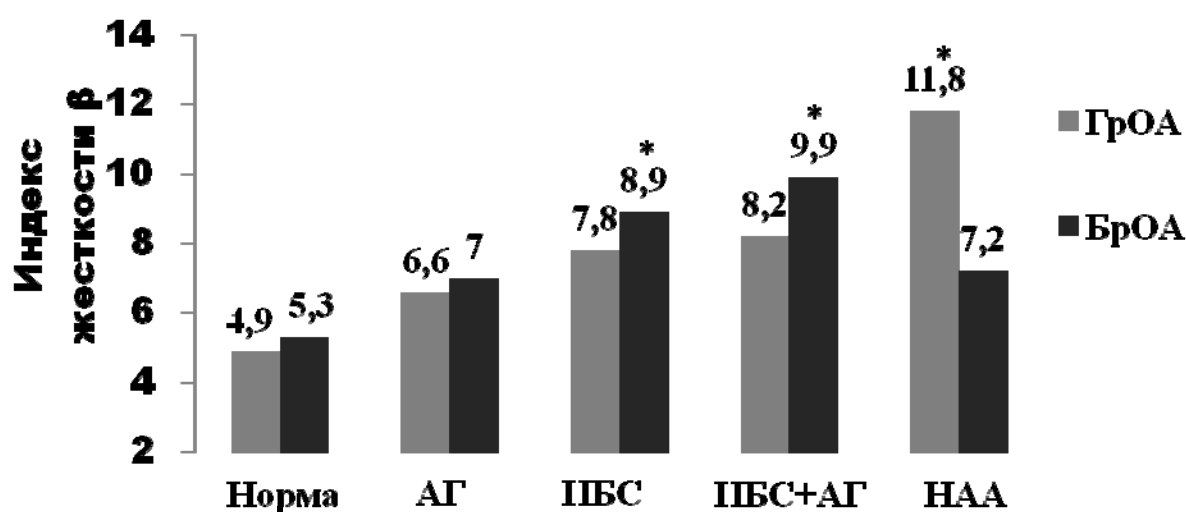
Выявление пациентов с повышенной жесткостью аорты, по региональному показателю аСПВ было проведено в исследуемых группах пациентов. Значения аСПВ каждого пациента сопоставлялись с выработанными критериями, зависящими от возраста. Из таблицы 6 видно, что наибольший процент значений аСПВ, превышающих должные, 78% наблюдался у пациентов с НАА, 30% которых находились в стадии обострения воспалительного процесса и более 80% которых не достигло целевых цифр АД, несмотря на принимаемую терапию.

В группе с ИБС и АГ показатель аСПВ был выше нормы у 77% пациентов. В группе пациентов с АГ, не принимающих терапию, значения аСПВ выходили за пределы нормальных значений у 52% пациентов. В группе с ИБС - значения аСПВ были превышены у 42% пациентов. В группе контроля аСПВ всех исследуемых находилась в пределах возрастной нормы (таблица 6). Полученные результаты свидетельствуют о возможности выявления пациентов кардиологического профиля с повышенной жесткостью аорты с использованием выработанных нормативов.

Выявление пациентов с повышенной жесткостью при различных сердечно-сосудистых патологиях

Нозология	АГ n=23	ИБС n=42	ИБС+АГ n=26	НАА n=23	Контроль n=34
Возраст, лет	45 (35;53)	45 (39;47)	47 (43;53)	39 (34;55)	43 (37;46)
Пациенты с повышенной аСПВ, %	52%	42%	77%	78%	0%

При исследовании *локальных* параметров жесткости грудного и брюшного отделов аорты выявлено достоверное прогрессивное возрастание при сравнении с группой контроля во всех исследуемых группах, кроме индекса β брюшного отдела аорты в группе пациентов с НАА (рис.5).



* $p < 0,05$

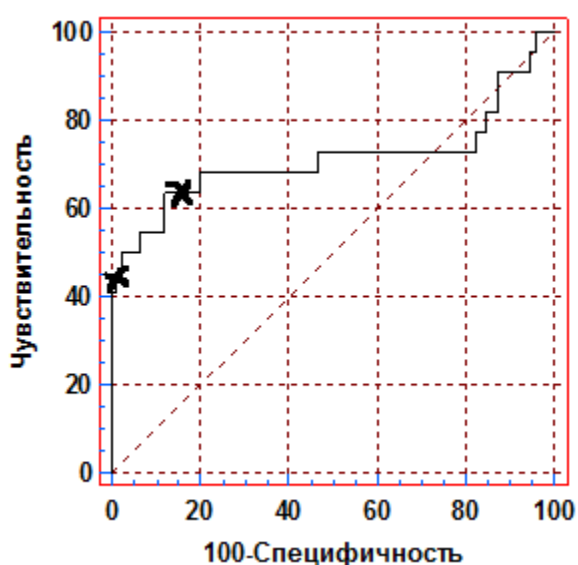
Рисунок 5. Сравнение индекса жесткости β ГрОА и БрОА у пациентов группы нормы и у пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями

Анализ изменений аортальной жесткости от грудного отдела аорты к брюшному у пациентов пятой возрастной декады показал прогрессивное возрастание жесткости аорты от центра к периферии в группе контроля на 6%. Эта тенденция сохраняется и

при поражении аортальной стенки – в группах с АГ на 8%, ИБС на 14%, ИБС и АГ на 21% (рис.5). При этом выявляется парадоксальная картина в группе с НАА – высокая локальная жесткость ГрОА, которая существенно и достоверно уменьшается в БрОА (-63%), несмотря на то, что большинство пациентов с НАА относилось к 3 типу – с вовлечением в патологический процесс брюшного отдела аорты и ее ветвей.

Соотношение локальных параметров жесткости брюшного и грудного отделов аорты – показатель прироста периферической жесткости, может рассматриваться как критерий наличия неоднородных процессов в аорте.

С целью изучения соотношения жесткости брюшного и грудного отделов аорты был применен метод операционных характеристик и построена ROC – кривая. Площадь под кривой составила 0.71, и при соотношении жесткости брюшного и грудного отделов аорты, «индекса неоднородности» = 0.89 оптимальное сочетание чувствительности и специфичности составило 64% и 88% соответственно (рис.6).



Площадь под кривой = $0,71 \pm 0,055$, $p < 0,05$

При БрОА/ГрОА=0.89 Чувствительность 64%, Специфичность 88%

При БрОА/ГрОА=0.5 Чувствительность 44%, Специфичность 100%

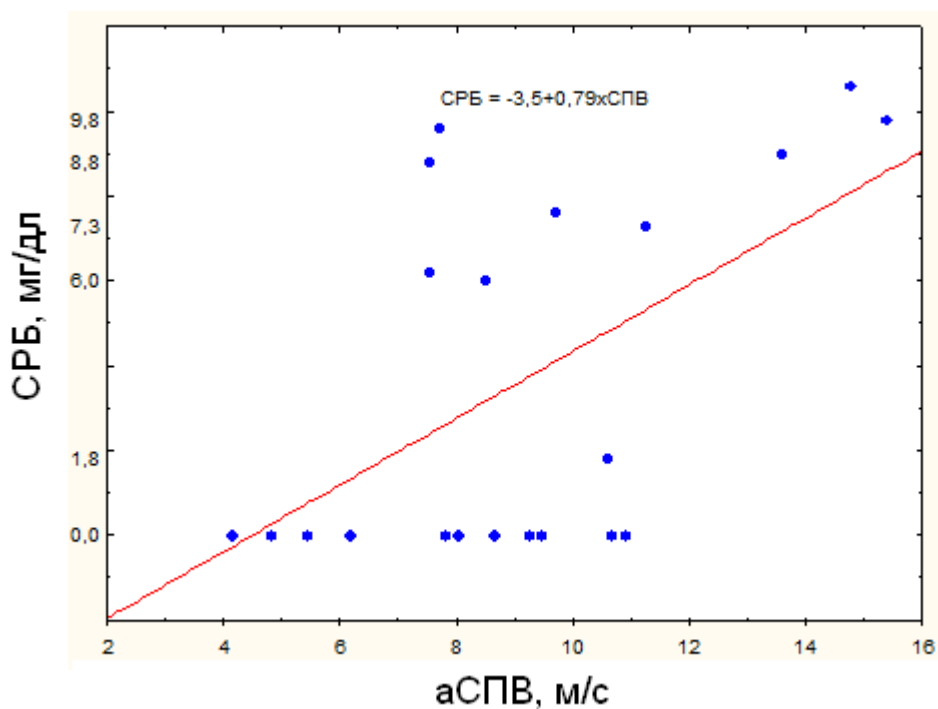
Рисунок 6. Чувствительность и специфичность «индекса неоднородности» при выявлении пациентов с воспалительными изменениями в аорте при различных отрезных значениях

Таким образом, при значениях соотношения (β БрОА/ β ГрОА) ниже 0.89 выявляется парадоксально низкая жесткость БрОА. Приняв за критерий

неоднородности полученное оптимальное отрезное значение $\text{BrOA/GrOA}=0.89$, в каждой исследуемой группе было проанализировано количество пациентов со значением «индекса неоднородности» $\text{BrOA/GrOA}<0.89$ – то есть был определен процент пациентов с парадоксальным преобладанием жесткости брюшного отдела аорты над жесткостью грудного отдела аорты в каждой группе. Критерию $\text{BrOA/GrOA}<0.89$ соответствовало только 9% пациентов контрольной группы, 9% пациентов с АГ, 12% пациентов с ИБС, 19% пациентов с ИБС и АГ и 68% пациентов с НАА.

При значении соотношения $\beta\text{BrOA}/\beta\text{GrOA}=0,51$ специфичность достигает 100%, при этом чувствительность падает до 44% - т.е. в нашем исследовании было выявлено 44% пациентов с НАА со значением соотношения жесткостей ниже 0,5 (рис.6). Такое соотношение больше не было выявлено ни в одной исследуемой группе. Подобный анализ у этой категории больных не встречается в литературных источниках.

При анализе связи активности воспалительного процесса и региональной жесткости аорты у пациентов с НАА наблюдается умеренная достоверная корреляция уровня С-реактивного белка и значения аСПВ с коэффициентом корреляции 0,46, $p=0,03$ (рис. 7). Хотя по данным [Ng W., 2006] при сопоставлении значений кфСПВ и уровня СРБ у пациентов с НАА взаимосвязи не получено. В нашей работе у пациентов с НАА с активностью воспалительного процесса аСПВ выше по сравнению с таковой у пациентов без наличия активности воспалительного процесса, 11,2 (7,7; 13,6) м/с и 8,6(7;10,6) м/с соответственно, но без достоверных отличий.



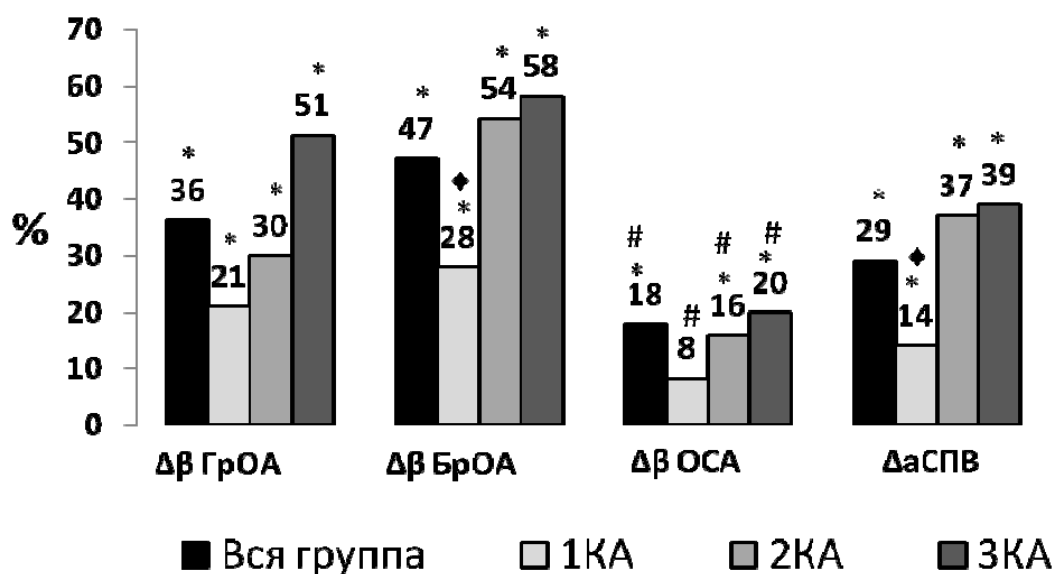
$$r=0.46, p=0,03$$

Рисунок 7. Линейная корреляция уровня С-реактивного белка и аСПВ у пациентов с НАА

Увеличение жесткости аорты неоднократно было показано ранее на группах с широко распространенным сочетанием ИБС и АГ [Vlachopoulos С., 2010; Mitchell G.F., 2010]. Для того, чтобы изучить влияние на аортальную жесткость ИБС без АГ была сформирована группа пациентов мужского пола с ИБС без АГ возрастом 44 (40;48) года.

Даже при отсутствии фактора АГ отмечается увеличение жесткости аорты на 30-50% (рис.8). Все показатели испытывают сильную динамику. Локальные показатели демонстрируют более существенную динамику.

При этом показатели жесткости сонных артерий существенно проигрывают по степени прироста при ИБС по сравнению с аортальными сегментами. Минимальный прирост жесткости отмечается при поражении одной магистральной коронарной артерии, максимальный – при поражении трех (рис.8). Эту закономерность отмечали и другие авторы [Alarhabi A.,2009, Yildiz A., 2008].



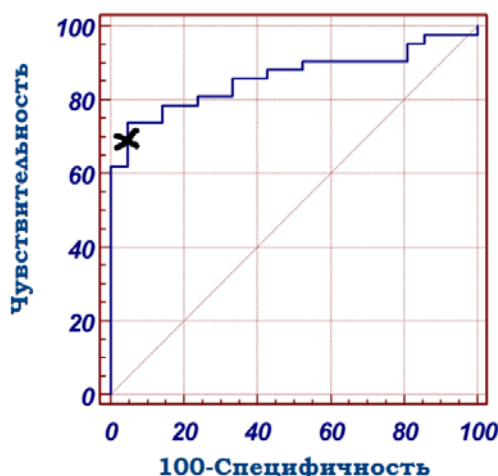
* $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля

♦ $p < 0,05$ при сравнении 1КА и 2КА

$p < 0,001$ - по сравнению с показателями аортальных сегментов

Рисунок 8. Относительный прирост показателей артериальной жесткости у пациентов с ИБС без АГ у лиц мужского пола пятой возрастной декады

Полученные результаты позволили поставить вопрос – может ли жесткость аорты быть индикатором поражения коронарных артерий. С использованием метода операционных характеристик было определено, что у пациентов мужского пола с ИБС без АГ пятой возрастной декады при превышении аСПВ верхнего возрастного предела более чем на 11%, можно предполагать наличие повреждения коронарных артерий с чувствительностью 74% и специфичностью 95% (рис. 9). При этом риск наличия стеноза КА возрастает в 2,7 раза.



Чувствительность 74; Специфичность 95; при $\Delta\text{СПВ}\%=11\%$;

Площадь под кривой $0,85\pm 0,05$ ($p<0,05$)

Рисунок 9. Информативность относительного прироста $\Delta\text{аСПВ}$ у лиц мужского пола пятой возрастной декады

Таким образом, поскольку показатель аСПВ продемонстрировал хорошую воспроизводимость, полученные результаты могут иметь практическую значимость при индивидуальном анализе.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный новый метод оценки региональной жесткости аорты с использованием ультразвукового дуплексного сканирования был успешно реализован в 89-95% исследований, но хорошая воспроизводимость достигалась при измерении скорости пульсовой волны от начала нисходящего отдела аорты до бифуркации (КВ 7-9%).

2. С возрастом аортальная скорость пульсовой волны существенно повышается. Установлены следующие оценочные верхние границы аортальной скорости пульсовой волны для возрастных интервалов: менее 30 лет – 5,9 м/с, 30-39 лет – 6,6 м/с, 40-49 лет – 7,0м/с, 50-59 лет – 8,0м/с, 60-69 лет – 10,3 м/с, старше 70 лет - 11,4м/с.

3. Измерение локальной жесткости аорты с использованием М-режима ультразвукового сканирования в четырех сегментах аорты было успешно выполнено в 84-95% исследований, однако достаточная воспроизводимость для анализа индивидуальных значений продемонстрирована только для грудного отдела аорты (КВ 10-11.8%).

4. Предложенный метод измерения аортальной СПВ позволяет у больных АГ 2 и 3 степени выявлять субъектов с повышенной жесткостью аорты с чувствительностью 83% и специфичностью 89% и с высокой степенью совпадения с классическим методом (каппа = 0,75).

5. Превышение возрастных «должных» величин аортальной скорости пульсовой волны выявляется у 42% пациентов с ИБС, у 52% пациентов с АГ, у 77% пациентов с ИБС и АГ.

6. Больные с ИБС пятой возрастной декады при нормальном уровне АД характеризуются повышенной региональной и локальной жесткостью аортальных сегментов. При этом жесткость аорты растет с увеличением числа пораженных коронарных артерий.

7. В группе пациентов с НАА выявляется повышенная региональная жесткость аорты у 78% пациентов, при этом наблюдается существенное увеличение жесткости грудного отдела аорты при незначительном возрастании жесткости брюшного отдела аорты. Парадоксальное соотношение жесткости брюшного и грудного отделов аорты менее 0,5 выявляется у 44% пациентов с НАА, но не наблюдается в других обследованных группах пациентов и у практически здоровых людей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании больных с АГ с целью выявления доклинического поражения аорты рекомендован разработанный ультразвуковой метод оценки жесткости аорты с измерением аортальной СПВ. При интерпретации данных рекомендуется использовать полученные в данном исследовании возрастные «должные» величины: менее 30 лет – 5,9 м/с, 30-39 лет – 6,6 м/с, 40-49 лет – 7,0 м/с, 50-59 лет – 8,0 м/с, 60-69 лет – 10,3 м/с, старше 70 лет - 11,4 м/с.

2. Целесообразно проводить расчет соотношения локальной жесткости брюшного и грудного отделов аорты и при значении соотношения менее 0,5 рекомендуется дообследование пациента на предмет выявления неспецифического воспалительного процесса в аорте.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Андреевская М.В., Саидова М.А., Рогоза А.Н. Воспроизводимость результатов определения ригидности аорты ультразвуковыми методами. Тезисы 5 Съезда Российской ассоциации специалистов УЗ диагностики в медицине: Москва, 18-21 сентября, 2007:78
2. Андреевская М.В. Чихладзе Н.М. Саидова М.А. Возможности ультразвуковых методов оценки ригидности аорты и ее значимость при патологии сердца и сосудов. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2009; №2: 91-100
3. Andreevskaya M.V., Makhmudova Kh.A., Moiseeva N.M., Balakhonova T.V., Kozlov S.G., Rogoza A.N. Results of the two methods of aortic stiffness estimation in young and middle aged patients with coronary artery disease. Thesis of Artery 9. The ninth conference in a series of meeting to provide a forum for discussion on arterial structure and function. Cambridge, 2009, vol. 3, issue 4: 163
4. Махмудова Х.А., Андреевская М.В., Моисеева Н.М., Балахонова Т.В., Козлов С.Г., Рогоза А.Н. Жесткость аорты у больных ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста по данным двух методов исследования. Тезисы к Российскому национальному конгрессу кардиологов, Москва. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6): 230
5. Андреевская М.В., Махмудова Х.А., Саидова М.А., Козлов С.Г., Рогоза А.Н. Взаимосвязь жесткости брюшного и грудного отделов аорты и общих сонных артерий с поражением коронарных артерий. Тезисы к конгрессу Радиология 2011. Диагностическая и интервенционная радиология. 2011; Том 5, №2:31
6. Андреевская М.В., Махмудова Х.А., Саидова М.А., Чихладзе Н.М., Козлов С.Г., Рогоза А.Н. Новые подходы в исследовании взаимосвязи жесткости брюшного, грудного отделов аорты и общих сонных артерий с поражением коронарных артерий. Кардиологический вестник. 2011; №2: 20-25
7. Kozlov S., Balachonova T., Makhmudova H., Tripoten M., Andreevskaya M., Rogoza A. Carotid atherosclerosis, endothelial dysfunction, and aortic stiffness in young and middle-aged men with coronary artery disease. 9th international congress on coronary artery disease; Venice, 2011.,p. 427
8. Андреевская М.В., Рогоза А.Н., Саидова М.А., Сергеева М.В. Оценка жесткости аорты ультразвуковыми методами в сравнении с данными, полученными с

использованием Сфигмографа. Тезисы VI съезда РАСУДМ. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011; №4: 100

9. Kozlov S., Balachonova T., Machmudova H., Tripoten M., Andreevskaya M., Rogoza A., Kuharchuk V. Carotid Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffness in Young and Middle-Aged Men with Coronary Artery Disease. *International Journal of Vascular Medicine*. 2012, Article ID 950130, 5 pages

10. Andreevskaya MV, Sivakova OA, Chichladze NM, Saidova MA, Rogoza AN. Comparative assessment of large artery stiffness in essential hypertension. *Journal of Hypertension*. 2012; Vol.30: 428-429

11. Козлов С.Г., Балахонова Т.В., Махмудова Х.А., Трипотень М.И., Андреевская М.В., Рогоза А.Н. Структурно-функциональные изменения артерий у мужчин молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2013; №5, том 53: 15-19

12. Andreevskaya M., Sivakova O., Chikhladze N., Saidova M., Rogoza A., Chazova I. Possibilities of high-resolution vessel ultrasound in diagnosis of inflammatory wall changes in patients with Takayasu arteritis and Arterial hypertension. 24nd European meeting on hypertension and cardiovascular protection, Athens, 2014. *Journal of Hypertension*. 2014; Vol.32, Abstract book, e222: PP 08.09

13. Андреевская М.В., Рогоза А.Н., Саидова М.А., Чихладзе Н.М. Определение скорости пульсовой волны в аорте с использованием метода ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиологический вестник*. 2014; №3: 75-83

14. Андреевская М.В., Богиева Р.М., Саидова М.А., Рогоза А.Н. Способ выявления повышенной жесткости аорты у пациентов с кардиопатологиями. 10.04.2014. бюл. №10. RU 2 511 059. Патент