

Неинвазивная оценка чувствительности спонтанного барорефлекса при беременности

Ф.К. Гугова, О.В. Мамонтов, О.А. Богомолова, А.О. Конради, Е.Ю. Петренко*

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург

*Городской родильный дом № 17, Санкт-Петербург

Резюме

Целью данного исследования было оценить динамику барорефлекторной чувствительности и ее взаимосвязь с гемодинамическими изменениями, возникающими в ранней и поздней стадии беременности, у пациенток с исходно нормальным уровнем артериального давления. В исследование были включены 23 здоровые беременные женщины (средний возраст $27,4 \pm 4,4$ года), находящиеся на раннем сроке беременности (в пределах 12–14 недель гестации по данным УЗИ). 12 женщин были повторно обследованы на более позднем сроке беременности (26–30 недель). Оценка спонтанной барорефлекторной чувствительности (ЧСБР) осуществлялась с помощью программно-аппаратного комплекса «Finometer» (Голландия). В качестве провокационного теста применялась проба с пассивным ортостазом. На ранних сроках беременности выявлено сохранение, или даже повышение ЧСБР при резком его снижении в ортостазе, что свидетельствует о нарушении адаптивных реакций системы вегетативного обеспечения ортостаза. В дальнейшем ЧСБР незначительно снижалась, но происходило восстановление ортостатической толерантности.

Ключевые слова: беременность, барорефлекс, пассивный ортостаз.

Noninvasive assessment of spontaneous baroreflex sensitivity in pregnancy

F.K. Gugova, O.V. Mamontov, O.A. Bogomolova, A.O. Konradi, E.Yu. Petrenko

Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Center, St.Petersburg

Resume

The aim of the present study was to investigate evolution of autonomic function during normal pregnancy without history of hypertension. 23 women of mean age $27,4 \pm 4,4$ yrs on 12–14 weeks of gestation were examined. Spontaneous baroreflex function (BRS) was analyzed by Finometer device with beat-to-beat blood pressure registration. All measurements were performed at supine rest and 5 minute passive tilt (70). Baroreflex was calculated by sequence technique. 12 women were studies second time on 26–30 week of pregnancy. A normal or increases values of spontaneous baroreflex were observed in early pregnancy with e significant reduction of baroreflex sensitivity during tilt. In late pregnancy restoration of the orthostatic tolerance was accompanied by decrease of BRS.

Key words: pregnancy, spontaneous baroreflex, beat-to-bear blood pressure, passive tilt.

Статья поступила в редакцию: 26.12.07. и принята к печати: 07.02.08.

Введение

В настоящее время изучение регуляции кровообращения при беременности ставится во главу угла научных исследований в области артериальной гипертензии (АГ) в целом. В частности, в своем обзоре «Артериальная гипертензия в 21 веке» [1] L. Beilin определил необходимость исследований в области преэклампсии и механизмов вазодилатации при нормально протекающей беременности среди самых важных направлений современных научных исследований. Если удастся разгадать механизмы, ответственные за снижение сосудистого сопротивления и артериального давления (АД) на ранних сроках беременности, а также механизмы, ответственные за развитие эклампсии, инсулинорезистентности и др. патологических изменений на позднем сроке, то это во многом даст ответы на ключевые вопросы патогенеза артериальной гипертензии в целом.

В последние годы развитие ряда осложнений беременности, в первую очередь преэклампсии, в определенной

мере связывают с нарушениями нейрогенной регуляции кровообращения, что сопровождается изменениями гемодинамики в виде существенного повышения сосудистого сопротивления и снижения объема циркулирующей крови. Показано, что у пациенток с преэклампсией активность мышечных симпатических нервов по данным прямой регистрации нейрональной активности в три раза выше в сравнении со здоровыми женщинами [2]. При этом гемодинамические изменения при нормальной беременности включают противоположные реакции — повышение ОЦК, снижение среднего АД, системное сосудистое сопротивление, повышение ЧСС и сердечного выброса. Выраженные гемодинамические изменения происходят уже на ранних сроках беременности, примерно на 8 неделях срока гестации [3]. Повышение ЧСС отражает уже на таком сроке относительное повышение симпатической активности. Существуют данные, свидетельствующие о том, что изменения активности СНС в виде более выраженной ее

активации, могут предшествовать развитию преэклампсии или так называемой гестационной артериальной гипертензии [4].

Применение неинвазивных тестов для оценки регуляторных механизмов кровообращения в последние годы становится все более широким, так как показана их высокая корреляция с инвазивными методиками [5–6]. Во время беременности актуальность использования неинвазивных методик еще более очевидна и данные о состоянии вегетативной нервной системы при беременности в основном получены с применением неинвазивных тестов [7]. Артериальный барорефлекс является одним из ключевых механизмов в гомеостазе артериального давления. При этом большинство работ, посвященных неинвазивной оценке вегетативной регуляции при нормальной и патологической беременности, приводят данные о вариабельности сердечного ритма, ортостатической устойчивости, индекса Вальсальвы, пробе с изометрической нагрузкой, холодовому тесту [7–9], тогда как оценка спонтанной барорефлекторной чувствительности практически не изучалась. В то же время именно барорефлекторная дисфункция может участвовать в развитии АГ и проявляться раньше, чем гемодинамические изменения.

Не исключается участие барорефлекторной дисфункции в физиологическом снижении АД и ортостатической недостаточности на ранних сроках беременности, что также практически не изучалось.

Целью данного исследования было оценить динамику спонтанной барорефлекторной чувствительности и ее взаимосвязь с гемодинамическими изменениями, возникающими в ранней и поздней стадии беременности при исходно нормальном уровне артериального давления.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 23 здоровые беременные женщины (средний возраст $27,4 \pm 4,4$ года), находящиеся на раннем сроке беременности (в пределах 12–14 недель гестации по данным УЗИ). Критериями включения в исследование были: возраст от 20 до 30 лет, нормально протекающая беременность и отсутствие акушерской патологии в анамнезе, согласие на участие в исследовании. В исследование не включались женщины с артериальной гипертензией в анамнезе, с выраженными проявлениями токсикоза первой половины беременности, с сахарным диабетом и другими заболеваниями, способными повлиять на состояние автономной нервной системы, а также получающие гормональную терапию по поводу угрозы прерывания беременности. 12 женщин были повторно обследованы на более позднем сроке беременности (26–30 недель). Значимых отклонений в отношении течения беременности и развития плода по данным УЗИ не было.

Оценка спонтанной барорефлекторной чувствительности осуществлялась после 10-минутного пребывания в покое в горизонтальном положении в течение 15 минут с помощью программно-аппаратного комплекса «Finometr» (Голландия). Производилась регистрация пальцевого артериального давления при помощи метода объемного клемпа (модификация Penaz, 1973) [10–11] с введением данных в компьютер при помощи лицензионной программы Beatscope. Чувствительность спонтанного барорефлекса (ЧСБР) рассчитывалась методом последовательностей, основанным на измерении степени изменений длины межсистолических интервалов в зависимости от снижения или повышения артериального давления (АД). Вычислялся коэффициент линейной регрессии для каждой выделенной последовательности циклов с зависимыми изменениями АД и ЧСС, в дальнейшем рассчитывался средний коэффициент для каждого испытуемого. Этот математический алгоритм выполнялся при помощи стандартного программного обеспечения TNO Instruments, Amsterdam.

В качестве провокационного теста применялась проба с пассивным ортостазом. Обследуемые переводились в положение ортостаза на поворотном столе с упором на стопы и углом 70 градусов. При этом непрерывная регистрация АД в режиме beat-to-beat и анализ пульсовых интервалов осуществлялись во время пробы через 3 минуты после перевода в ортостаз.

Результаты

Параметры ЧСБР на ранних сроках беременности колебались в достаточно широких пределах от 3,4 до 20,9 мс/мм рт.ст. и в среднем составили $10,7 \pm 4,7$ мс/мм рт.ст. При этом у большинства обследованных (20 женщин) имелось значение ЧСБР в пределах 8 мс/мм рт.ст., а показатель ЧСБР коррелировал с исходным уровнем частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($r = -0,86$, $p < 0,01$) и, в меньшей степени, со сроком беременности ($r = -0,4$, $p < 0,05$). Достоверной связи с возрастом выявлено не было. Динамика показателей систолического АД и ЧСБР в ортостазе приведена в таблице 1. Как видно из представленных данных, в ортостазе отмечено существенное снижение уровня АД и чувствительности БР. Среднее снижение ЧСБР составило 6,0 мс/мм рт.ст. В большинстве случаев снижение ЧСБР наблюдалось более чем в два раза, и значения ЧСБР в ортостазе колебались от 3,4 до 4,9 мс/мм рт.ст. и лишь у одной из женщин в ортостазе наблюдалась ЧСБР 13,4 (при исходной высокой чувствительности в покое 20,9 мс/мм рт.ст.).

Анализ повторных измерений на поздних сроках беременности продемонстрировал отсутствие достоверных изменений АД и ЧСС, однако, у всех повторно обследованных женщин наблюдалось снижение ЧСБР на

Таблица 1

ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СПОНТАННОГО БАРОРЕФЛЕКСА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН НА РАЗЛИЧНОМ СРОКЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Срок беременности	АДс в покое, мм рт.ст.	АДс в ортостазе, мм рт.ст.	ЧСБР в покое	ЧСБР в покое
12–14 недель	$118,5 \pm 7,5$	$101,9 \pm 7,7^{\clubsuit}$	$10,7 \pm 4,7$	$4,9 \pm 2,8^{\clubsuit}$
26–30 недель	$126,5 \pm 7,9$	$107,5 \pm 6,1^{\clubsuit}$	$6,6 \pm 2,6^*$	$4,9 \pm 1,4$

- $p < 0,01$ в сравнении с ранним сроком
- $\clubsuit p < 0,05$ в сравнении с состоянием покоя

поздних сроках (см. табл. 1) по сравнению с ее уровнем на ранних сроках беременности. На фоне пассивной ортостатической пробы у всех пациенток наблюдалось снижение АДс, прирост ЧСС (от $79,9 \pm 8,3$ уд/мин. до $98,2 \pm 12,8$ уд/мин, $p < 0,05$) без значимых изменений АДд. Перевод в ортостаз приводил к достоверному снижению ЧСБР, причем, повторное обследование на поздних сроках беременности показало снижение ответа на ортостатический стресс по сравнению с результатами, полученными на ранних сроках, как по динамике АДс, так и по степени снижения БРЧ ($p < 0,05$). Динамика ЧСБР в ортостазе наиболее тесно коррелировала со степенью прироста ЧСС ($r = -0,7$, $p < 0,01$).

Обсуждение

Автономная нервная система принимает активное участие в гемодинамических изменениях, возникающих при беременности. Большинство исследований, выполненных на беременных женщинах, изучало уровень катехоламинов, как маркер активации СНС, и продемонстрировало их повышение по мере прогрессирования беременности [7, 12]. В отношении других тестов использовался спектральный анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР), который показал снижение его вариабельности, отражающее также повышение активности СНС [7].

В нашем исследовании показано, что на ранних сроках беременности в большинстве случаев имеется снижение спонтанной БРЧ наряду с исходным увеличением ЧСС, что может использоваться в качестве скринингового метода выявления автономных нарушений. При пассивной ортостатической пробе у беременных женщин с нормальным уровнем артериального давления наблюдается выраженное уменьшение барорефлекторной чувствительности. По мере прогрессирования беременности происходит восстановление БРЧ и реакций АД в ходе ортостатической пробы, что может указывать на адаптивное повышение симпатических влияний. При этом уровень АД также несущественно возрастает.

Следует иметь в виду, что оценка спонтанного барорефлекса неинвазивными методами является менее точной, чем прямой Оксфордский метод. Используемый в нашем исследовании метод последовательностей является наиболее изученным, однако, по некоторым данным обеспечивает несколько менее точные значения рефлекса в сравнении с более современными компьютерными алгоритмами, в частности частотными методиками с расчетом функции переноса [13]. Однако применение прямой оценки барорефлекса у беременных женщин по этическим соображениям практически невозможно, а наличие четкого параллелизма в ЧСБР и истинной чувствительности рефлекса позволяет с достаточной долей убежденности опираться на данные, полученные этим методом.

Опубликованные ранее работы свидетельствуют о том, что в начале беременности отмечается гиперактивность СНС в ортостазе, а в последующем постепенно происходит стабилизация гемодинамики в ортостазе, что приводит к уменьшению клинических проявлений ортостатической недостаточности [14–15]. Проведенное нами исследование, хоть и на небольшой группе, показало, что в основе этого эффекта может лежать восстановление чувствительности барорефлекса, в том числе и при ортостатической пробе.

Проведенные экспериментальные исследования на различных моделях показали, что у крыс, а также кроликов повышение активности СНС наблюдается лишь на поздних стадиях беременности, что сопровождается снижением чувствительности барорефлекса [16–17]. В нашем исследовании у беременных женщин прогрессирование беременности также сопровождалось снижением ЧСБР. Экспериментальные работы на крупных млекопитающих (собаки) показали, что во время беременности наблюдаются разнонаправленные изменения гормонального ответа на гипотензию, что можно в определенной мере отнести и к ортостазу, который на животных не моделируется. Так, у собак на фоне беременности отмечен сниженный ответ вазопессина, кортизола и АКТГ на введение нитропруссиды, при этом повышение активности ренина плазмы и уровня ангиотензина II было более существенным [18]. Все эти данные подтверждают нарушение барорефлекторного контроля во время беременности. Механизмы таких нарушений изучены в меньшей степени, но имеются данные о сниженной чувствительности сердца к ацетилхолину и повышенной чувствительности к катехоламинам [19].

Опубликовано лишь одно аналогичное исследование по оценке параметров вариабельности ритма, давления и барорефлекса на протяжении беременности [9]. Упомянутое исследование также включало женщин молодого возраста с нормально протекающей беременностью, однако первоначальное обследование было выполнено раньше (до 6 недель), в срок, когда гемодинамические изменения считаются минимальными. Повторное исследование автономной регуляции выполнялось примерно в те же сроки, что и в нашей работе (32–34 недели). Оценка барорефлекса осуществлялась спектральным методом по альфа-индексу, что могло повлиять на сопоставление результатов. Тем не менее, в этом исследовании, также как и настоящей работе, показано снижение ЧСБР по мере прогрессирования беременности и существенно более низкие значения рефлекса в ортостазе. При этом в другом исследовании [20] было показано, что при нормально протекающей беременности, в отличие от преэклампсии, имеется повышение чувствительности барорефлекса, что, однако, было выполнено без четкой связи со сроком беременности. В нашей работе мы также видели достаточно высокие значения ЧСБР на ранних стадиях беременности, которые имели тенденцию к снижению к более поздним срокам гестации при отсутствии признаков гестоза. К сожалению, по ряду причин, не связанных с осложнениями беременности, повторные обследования были выполнены не всем женщинам.

Таким образом, на фоне нормально протекающей беременности происходят достаточно однотипные изменения барорефлекторного контроля. На ранних сроках отмечается сохранение, или даже повышение ЧСБР при резком его снижении в ортостазе, что свидетельствует о нарушении адаптивных реакций системы вегетативного обеспечения ортостаза. В дальнейшем ЧСБР незначительно снижается, но происходит восстановление ортостатической толерантности.

Литература

1. Beilin LJ. Hypertension research in the 21st century: where is the gold? J Hypertension 2004; 22: 2243–2251.

2. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia — a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med.* 1996;14;335:1480–1485.
3. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, de Vries JI, Wolf H Plasma volume and blood pressure regulation in hypertensive pregnancy. *J Hypertens.* 2004;22(7):1235–1242
4. Greenwood JP, Stoker JB, Walker JJ, Mary DASympathetic nerve discharge in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *J Hypertens.* 1998;16(5):617–624.
5. van de Borne P, Montano N, Zimmerman B, Pagani M, Somers VK Relationship between repeated measures of hemodynamics, muscle sympathetic nerve activity, and their spectral oscillations. *Circulation.* 1997;96:4326–4332.
6. Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, Somers VK. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation.* 1997;95(6):1441–1448.
7. Rang S, Wolf H, Montfrans GA, Karemaker JM. Non-invasive assessment of autonomic cardiovascular control in normal human pregnancy and pregnancy-associated hypertensive disorders: a review. *J Hypertens.* 2002;20:2111–2119.
8. Souma ML, Cabaniss CD, Nataraj A, Khan Z. The Valsalva maneuver: a test of autonomic nervous system function in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145(3):274–278.
9. Lucini D, Strappazzon P, Vecchia LD, Maggioni C, Pagani M. Cardiac autonomic adjustments to normal human pregnancy: insight from spectral analysis of R-R interval and systolic arterial pressure variability. *J Hypertens.* 1999;17(12 Pt 2):1899–1904.
10. Penaz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. *Digest 10th Int Conf Med Biol Eng.* 104. Dresden, Germany, 1973.
11. Wesslerling KH. A century of noninvasive arterial pressure measurement: from Marey to Panaz and Finapres. *Homeostasis* 1995; 36:50–66.
12. Barron WM, Mujais SK, Zinaman M, Bravo EL, Lindheimer MD. Plasma catecholamine responses to physiologic stimuli in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154:80–84.
13. Lipman RD, Salisbury JY, Taylor A. Spontaneous indices are inconsistent with arterial baroreflex gain. *Hypertension* 2003; 42:481–487.
14. Ekholm EM, Erkkola RU. Autonomic cardiovascular control in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;64:29–36.
15. Ekholm EM, Erkkola RU, Piha SJ, Jalonen JO, Metsälä TH, Anttila KJ. Changes in autonomic cardiovascular control in mid-pregnancy. *Clin Physiol.* 1992;12:527–536.
16. Cohen WR, Galen LH, Vega-Rich M, Young JB. Cardiac sympathetic activity during rat pregnancy. *Metabolism.* 1988 Aug;37(8):771–777.
17. Quesnell RR, Brooks VL. Alterations in the baroreflex occur late in pregnancy in conscious rabbits. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Mar;176(3):692–694.
18. Brooks VL, Keil LC. Changes in the baroreflex during pregnancy in conscious dogs: heart rate and hormonal responses. *Endocrinology.* 1994 Nov;135(5):1894–1901
19. Brooks VL, Kane CM, Van Winkle DM. Altered heart rate baroreflex during pregnancy: role of sympathetic and parasympathetic nervous systems. *Am J Physiol.* 1997 Sep;273(3 Pt 2):R960–R966.
20. Leduc L, Wasserstrum N, Spillman T, Cotton DB. Baroreflex function in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Oct;165(4 Pt 1):886–890.