

ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫХ ВЛИЯНИЙ НА РИТМ СЕРДЦА ПЛОДА В ХОДЕ АНТЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

*Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС
Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4,
тел. 89183338272. E-mail: Pustovaya_z@mail.ru*

Результаты выполненных исследований позволяют рекомендовать для внедрения в широкую акушерскую практику новой технологии оценки вариабельности сердечного ритма плода практически с момента отчетливой ультразвуковой визуализации сердечных сокращений (10–12 недель). Использование фетального ЭГК-холтера дает возможность не только с более ранних сроков (с 20–23 недель гестации против 28–30 недель при традиционной КТГ) проводить кардиотокографические исследования, но и по данным морфологического анализа биоэлектрической активности сердца плода получать дополнительную информацию о его оксигенации. На основе полученных данных и с учетом уже имеющихся научных представлений можно утверждать, что мониторинг сердечной деятельности плода, начиная с ранних сроков гестации, специфично отражает этапы физиологического созревания его адаптационно-регуляторных систем в ходе антенатального развития и на их основе позволяет более эффективно диагностировать фетоплацентарные нарушения.

Ключевые слова: вариабельность фетального кардиоритма, эмбриогенез, вегетативная нервная система, кардиотокография.

G. V. GUDKOV, J. V. PUSTOVAYA

FUNCTIONAL ORGANIZATION OF EXTRACARDIAL EFFECTS ON THE FETUS CARDIAC RHYTHM AND STUDIES OF THEIR FORMATION DURING THE ANTENATAL DEVELOPMENT

*The department of obstetrics, gynecology and perinatology
Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4,
tel. 89183338272. E-mail: Pustovaya_z@mail.ru*

Results obtained allowed to recommend for using in obstetrics the new technologies for fetus cardiac rhythm variable till the moment of sonography visualization of systole (10–12 weeks). The EKG-halter using allowed to perform the cardiotokographic studies in earlier gestation periods (from 20–23 weeks vs 28–30 weeks in routine CTG), to obtain the additional information about cardiac oxygenation by morphologic analysis of bioelectrical cardiac activity. The data obtained combined with literature data suggested that fetus cardiac monitoring in earlier gestation periods revealed the studies of physiological development of its adaptative-regulatory systems and to diagnose the feto-placental disturbances.

Key words: fetus cardiac rhythm variables, embryogenesis, vegetative nervous system, cardiotokography.

Появление большого числа исследований, направленных на изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР), во многом связано с проблемой оценки деятельности вегетативной нервной системы (ВНС) не только взрослого организма, но и развивающегося эмбриона и плода [1, 2]. Актуальность данной проблемы подтверждается малоизученными и противоречивыми данными о механизмах и этапах формирования функций автономной регуляции как в ходе эмбрионального онтогенеза человека, так и на более поздних стадиях его антенатального развития [3].

Большинство результатов исследований о морфологических и физиологических особенностях формирования интра- и экстракардиальных влияний на сердце накоплено главным образом в ходе изучения эмбриогенеза позвоночных животных, в частности птиц [4, 5]. В частности, установлено, что мускариновые холинергические и адренергические рецепторы сердца куриного эмбриона, а также специфические ферменты, участвующие в метаболизме соответствующих медиаторов, проявляют активность к концу первой четверти инкубационного периода. В то же время результаты, полу-

ченные в ходе экспериментов со стимуляцией вегетативных эфферентных нервов, показали, что окончания холинергических волокон способны выделять ацетилхолин только на 12-й день инкубации, а норадреналин в симпатических окончаниях определяется на еще более поздних этапах развития [6].

В литературе существуют противоречивые сведения относительно интерпретации очередности становления различных экстракардиальных влияний на ритм сердца в ходе онтогенеза. Несмотря на относительно поздний срок начала функционирования адренергических эфферентов, более раннее проявление симпатических эффектов в кардиоваскулярной системе, в том числе и в ритме сердца, может быть опосредовано катехоламинами крови эндокринного происхождения [6, 7]. Однако детальный (поцикловый) анализ ВСР по данным традиционной кардиотокографии (КТГ) не представляется возможным, так как, с одной стороны, ультразвуковая доплеровская локация механической работы сердца может быть эффективна только со сроков гестации 28–30 недель, с другой – данный метод фиксирует не

мгновенную ЧСС плода, а усредненный по нескольким циклам ритм [8, 9, 10].

Инвазивная регистрация сердечного ритма и пульсового давления непосредственно в вене пуповины возможна в ходе лечебно-диагностического кордоцентеза при АВ0- и Rh-сенсibilизации [11, 12], в том числе в условиях введения в нее фармакологических препаратов (атропина, миорелаксантов и др.). В сроках гестации менее 20 недель для исследования ВСП эмбриона перспективно ультразвуковое исследование в М-режиме с применением новых технологий обработки изображений для выделения междурядных интервалов и построения соответствующей кардиоинтервалограммы.

Клиническая необходимость назначения беременным препаратов с адrenomиметической активностью (токолитики) и бета-блокаторов в различные сроки гестации также позволяет дать косвенную оценку чувствительности соответствующих рецептов эмбриона и плода, ответственных за кардиоваскулярную регуляцию [13].

Научные разработки в области антенатальной КТГ, полученные в результате 15-летних исследований, завершились созданием фетальных мониторов экспертного класса («Monica Healthcare Ltd», Великобритания). Они позволяют с 20–23 недель гестации непосредственно регистрировать ЭКГ плода с последующим морфологическим и временным анализом параметров сердечного цикла [14, 15]. Такая запись сердечного ритма характеризуется высокой степенью точности, так как она получена на основе анализа QRS-комплексов плода, а не является восстановленной из ультразвукового доплеровского сигнала [16]. Это дает возможность проводить поцикловый анализ различных видов «быстрых» неритмичностей и аритмий у плода. Более того, данный метод позволяет осуществлять многократное и длительное мониторирование сердечного ритма (фетальный холтер), что вообще невозможно при использовании УЗ-методов наблюдения [17].

Целью работы стало изучение функциональной организации экстракардиальных влияний на ритм сердца плода и этапов их формирования в ходе антенатального развития человека, начиная со сроков гестации 10–15 недель.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели работы проспективно нами было обследовано 86 женщин с одноплодной беременностью, которые в зависимости от задач исследования были разделены на 4 группы.

1-ю группу составили 38 женщин с физиологически протекающей беременностью, проходивших антенатальный скрининг во II–III триместрах, начиная со сроков гестации 12–15 недель. Эти женщины имели неосложненный акушерский и гинекологический анамнез, их соматический статус характеризовался отсутствием значимой экстрагенитальной патологии, а беременность завершилась срочными неосложненными родами.

2-я группа включала 26 женщин, которые были госпитализированы в стационар в сроках гестации 15–20 недель в связи с угрозой прерывания беременности. Всем им назначали токолитическую терапию в виде внутривенного введения адrenomиметика партусистена (0,5 мг в 250 мл физиологического раствора по 20 капель в минуту) до угнетения сократительной деятельности матки. Фоновую регистрацию сердечного ритма плода выполняли в течение

30 минут до инфузии, а затем – на протяжении всего периода введения препарата (~1,5 часа). В ходе кардиомониторного наблюдения регистрировали двигательную активность плода для подтверждения отсутствия фазы сна.

3-ю группу составили 12 женщин, причиной госпитализации которых в сроках гестации 15–20 недель стала экстрагенитальная сердечно-сосудистая патология (аритмогенная дисплазия миокарда, миокардиодистрофия, миокардиосклероз, хроническая ревматическая болезнь сердца), проявившаяся персистирующими и пароксизмальными нарушениями ритма сердца у матери без признаков хронической недостаточности кровообращения. Всем беременным с целью купирования нарушений ритма сердца назначали бета1-блокатор в виде внутривенной инъекции метопролола (беталок зок) – 5 мг в 10 мл раствора. Условия выполнения исследования сердечного ритма плода были аналогичны представленным для 2-й группы.

В 4-ю группу было отобрано 10 беременных с АВ0- и резус-сенсibilизацией, которым потребовалось выполнение лечебно-диагностического кордоцентеза в сроках гестации 20–30 недель. Показаниями к его назначению являлись: данные анамнеза; наличие титра антител (колебания от 1:4 до 1:32); ультразвуковые признаки гемолитической болезни плода (ГБП); величина максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии плода более 1,5 МоМ. Критериями исключения из данной группы были: средняя и тяжелая степень гемолитической анемии у плода, подтвержденной гематологическим анализом пуповинной крови (снижение гемоглобина более чем на 25 и 30 г/л соответственно), полученной в ходе диагностического кордоцентеза (исключались ретроспективно); ультразвуковые признаки тяжелой отечной формы ГБП, выраженная плаценто- и гепатомегалия.

С целью обездвижения плода в вену пуповины вводили миорелаксант ардуан (0,1 мг/кг массы плода в 1,5 мл физиологического раствора), а для купирования возможной рефлексорной брадикардии – м-холиноблокатор атропин (0,1 мг/кг массы плода в 1,0 мл физиологического раствора). Структуру сердечного ритма плода анализировали сначала на фоне действия ардуана в течение 30 минут, а затем – аналогичный промежуток времени после введения 1,0 мл раствора атропина.

Возраст беременных во всех группах варьировал в пределах 19–34 лет (26,1±5,34 года). Из исследования были исключены беременные с тяжелой декомпенсированной экстрагенитальной патологией, причиной прерывания беременности у которых была угроза жизни или здоровью матери; с маркерами наследственной или хромосомной аномалии у плода; с патологией плаценты (отслойка) и/или пуповины (обвитие, узел).

Все необходимые исследования выполняли в первой половине дня. После 20–22 недель гестации регистрацию сердечного ритма плода выполняли при помощи фетального ЭКГ-монитора «Monica AN24» («Monica Healthcare Ltd», Великобритания) и исследовательского программного комплекса «Monica DK», установленного на персональном компьютере для анализа и хранения «сырых» электрофизиологических данных. Программное обеспечение «Monica DK» через USB интерфейс позволяет извлекать данные «beat to beat», просматривать и анализировать частоту сердечных сокращений (ЧСС) плода и, наконец, проводить морфологический анализ ЭКГ плода.

В сроках гестации 12–22 недели наблюдение за сердечной деятельностью эмбриона и плода выполняли с использованием ультразвуковых аппаратов «Logiq-5» и «Philips HD-11». В ходе эхокардиографического трансабдоминального исследования при относительно спокойном состоянии эмбриона добивались отчетливой визуализации четырехкамерного среза сердца и в течение 30 минут производили видеозапись его работы. Полученный видеофайл обрабатывали при помощи алгоритмов на основе пакета «Image Processing Toolbox» программы «MATLAB 7.0». Принцип обработки состоял в выделении наиболее отчетливых механических движений структур сердца эмбриона и отображении их колебаний во времени подобно стандартному М-режиму. После предварительной фильтрации и удаления артефактов определяли систолические максимумы, на основе которых вычисляли междурядные интервалы с построением соответствующей кардиоинтервалограммы.

Пульсовое давление в вене пуповины во время кордоцентеза измеряли при помощи одноразового датчика давления модели P231D («Gould Statham Instruments», США). Аналоговый сигнал с датчика давления поступал на аналогово-цифровой преобразователь (АЦП) E14-440 («L-Card», Россия), подключенный к персональному компьютеру с установленной программой «LGraph2» от фирмы-производителя АЦП. Сигнал пульсового давления в вене пуповины оцифровывали с частотой дискретизации не менее 250 Гц, что позволяло с высокой степенью точности выделять положения систолических максимумов на кривой пульсового давления. По моментам их появления во времени рассчитывали междурядные интервалы и строили кардиоинтервалограмму.

Для оценки общей адренореактивности симпатoadренальной системы в пуповинной крови, полученной в ходе кордоцентеза, определяли уровень бета-адренореактивности методом изменения осморезистентности эритроцитов плода под влиянием бета-адреноблокаторов [18].

Анализ экспериментальных данных выполняли на базе специализированного программного обеспечения «MATLAB® Release 7.0» («MathWorks®», США) и «LABVIEW® Release 8.6» («National Instruments®», США), а их статистическую обработку – при помощи пакета прикладных программ «STATISTICA® for Windows Release 8.0» («Stat Soft® Inc.», США). Средние значения сравнивали с помощью Т-критерия Стьюдента. Нулевую гипотезу отвергали при $p > 0,05$.

Результаты

По данным эхокардиографического исследования в сроках гестации 12–20 недель с применением описанной ранее технологии выделения междурядных интервалов, из 38 наблюдений 1-й группы только у 12 (31,6%) эмбрионов удалось без выраженных артефактов выполнить запись ВСР в течение 30 минут. Кардиоритмограммы, полученные в 12 недель гестации, лишены значимой вариабельности и отражают монотонность сердечного ритма эмбриона без специфических паттернов его неритмичности в течение всего периода наблюдения (рис. 1А). К 15 неделям гестации на фоне сохраняющейся монотонности сердечного ритма плода в течение 30-минутной записи регистрировали отдельные неглубокие быстрые децелерации. При этом частота сердцебиения достоверно снижа-

лась с $203,3 \pm 9,3$ до $177,6 \pm 10,6$ уд/мин соответственно ($p < 0,05$).

По мере прогрессирования беременности специфические устойчивые паттерны нерегулярности сердечного ритма на фоне более низкой его частоты ($159,6 \pm 8,7$ уд/мин) наблюдали на 15–20-й неделе развития плодов 1-й группы. Характерной чертой ВСР плода на данном этапе развития являлась его неритмичность в виде спонтанных, быстрых (продолжительностью менее 10 с), не глубоких по амплитуде (до 10–15 уд/мин) децелераций, частота и амплитуда которых увеличивались по мере прогрессирования беременности (рис. 1В). Данные пикообразные децелерации характеризовались резким (в течение 1–2 ударов) снижением ЧСС до своего минимального значения с последующим более медленным (в течение 10 с) восстановлением ритма до уровня базальной частоты. Такая неритмичность сердечного ритма во 2-м триместре была названа V-паттерном.

В ходе кордоцентезов, выполненных в сроки гестации 20–25 недель у беременных 4-й группы, в момент появления подобных быстрых децелераций на одновременно проводимой инвазивной записи пульсового давления в вене пуповины обнаружили незначительное снижение диастолического пульсового давления (на 2–5 мм рт. ст.), что подтверждало истинно кардинальную природу их происхождения.

После 23–25 недель нормально прогрессирующей беременности кроме паттерна сердечного ритма в виде частых спонтанных децелераций (V-паттерн) появлялись другие виды специфической неритмичности сердечного ритма. Одним из них был комплекс, представляющий собой быструю акцелерацию с медленным (в течение ~30 с) восстановлением ритма до базальной частоты, следующей за быстрой децелерацией (рис. 1Г). Подобная неритмичность являлась аналогом лямбда-комплексов, которые регистрируются доплеровскими фетальными мониторами после 28–32 недель гестации [20, 21]. На кривой пульсового давления в вене пуповины в момент появления лямбда-комплексов наблюдали незначительное (на 2–5 мм рт. ст.) повышение систолического и диастолического пульсового давления.

Похожим типом неритмичности ритма сердца плода, наблюдаемым в тот же период его развития, являлся комплекс, состоящий из быстрой акцелерации, с медленным снижением ЧСС до базального уровня, но без предшествующей быстрой децелерации (рис. 1Д). Данный тип неритмичности назван омега-комплексом [21]. В момент «крутого» подъема ЧСС, соответствующего началу акцелерации, систолическое и диастолическое пульсовое давление кратковременно возрастало и возвращалось к прежнему уровню еще задолго до окончания акцелерации.

После 30 недель гестации регистрировали четвертый тип неритмичности сердечного ритма плода, представленный в виде последовательности следующих друг за другом омега-комплексов (периодический паттерн акцелераций) (рис. 1Е).

С помощью метода прямой ЭКГ плода кроме основных четырех типов неритмичности, которые были выявлены на разных этапах антенатального развития (1-я группа), был установлен еще один (5-й) специфический тип колебаний ритма в один удар – «одноударный» лямбда-комплекс. Мгновенная ЧСС первого удара отклонялась по типу акцелерации, а второго,

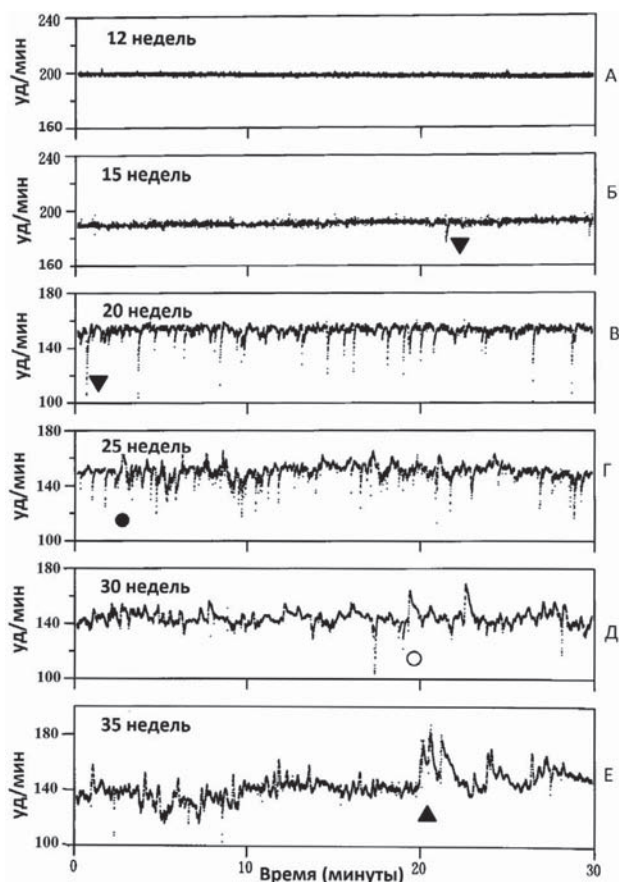


Рис. 1. Мгновенная ЧСС плода в 1-й группе в отмеченные сроки гестации с указанием специфических типов неритмичности:

- ▼ – быстрые пикообразные децелерации;
- – быстрая акцелерация с медленным восстановлением, следующая за быстрой децелерацией;
- – быстрая акцелерация с медленным восстановлением без предшествующей децелерации;
- ▲ – периодический паттерн акцелераций

следующего за ним, – по типу децелерации. Следует отметить, что технические реализации традиционных методов антенатальной КТГ принципиально не способны фиксировать одноударные комплексы, так как детектируют только усредненную ритмограмму (усреднение на протяжении от 3 до 5 междударных интервалов) [9, 10]. По этой причине «одноударный» тип неритмичности ВСР плода остается без внимания со стороны акушеров, а его клиническое значение мало изучено.

Доказательством того, что одноударные колебания ритма не являлись артефактами, а имели истинно кардиальное происхождение, стал анализ одновременной записи пульсового давления в вене пуповины (4-я группа) на фоне полного обездвижения плода (ардуан). Во время укорочения междударного интервала (акцелерация) диастолическое пульсовое давление повышалось, а систолическое – снижалось по отношению к уровню давления, соответствующему регулярному ритму. Можно предположить, что наиболее вероятной причиной появления неритмичности смежных междударных интервалов по типу «акцелерация – децелерация» являются эктопические экстрасистолы без компенсаторной паузы или желудочковые экстрасистолы.

Подобные кратковременные «одноударные» неритмичности появлялись в ходе беременности задолго до начала регистрации других ее типов. Так, начиная с 10–15 недель гестации и далее по мере прогрессирования беременности помимо V-паттерна неритмичность сердцебиения плода была насыщена «одноударными» лямбда-комплексами. Кроме того, если запись ЭКГ плода выполнялась в сроках гестации более 25–30 недель, то «одноударные» лямбда-комплексы также можно было отчетливо различить на фоне типичных спонтанных акцелераций и децелераций. Факт их регистрации у подавляющего большинства плодов при физиологически протекающей беременности (1-я группа) указывает на непосредственную связь данного типа неритмичности с процессами нормального созревания кардиоваскулярных регуляторных механизмов.

При сопоставлении структуры ВСР плода в сроках гестации до и после 25 недель можно было выделить паттерны неритмичности, сходные с традиционно принятыми в классической кардиотокографии. Так, согласно Hammacher et al. [19], короткие эпизоды брадикардии (децелерации) обозначают как dips. Выделяют децелерации продолжительностью более 1 минуты, связанные с сокращениями матки (dips I и dips II), и очень кратковременные, спонтанные децелерации, не связанные с сокращениями матки (dips 0). Очевидно, что в сроках гестации до 25 недель децелерации dips I и dips II отсутствуют. В то же время типичный для этих сроков V-паттерн сердечного ритма формируется из спонтанных кратковременных децелераций типа dips 0, которые в течение 1–4 ударов достигают уровня минимальной ЧСС, а затем на протяжении более продолжительного периода ритм восстанавливается до базальной частоты.

Важно отметить, что децелерации типа dips 0 регистрировали на всех этапах антенатального развития, начиная с относительно ранних сроков гестации (15–20 недель). Особенностью специфических паттернов сердечного ритма, включающих акцелерации (лямбда- и омега-комплексы), было то, что они начинали появляться в более поздние сроки гестации – с 20–25 недель. Далее, по мере прогрессирования беременности, частота их обнаружения возрастала, а после 30 недель их фиксировали уже на всех записях.

Таким образом, можно заключить, что в ходе онтогенеза плода неритмичность его сердечного ритма в виде децелераций опережает по времени появление паттернов с акцелерациями. При этом первые начинают определяться по прошествии ~50% (к 15–20 неделям) от всего времени гестационного периода, а вторые ~70% (к 25–30 неделям).

Для изучения формирования экстракардиальных парасимпатических влияний на сердечный ритм плода во II триместре (20–22 недели) были проанализированы результаты кордоцентезов, в ходе которых помимо миорелаксантов в вену пуповины вводили атропин. В ответ на действие атропина кроме роста базальной частоты сердцебиения наблюдали как полное исчезновение в его структуре V-паттерна, который исходно доминировал в данном сроке гестации, так и появление других характерных типов неритмичности с формированием монотонного ритма. Данный факт позволяет предположить связь спонтанных кратковременных децелераций (V-паттерн) с активностью парасимпатических нервов (рис. 2А).

У 3 из 10 плодов 4-й группы в ответ на острую гипоксию, связанную с кардиоваскулярным стрессом, развившимся в ответ на выполнение манипуляции кордоцентеза, несмотря на предшествующее введение атропина в вену пуповины регистрировали эпизод парадоксальной брадикардии. Согласно общепринятым данным, острая гипоксия плода вызывает перевозбуждение парасимпатического отдела ВНС с развитием выраженной брадикардии [22]. На фоне действия холиноблокатора атропина, целью введения которого и является предотвращение подобных осложнений, это может свидетельствовать о наличии другого механизма развития такой брадикардии, опосредованной не только парасимпатической активацией.

У этих плодов, несмотря на стресс и гипоксию, связанные с манипуляцией кордоцентеза, исследование пуповинной крови выявило резко сниженный уровень общей адренореактивности, что отражает либо недостаточную зрелость соответствующего рецепторного аппарата в данные сроки гестации (20 недель), либо десенситизацию бета-адренорецепторов на фоне гемолитической анемии. Последнее предположение не столь убедительно, поскольку результаты гематологического анализа образцов пуповинной крови, полученных при диагностических кордоцентезах, во всех наблюдениях 4-й группы соответствовали гемолитической анемии легкой степени тяжести (снижение гемоглобина менее чем на 24 г/л). В пользу предположения о недостаточной зрелости рецепторного аппарата сердца плода в 20 недель также указывает то факт, что кордоцентезы, выполненные в более поздние сроки гестации (25–30 недель), ни в одном случае не сопровождались парадоксальной брадикардией на фоне действия атропина.

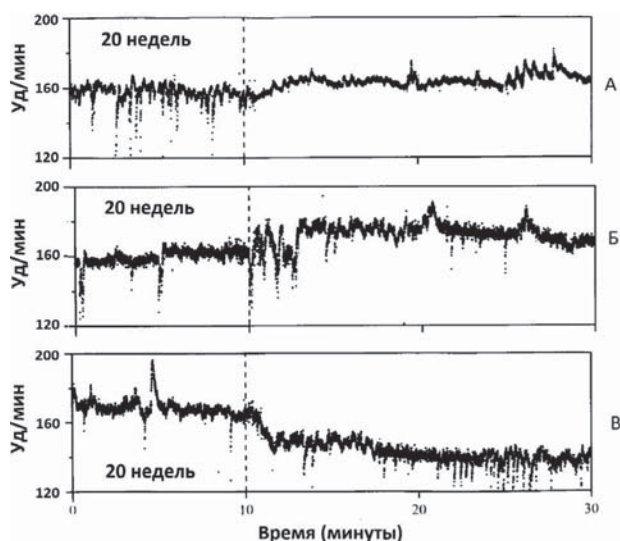


Рис. 2. Динамика мгновенной частоты сердцебиения и специфических паттернов неритмичности сердечного ритма плода в ответ на введение атропина (0,1 мг/кг – 1,0 мл) в вену пуповины при кордоцентезе (А), инфузию матери партусистена (0,5 мг в 250 мл) (Б) и беталока (5 мг в 10 мл раствора) (В). Пунктирной линией показано время, соответствующее введению препаратов

Введение атропина на фоне миорелаксантов в сроках гестации после 25–30 недель вызывало общее снижение ВСП плода с исчезновением быстрых децелераций. Однако оно не устраняло полностью появления отдельных акцелераций сердечного ритма. Это подтверждает предположение о том, что данные акцелерации могут быть опосредованы функционированием экстракардиальных симпатических эфферентов, в то время как причиной V-паттерна является активность парасимпатических нервов.

Дополнительные данные относительно механизмов происхождения специфических типов неритмичности сердечного ритма были получены в ходе обследования беременных 2-й и 3-й групп. На фоне непрерывной регистрации ЭКГ плода всем беременным 2-й группы (26 женщин) с целью токолиза проводили внутривенную инфузию симпатомиметика партусистена, а беременным 3-й группы (12 женщин) для купирования пароксизмов нарушения ритма назначали внутривенные инфузии селективного бета1-блокатора метопролола (беталок зок).

Несмотря на то что у большинства беременных 2-й группы (у 17 из 26) реакция сердечного ритма плода на введение партусистена проявлялась тенденцией к росту базальной частоты, изменение структуры ритма было менее однозначным. Так, сравнительный анализ числа акцелераций за один и тот же период (30 минут) до и после введения партусистена выявил увеличение их числа и/или амплитуды только у 12 (46,2%) плодов, при этом степень выраженности V-паттерна во всех этих случаях оставалась без значимых изменений (рис. 2 Б).

Более специфичной была реакция сердечного ритма плода у беременных 3-й группы, получавших лечение бета1-блокатором (рис. 2В). У всех плодов этих женщин отмечали значимое снижение базальной частоты сердцебиения ($163,6 \pm 8,34$ против $142,3 \pm 5,63$ уд/мин, $p < 0,05$) и полное исчезновение быстрых акцелераций, которые периодически встречались до введения препарата в течение 30-минутного контрольного наблюдения. В конце 30-минутного периода после введения бета1-блокатора отрицательный хронотропный эффект сочетался с усилением паттерна быстрых неглубоких децелераций, что является косвенным свидетельством преобладания парасимпатического тонуса на фоне медикаментозного угнетения симпатической активности. У 4 (33,3%) плодов данной группы с признаками внутриутробного страдания типичной реакции на введение бета1-блокатора зафиксировать не удалось на протяжении всего периода наблюдения.

Обсуждение

Обобщение результатов исследований позволяет обоснованно утверждать, что функциональная организация экстракардиальных влияний на ритм сердца плода формируется в ходе антенатального развития в строго упорядоченной последовательности. Она является отражением этапов не только морфологического, но и функционального созревания парасимпатических и симпатических экстракардиальных механизмов фетального ритмогенеза.

Противоречивые и немногочисленные данные литературы относительно морфогенеза и начала активного функционирования различных отделов ВНС у эмбриона и плода человека требуют разработки новых методологий для продвижения исследований в этом направлении. Разработанная нами технология оценки

ВСР плода, начиная со сроков гестации 12–15 недель, а также использование фетального ЭКГ-холтера, позволяющего с 20–22 недель эффективно мониторировать прямую ЭКГ плода, не только значительно расширили возможности изучения динамики сердечного ритма и его специфической вариабельности в ходе антенатального развития, но и дали возможность обосновать основные этапы формирования фетального ритмогенеза.

Большинство фактов, полученных нами на основе этих методов, указывает на то, что более раннему морфологическому созреванию парасимпатической нервной системы в онтогенезе соответствует и более раннее начало ее активного функционирования. Отражением начала этой активности в 15–20 недель гестации является характерный паттерн быстрых децелераций (V-паттерн) и «одноударных» вариантов лямбда-комплексов на фоне отсутствия других специфических типов неритмичности сердечного ритма плода, характерных для более поздних сроков его развития. Подавление этих типов неритмичности на фоне действия м-холиноблокатора (атропина) доказывает их опосредованность парасимпатическими экстракардиальными влияниями на ритм сердца, доминирующими на этом этапе развития.

Несмотря на то что норадреналин в симпатических окончаниях ткани сердца и ферменты его синаптического метаболизма гистохимически определяются в существенно более поздние сроки [4, 5, 6], эффекты симпатической регуляции в сердечно-сосудистой системе начинают проявляться практически одновременно или даже раньше парасимпатических. Данное противоречие становится более понятным, если учитывать известный факт о более раннем созревании механизмов гуморальной симпатико-адреналовой регуляции, деятельность которой отражается в сердечном ритме в виде его медленных акцелераций.

Анализ механизмов появления в сердечном ритме плода различных вариантов лямбда-комплексов на относительно ранних этапах его антенатального развития позволяет выдвинуть ряд предположений относительно их происхождения. В классической КТГ лямбда-комплексы называют «пуповинными» комплексами, так как принято считать, что причиной их появления в конце беременности является кратковременная компрессия пуповины. Маловероятно, чтобы в I–II триместрах при небольших размерах плода и незначительной активности матки данная причина имела бы существенное значение. С нашей точки зрения, на данном этапе антенатального развития плода появление лямбда-комплексов и, особенно, их «одноударных» разновидностей следует рассматривать как результат неодновременного созревания основных контуров (парасимпатического и симпатического) вегетативной регуляции, что ведет к их функциональной «неуравновешенности».

Данные предположения объясняют динамику изменений специфических паттернов неритмичности сердечного ритма плода по мере его созревания в I–II триместрах. В этот гестационный период корректирующие влияния на ритм сердца формируются главным образом за счет доминирования «быстрого» парасимпатического нервного контура и активности существенно более медленного гуморального симпатико-адреналового канала регуляции (циркулирующие катехоламины крови) [23]. В более поздние сроки антенатального развития (к 25–30 неделям) на

структуру ранних паттернов неритмичности (V-паттерн и «одноударные» комплексы) сердечного ритма плода дополнительно наслаивается вариабельность, характерная для активности симпатических нервов (быстрые акцелерации – омега-комплексы).

При рассмотрении эффектов медикаментозного угнетения симпатической активности при введении бета1-блокатора необходимо учитывать влияние гуморального контура регуляции сердечно-сосудистой системы, то есть циркулирующих в крови катехоламинов эндокринного (надпочечникового) происхождения. Отсутствие реакции сердечного ритма на введение бета1-блокатора у плодов с признаками внутриутробного страдания (33,3% плодов 3-й группы) может указывать на то, что вызванная стрессом гиперкатехоламинемия нивелирует угнетающие эффекты адреноблокаторов. С учетом этого наблюдения можно предположить, что в сроках гестации 15–20 недель плод в состоянии обеспечить высокий уровень активации гуморального звена симпатико-адреналовой системы в ответ на стресс, подавляющий типичную реакцию его сердечного ритма на действие адреноблокаторов. Развитие парадоксальной брадикардии у трех плодов (из десяти) на фоне введения в вену пуповины атропина при кордоцентезе в 20–22 недели указывает либо на десенситизацию адренорецепторов к катехоламинам, циркулирующим в крови (низкая бета-адренореактивность) в связи со стрессом, либо на недостаточную функциональную зрелость адренорецепторного аппарата сердца плода в данные сроки гестации.

Таким образом, с учетом полученных результатов и уже имеющихся научных представлений можно утверждать, что мониторирование сердечной деятельности плода, начиная с ранних сроков гестации, специфично отражает этапы физиологического созревания его адаптационно-регуляторных систем в ходе антенатального развития и на их основе позволяет более эффективно диагностировать фетоплацентарные нарушения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абуладзе Г. В., Папаташвили А. М. Спектральные свойства вариабельности частоты сердечного ритма плода. Норма и клиническое применение // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 128–137.
2. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108–127.
3. Воскресенский С. Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль: Учеб. пособие. – М.: Книжный дом, 2004. – 304 с.
4. Демидов В. Н., Сигизбаева И. К., Огай О. Ю. и др. Автоматизированная антенатальная и интранатальная кардиотокография // Здоровоохранение и медицинская техника. – 2005. – № 9. – С. 52–53.
5. Михайлов А. В., Константинова Н. Н., Пигина Т. В. Внутриматочные переливания крови плоду как способ лечения отечной формы гемолитической болезни // Акуш. и гинек. – 1990. – № 7. – С. 41–45.
6. Савельева Г. М., Курцер М. А., Панина О. Б., Сичинава Л. Г., Шалина Р. И., Клименко П. А., Конопляников А. Г. и др. Современные методы диагностики, лечения гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-сенсibilизации: Пособие для врачей. – М.: изд-во МЗ РФ, 2004. – С. 28.
7. Стрюк Р. И., Длусская И. Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. – М., 2003. – 160 с.

8. Akiyama R., Ono H., Hochel J., Pearson J. T., and Tazawa H. Noninvasive determination of instantaneous heart rate in developing avian embryo by means of acoustocardiogram // *Med. biol. eng. comput.* – 1997. – № 35. – P. 323–327.
9. André E. Aubert, Frank Beckers, Dirk Ramaekers, Bart Verheyden, Christophe Leribaux, Jean-Marie Aerts and Daniël Berckmans. Heart rate and heart rate variability in chicken embryos at the end of incubation // *Exp. physiol.* – March, 2004. – № 89 (2). – P. 199–208.
10. Amer-Wahlin I., Hellsten C., Noren H. et al. Cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram for intrapartum fetal monitoring: a Swedish randomised controlled trial // *Lancet.* – 2001. – № 358. – P. 534–538.
11. Bhogal K., Shakespeare S., Crowe J., Hayes-Gill B. and James D. K., Cardiotocographs and the transabdominal fetal electrocardiogram // *RCM midwives journa.* – November, 2001. – № 4 (11). – P. 372–375.
12. Brubaker K., and Garite T. J. The lambda fetal heart rate pattern: an assessment of its significance in the intrapartum period // *Obstet. gynecol.* – 1988. – № 72. – P. 881–885.
13. Burggren W. W., Tazawa H., and Thompson D. Genetic and maternal environmental influences on embryonic physiology: intraspecific variability in avian embryonic heart rates // *Isr. j. zool.* – 1994. – № 40. – P. 351–362.
14. Crossley D., Altimiras J. Ontogeny of cholinergic and adrenergic cardiovascular regulation in the domestic chicken // *Am j. physiol. regulatory integrative comp. physiol.* – 2000. – № 279. – P. 1091–1098.
15. David M., Hirsch M., Akselrod S. Maturation of fetal cardiac autonomic control as expressed by fetal heart rate variability // *Computers in cardiology.* – 2006. – № 33. – P. 901–904.
16. Giussani D. A., Spencer J. A. D. and Hanson M. A. Fetal cardiovascular reflex responses to hypoxaemia // *Fetal. matern. med. rev.* – 1994. – № 6. – P. 17–37.
17. Hammacher K., Huter K. A., Bokelmann J., and Werners P. H. Foetal heart frequency and perinatal condition of the foetus and newborn // *Gynaecology.* – 1968. – № 166. – P. 349–360.
18. Kamitomo M., Sameshima H., Ikenoue T., Nishibatake M. J. Fetal cardiovascular function during prolonged magnesium sulfate tocolysis // *Perinat. med.* – 2000. – № 28 (5). – P. 377–382.
19. Levy M. N., Schwartz P. J. eds. Vagal control of the heart: Experimental basis and clinical implications. – Armonk: Future, 1994.
20. Rosen K. G., Amer-Wahlin I., Luzietti R., Noren H. Fetal ECG waveform analysis // *Best pract. res. clin. obstet. gynaecol.* – 2004. – № 18. – P. 485–514.
21. Shakespeare S., Crowe J. A. Hayes-Gill B.R., Bhogal K. and James D. K. The information content of Doppler ultrasound signals from the fetal heart // *Med. biol. eng. & comp.* – 2001. – № 39 (6). – P. 619–626.
22. Wheeler T., and Murrills A. Patterns of fetal heart rate during normal pregnancy // *Br. j. obstet. gynaecol.* – 1978. – № 85. – P. 18–27.
23. Wakai R. T. Assessment of fetal neurodevelopment via fetal magnetocardiography // *Exp. neurol.* – 2004 Nov. – № 190. Suppl 1. – P. 65–71.

Поступила 22.03.2012

М. Я. ГУДОВИЧ, В. Г. АБУШКЕВИЧ

ОЦЕНКА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА ПРИ НАРУШЕНИИ ГОМЕОСТАЗА КРЕАТИНИНА ПОЧЕЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

*Кафедра нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4,
тел. 89882455655. E-mail: AbushkevichVG@KSMA.ru*

Наблюдения выполнены на 53 пациентах с нарушением гомеостаза креатинина и на 22 – без его нарушения. Пациентам определяли регуляторно-адаптивный статус по параметрам пробы сердечно-дыхательного синхронизма. Установлено, что при нарастании уровня креатинина в сыворотке крови регуляторно-адаптивный статус уменьшался. Так, при содержании креатинина $0,0840 \pm 0,0014$ ммоль/л индекс регуляторно-адаптивного статуса был $57,3 \pm 0,4$ (контрольная группа), при нарушении гомеостаза при $0,1230 \pm 0,0006$ ммоль/л он составлял $50,0 \pm 0,1$, при $0,1365 \pm 0,0002$ ммоль/л – $30,5 \pm 0,3$, при $0,2826 \pm 0,0081$ ммоль/л – $19,2 \pm 0,2$. Между значениями регуляторно-адаптивного статуса и уровнем креатинина в сыворотке крови имела место умеренная обратная связь. Коэффициент линейной корреляции составил 0,57. Установлено, что регуляторно-адаптивный статус уменьшался даже при начальных нарушениях гомеостаза креатинина. Оценка регуляторно-адаптивного статуса выявила гендерные различия при изменении гомеостаза креатинина. У женщин по сравнению с мужчинами он имел большие значения. Таким образом, выявлена зависимость между регуляторно-адаптивным статусом и нарушением гомеостаза креатинина почечного происхождения.

Ключевые слова: нарушение гомеостаза креатинина, регуляторно-адаптивный статус.

M. Y. GUDOVICH, V. G. ABUSHKEVICH

EVALUATION OF REGULATORY AND ADAPTIVE STATUS UNDER RENOGENIC CREATININE HOMEOSTASIS DISTURBANCE

*Department of normal physiology of state budget educational institution of higher professional education Kuban state
medical university of healthcare and social development department,
Russia, 350063, Krasnodar, 4, Sedin street, tel. 89882455655. E-mail: AbushkevichVG@KSMA.ru*

The study was carried out on 53 patients with creatinine homeostasis disturbance and on 22 patients without this disturbance. The regulatory and adaptive status of the patients were determined according to the cardiopulmonary synchronism test. It was established