

# НОВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СПОСОБ ОЦЕНКИ ТОНУСА ВЕН ЧЕЛОВЕКА ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ЗАДАЧАМ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ВЕНОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А. Ю. Модин, В. С. Шашков<sup>1</sup>

Представлены результаты экспериментального обоснования нового способа оценки тонуса вен человека, основанного на принципах классической окклюзионной плетизмографии и ультразвукового двухмерного изображения поперечного сечения поверхностно расположенных вен верхней конечности. Показано, что прирост площади поперечного сечения вен при различных уровнях окклюзионного давления коррелирует с приростом объема дистально расположенного сегмента конечности по данным водной плетизмографии. На примере дигидроэрготамина и нитроглицерина как вазоактивных веществ, оказывающих противоположное влияние на тонус вен, показано, что предлагаемый способ может найти применение в области клинической фармакологии венотропных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** ультразвуковой метод оценки тонуса вен человека, нитроглицерин, дигидроэрготамин

### ВВЕДЕНИЕ

Стандартным методом определения тонуса вен у человека продолжает оставаться окклюзионная плетизмография. Классический вариант этой методики, предусматривающий использование водных плетизмографов [1, 6, 10], из-за высокой трудоемкости не нашел широкого применения в клинической практике. В настоящее время с целью количественной оценки тонуса периферических вен используется модифицированный метод окклюзионной плетизмографии, при котором объем депонируемой в венах крови определяется не прямым способом, то есть не по количеству вытесненной воды, а непрямым — по изменению длины окружности сегмента конечности дистальнее уровня фиксации пневматической окклюзионной манжеты. Прирост длины окружности при этом регистрируется датчиком Уитни, представляющим собой в типичном случае растягивающуюся эластичную трубку, заполненную ртутью и генерирующую сигнал за счет изменения электрического сопротивления. С помощью такой модификации проведены большая часть исследований в области клинических испытаний веноактивных лекарственных средств и большинство работ по изучению влияния на тонус вен человека экстремальных факторов среды за последние полвека [5, 7, 8, 11, 12]. Существуют и иные способы определения тонуса вен, основанные на принципах окклюзионной плетизмографии и позволяющие оценивать исследуемую

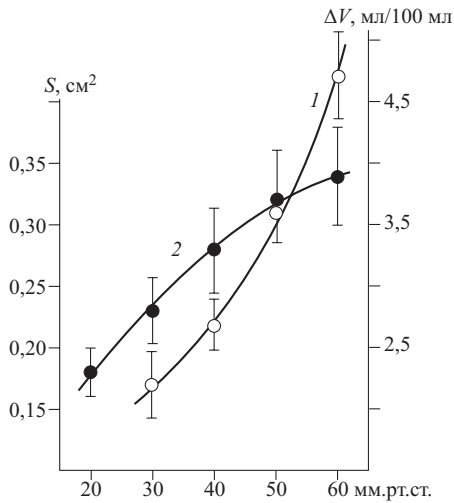
функцию для конкретного сосуда по изменению его диаметра с помощью индуктивных датчиков перемещения [4].

В настоящее время в практику клинической флебологии интенсивно внедряются методы ультразвукового исследования. Основное предназначение этих методов традиционно видят в диагностике морфологических изменений вен, включая нарушение их проходимости [3, 9], при этом собственно функциональное состояние морфологически неизмененного венозного русла, как правило, не изучается. Целью настоящего исследования — разработка способ количественной оценки тонуса периферических вен человека на основе ультразвуковой визуализации и принципов окклюзионной плетизмографии применительно к задачам клинической фармакологии веноактивных лекарственных средств.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены с участием 12 (8 мужчин, 4 женщины) практически здоровых добровольцев нормостенического телосложения в возрасте от 23 до 42 лет (средний возраст  $37,1 \pm 5,8$  лет). Объектом исследования служили вены верхних конечностей. В качестве эталонного метода оценки тонуса вен использована водная окклюзионная плетизмография. Для этого обследуемый помещал кисть и дистальную часть предплечья в емкость, которая затем заполнялась водой. Температура воды в плетизмографе поддерживалась на уровне  $30^\circ\text{C}$ . Окклюзионная пневматическая манжета фиксировалась на предплечье в непосред-

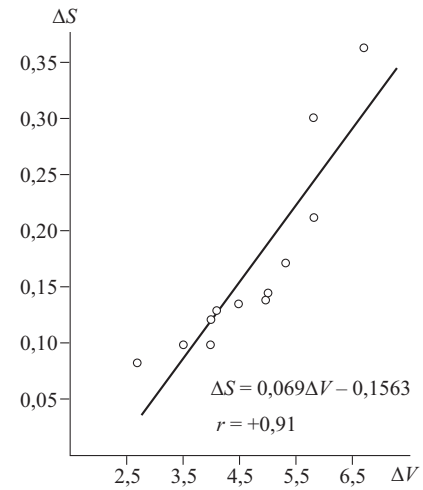
<sup>1</sup> ГНЦ РФ — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, 123007, Хорошевское шоссе, 76-а.



**Рис. 1.** График зависимости прироста объема кисти (1 —  $\Delta V$ , мл/100 мл) и площади поперечного сечения вены локтевого сгиба (2 —  $S$ ,  $\text{см}^2$ ) здорового человека от величины окклюзионного давления.

венной близости к диафрагме плетизмографа. Исходное (фоновое) давление в манжете поддерживалось на уровне 20 мм рт. ст. регистрацию изменений объема сегмента конечности осуществляли по прошествии 2 мин от начала очередной ступени повышения давления в окклюзионной манжете. Использованы 4 ступени компрессии — 30, 40, 50 и 60 мм рт. ст., переходящие последовательно от меньшей к большей без промежуточного возврата к исходному уровню давления в окклюзионной манжете. Объем сегмента конечности, заключенного в плетизмограф, определяли методом вытеснения воды.

Для оценки тонуса вен ультразвуковым способом применена та же схема создания ступенчатой компрессии и те же абсолютные значения давления в окклюзионной манжете. Последнюю в этом случае фиксировали на плече и с помощью линейного датчика 10 МГц (ангиологическая диагностическая система Image Point Hx, HP) осуществляли поперечное сканирование вен локтевого сгиба. Полученное изображение кубитальной вены фиксировали и проводили измерение ее внутреннего диаметра и площади поперечного сечения. В целях направленного изменения тонуса вен обследуемые принимали вазоактивные лекарственные



**Рис. 2.** Корреляция между приростом объема кисти ( $\Delta V$ ) и приростом площади поперечного сечения вены локтевого сгиба ( $\Delta S$ ) при окклюзионном давлении 60 мм рт. ст.

средства — нитроглицерин (0,0005 г сублингвально) для снижения тонуса вен [2, 8] и дигидроэрготамин (7,5 мг внутрь за 1,5–2 ч до начала измерений) для его повышения [4, 10]. Тонус вен каждым из названных методов определяли в разные дни с перерывом не менее трех суток для каждого обследуемого. Учитывая кратковременный характер венодилатирующего действия нитроглицерина, в части исследований с его назначением тестирование ограничивалось ступенями компрессии 30 и 40 мм рт. ст. или 30 и 50 мм рт. ст., при этом тестирование при уровнях компрессии 50 и 60 мм рт. ст. или 40 и 60 мм рт. ст. соответственно, осуществляли в другой день.

Результаты исследований представляли в виде средних значений и среднеквадратических отклонений. Статистическая обработка включала корреляционный и регрессионный анализ. Достоверность различий оценивали с помощью парного Т-критерия Вилкоксона. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

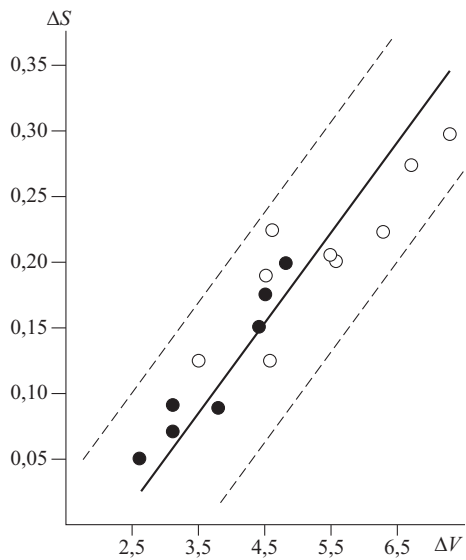
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение давления в окклюзионной пневматической манжете приводило к последовательному увеличению объема сегмента, заключенного в плетизмограф, а также к увеличению внутреннего диаметра и

### Изменение емкостной функции вен кисти ( $\Delta V$ ) и площади поперечного сечения вены локтевого сгиба ( $S$ ) под влиянием нитроглицерина и дигидроэрготамина (в % к исходным значениям)

Показатель	Препарат (число наблюдений)	Окклюзионное давление, мм рт. ст.				
		20	30	40	50	60
$\Delta V$	Нитроглицерин (9)	—	+ 20 ± 12*	+ 17 ± 13*	+ 19 ± 8**	+ 15 ± 11*
	Дигидроэрготамин (7)	—	- 29 ± 13*	- 23 ± 9*	- 23 ± 11**	- 21 ± 11**
$S$	Нитроглицерин (12)	+ 46 ± 16**	+ 35 ± 16**	+ 36 ± 17*	+ 40 ± 17*	+ 38 ± 10*
	Дигидроэрготамин (12)	- 40 ± 8**	- 32 ± 8**	- 27 ± 6**	- 25 ± 6**	- 28 ± 6**

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ .



**Рис. 3.** Прирост объема кисти ( $\Delta V$ ) и прирост площади поперечного сечения вены локтевого сгиба ( $\Delta S$ ) при окклюзионном давлении 60 мм рт. ст. после приема веноактивных лекарственных средств.

Светлые кружочки — нитроглицерин, темные — дигидроэрготамина. Пунктирные линии — границы доверительного интервала, сплошная линия — исходная ось регрессии  $\Delta S$  по  $\Delta V$ .

площади поперечного сечения кубитальной вены. Кривые зависимости регистрируемых показателей от величины окклюзионного давления различались тем, что при использовании классической водной плетизмографии крутизна наклона по мере увеличения давления возрастала, а при ультразвуковом способе определения растяжимости вен, наоборот, уменьшалась (рис. 1). Исходя из этого можно предполагать, что с увеличением сопротивления венозному оттоку роль стволовых вен как депо крови имеет определенную тенденцию к уменьшению, а аналогичная роль венул и мелких вен, напротив, возрастает. Не исключено, однако, что значительный вклад в характер зависимости изменений емкостной функции вен ( $\Delta V$ ) от величины окклюзионного давления вносят и процессы капиллярной фильтрации. Названными обстоятельствами объясняется тот факт, что поиск корреляционной связи между регистрируемыми параметрами  $\Delta V$  и изменений площади поперечного сечения вен ( $\Delta S$ ) во всем диапазоне значений окклюзионного давления дал невысокий коэффициент линейной корреляции ( $r = +0,67$ ). При повторении анализа отдельно для каждого уровня давления коэффициенты линейной корреляции возрастали, составляя от  $+0,71$  до  $+0,91$  (рис. 2). Это свидетельствует о том, что емкостной потенциал периферических вен, независимо от их калибра и анатомо-физиологического уровня, реагирует на окклюзионные пробы в целом содружественно и более высокой растяжимости магистральных вен соответствует более высокая растяжимость и вместимость мелких венозных сосудов.

Нитроглицерин смещал кривые зависимости  $\Delta V$  и  $S$  от величины окклюзионного давления вверх, а дигидроэрготамина — вниз относительно соответствующего исходного состояния. Степень изменения абсолютных значений  $\Delta V$  и  $S$  под воздействием лекарственных средств по мере увеличения окклюзионного давления статистически достоверных тенденций не обнаруживала, хотя в области высоких значений давления эффект обоих препаратов, как правило, становился все же менее выраженным, чем в области низких (таблица). Ни нитроглицерин, ни дигидроэрготамина существенного влияния на выявленную корреляционную связь между показателями  $\Delta V$  и  $\Delta S$  не оказывали (рис. 3). Данные, полученные после приема препаратов, распределялись вдоль исходной оси регрессии в пределах доверительного интервала последней ( $\pm 0,09$  см<sup>2</sup> по оси  $\Delta S$ ).

Таким образом, можно считать, что ультразвуковое ангиосканирование периферических магистральных вен в сочетании с окклюзионным тестом дает возможность объективно оценивать их растяжимость, а следовательно, и их тонус. Чем меньше абсолютные значения площади поперечного сечения вены при заданном уровне окклюзионного давления, тем выше тонус и наоборот. Предлагаемый способ определения тонуса вен не только менее трудоемок, но и менее инертен. Так, если при классической водной плетизмографии точка перехода крутого участка кривой изменения объема в пологий отстоит по оси времени на 2–3 мин от момента создания окклюзии, то при ультразвуковом определении площади поперечного сечения вены изменение регистрируемого показателя достигает своей максимальной амплитуды, как правило, уже к 20–30-й секунде от начала окклюзии и в дальнейшем совершает лишь незначительные колебания относительно достигнутого уровня. В отличие от классической водной плетизмографии предлагаемый способ не дает возможности характеризовать функцию транскапиллярной фильтрации. Оценка тонуса вен человека предлагаемым способом не нуждается в дополнительной материальной базе сверх того, что обычно имеется в распоряжении современных лечебно-диагностических учреждений; достаточным и необходимым является наличие ультразвукового сканера, оснащенного датчиками 7,5–10 МГц, обеспечивающими качественную визуализацию поверхностно расположенных структур.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. Б. Коган, С. И. Щитов, *Техника физиологического эксперимента*, Высшая школа, Москва (1967), с. 795.
2. В. И. Метелица, А. Б. Давыдов, *Препараты нитратов в кардиологии*, Медицина, Москва (1989), с. 256.
3. Е. Г. Яблоков, А. И. Кириенко, В. Ю. Богачев, *Хроническая венозная недостаточность*, Москва 91999), с. 126.
4. W. H. Aellig, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **11**(3), 237–243 (1981).
5. F. Bonde-Petersen, Y. Suzuki, K. Kawakubo, and A. Gunji, *J. Gravitat. Physiol.*, **1**(1), 27–28 (1993).

6. I. Dahn, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **16**(3), 347 – 356 (1964).
7. S. Forconi, A. Jageneau, M. Guerrini, et al., *Angiology*, **30**(7), 487 – 497 (1979).
8. J. A. Gascho, C. Fanelli, and R. Zelis, *Amer. J. Cardiol.*, **63**(17), 1267 – 1270.
9. P. Haage, T. Krings, and T. Schmitz-Rode, *Eur. Radiol.*, **12**(11), 2627 – 2643 (2002).
10. S. Mellander, and I. Nordenfelt, *Clin. Science*, **39**, 183 – 201 (1970).
11. I. Prerovsky, K. Roztocil, A. Hlavova, et al., *Angiologica*, **9**(3/6), 408 – 414 (1972).
12. J. F. Sneddon, P. J. Counihan, Y. Bashir, et al., *Amer. J. Cardiol.*, **71**(1), 72 – 76 (1993).

Поступила 28.05.03

## ULTRASONOGRAPHIC EVALUATION OF THE VENOUS TONE IN HUMANS IN THE CLINICAL PHARMACOLOGY OF VENOTROPIC DRUGS

A. Yu. Modin and V. S. Shashkov

Institute of Medico-Biological Problems, State Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Khoroshovskoe shosse  
76a, Moscow, 123007 Russia

A new ultrasonographic method of evaluation of the venous tone in humans is described and experimentally justified. The method is based on the principles of venous occlusion plethysmography and ultrasonographic two-dimensional imaging of the cross section of cubital veins. It is found that an increment of the cross-sectional area of the vein is correlated with a change in the volume of distal segment of the upper extremity according to the data of aqueous plethysmography. The tests with nitroglycerin and dihydroergotamine (vasoactive drugs producing opposite effects upon the venous tone) confirmed the possibility of using this technique in the clinical pharmacology of venotropic drugs.