

НЕЙРОВЕГЕТАТИВНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ГЕСТАЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ

Сергей Александрович КЛЕЩЕНОГОВ

*НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23*

Исследованы реакции симпатической (S) и парасимпатической (PS) подсистем вегетативной нервной системы (ВНС) у беременных с различными формами гестационных осложнений на фоне функциональных нагрузочных проб (счет в уме, углубленное дыхание). Маркерами S и PS, а также барорефлекторной функции служили показатели спектральной мощности (вариабельности) ритма сердца беременных. Показано, что в статических условиях (состояние бодрствующего покоя) достоверные различия между контролем и группой осложненной беременности (ОБ) имелись лишь по параметру детрентного флуктуационного анализа. При функциональных пробах достоверные сдвиги ваго-симпатического индекса (ВСИ) найдены на фоне дыхательной нагрузки за счет повышения вагального тонуса. Существенные нагрузочные изменения ВСИ были отмечены в подгруппах женщин ОБ, имевших исходно повышенную барорефлекторную активность и симпатический тонус. Кроме того, имелись отчетливые различия реактивности ВНС по формам осложнений беременности. Сделан вывод о том, что умеренная дыхательная нагрузка (гипервентиляция) у беременных может служить основой при формировании прогностических критериев в акушерской клинике.

Ключевые слова: беременность, нагрузочные пробы, вариабельность ритма сердца.

Проблема охраны репродуктивного здоровья женщин в настоящее время рассматривается как чрезвычайно важный объект исследований [1]. Это обусловлено не только социальными аспектами, связанными с неблагоприятной демографической ситуацией в России, но и сугубо медицинскими задачами прогнозирования акушерских осложнений на доклинической стадии их развития. Попытки решения этих задач тесно сопряжены с выявлением ранних признаков патологии, которыми являются те или иные сдвиги гомеостаза в организме женщины. Неспецифичность последних, как правило, служит главным препятствием при их использовании в качестве прогностических критериев. Преодолеть эти затруднения возможно на пути индивидуализации оценок с применением динамических показателей вегетативной системы регуляции.

В данной работе ставилось целью изучить некоторые показатели вегетативной нервной системы у беременных для решения задач прогнозирования ряда форм акушерской патологии. В качестве маркеров состояния ВНС применялись неинвазивные методы оценки вариабельности ритма сердца матери. Использовался динамический подход с применением функциональных нагрузочных проб.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Контингент. Обследовано 400 беременных, из них в I триместре (до 13 недели включительно) – 54 (13,5 %), во II триместре (14–26 нед) – 277 (69,3 %) и в III триместре (27–36 нед) – 69 (17,2 %) женщин. Средний срок беременности при обследовании составил $20,7 \pm 5,9$ нед ($M \pm SD$; здесь и далее M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение). В возрасте менее 23 лет было 120 женщин (30 %), из них юных (16–17 лет) – 16 (4 %). В возрасте от 23 до 27 лет – 151 (37,8 %), более 27 лет – 129 беременных (32,2 %). Средний возраст женщин составил $25,2 \pm 4,8$ года.

Исследования проводились с разрешения биоэтического комитета НИИ КППЗ и информированного согласия испытуемых. При отборе исключались лица с клинически манифестированной сердечно-сосудистой (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь и другие заболевания сердца), бронхолегочной, желудочно-кишечной и почечной патологией. Критерием отсеивания являлся прием лекарственных препаратов, способных повлиять на вегетативный статус обследуемых. Изучение клинического течения и исходов беременностей производилось на основании данных медицинских доку-

ментов (амбулаторные карты и истории беременности и родов).

В соответствии с ретроспективной оценкой завершенных беременностей все женщины были разделены на контрольную и основную группы. Основная группа включала 303 женщины с патологическим течением беременности и родов. Были выделены 5 подгрупп по формам гестационной патологии: 1) синдром задержки внутриутробного развития плода (ЗВРП) диагностирован у 51 беременной (16,8 % от общего числа обследованных); 2) поздний гестоз беременных зафиксирован у 32 женщин (10,6 %); 3) патологическое течение беременности при выраженной угрозе невынашивания, многоводии, признаках внутриутробного инфицирования наблюдалось у 52 женщин (17,2 %); 4) спонтанные преждевременные роды (ПР) произошли у 31 беременной (10,2 %); 5) подгруппа беременных с аномалиями родового периода (АРП) включала 137 женщин (45,2 %).

Процедура. Все исследования проводились в утренние часы в положении сидя. ЭКГ-сигнал регистрировался в течение 256 последовательных сокращений сердца с одновременной подачей через аналогово-цифровой преобразователь в компьютер для анализа по соответствующим программам. Запись ЭКГ производили последовательно: 1) в спокойном состоянии (фон), 2) при предъявлении умственного нагрузочного теста (последовательное вычитание в уме из 500 по 7, seven-test), 3) в периоде восстановления после умственной нагрузки, 4) при дыхательной нагрузочной пробе и 5) в периоде восстановления после дыхательной пробы. На 4-м этапе процедуры испытуемым предлагалось углубить дыхание, соблюдая по возможности одинаковые временные промежутки между экскурсиями легких. В результате достигались умеренные, близкие к физиологическим, воздействия симпатической (умственный «стресс») и парасимпатической (углубленное дыхание с произвольной частотой) направленности [2].

Показатели. Изучали спектрально-частотные показатели variability ритма сердца (BPC) с помощью компьютерного варианта преобразования Фурье [2]. Соблюдали международные стандарты частотных диапазонов указанных компонентов спектра BPC [3]. Отношение высокочастотного спектрального компонента (HF) к очень низкочастотному компоненту (VLF) использовали как оценку вегетативного (ваго-симпатического) баланса [2]. Нелинейные характеристики ритма сердца оценивались с помощью показателей аппроксимированной

энтропии и детрентного флуктуационного анализа [4, 5].

Сравнение средних групповых величин показателей осуществляли по критерию t Стьюдента, сравнение процентов – по двустороннему критерию ϕ Р. Фишера [6]. Применяли дисперсионный анализ с вычислением F -критерия Р. Фишера для статистической оценки разброса индивидуальных значений показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с условиями контролируемого исследования, группы были сопоставимыми по средним показателям возраста и гестационного срока. Согласно полученным данным, имелась тенденция к увеличению средней догестационной массы тела женщин основной группы по сравнению с контрольной группой. Средний срок родоразрешения был статистически значимо снижен в основной группе.

В фоновом состоянии покоя (вне нагрузочных проб) значимое межгрупповое отличие наблюдалось лишь по показателю детрентного флуктуационного анализа (DFA) в сторону его повышения у женщин с осложненной беременностью ($p < 0,05$). Кроме того, имелась тенденция к снижению спектрального показателя HF (уровень синусовой дыхательной аритмии сердца) и ваго-симпатического индекса (отношение HF/VLF) в основной группе ($p < 0,10$). По величинам частоты сердечных сокращений, RR (средний кардиоинтервал), Var (вариационный размах RR), спектральных компонентов LF и VLF, а также среднего артериального давления сравниваемые группы существенно не различались. Следовательно, наиболее чувствительным индикатором гестационной патологии в статическом состоянии беременных являлся параметр DFA. Это согласуется с данными нашей предыдущей работы [7], где было показано, что нелинейная динамика ритма сердца беременных, в частности параметр DFA как один из ее маркеров, является более ценным критерием прогноза в отношении ряда осложнений беременности, чем спектральные и статистические показатели BPC.

Далее был проведен дисперсионный анализ комплекса изученных показателей BPC. В качестве результирующего признака выбран показатель ваго-симпатического соотношения (HF/VLF). Рассчитывалась величина изменения данного показателя при каждой из нагрузочных проб (умственный тест, гипервентиляция) по отношению к фоновому состоянию женщин. В двухфакторном дисперсионном анализе иссле-

Таблица 1

Дисперсионный анализ влияния нагрузочных проб на ваго-симпатическое соотношение у беременных контрольной и основной групп

Источник варьирования (фактор)	Критерий F Фишера		Уровень достоверности p	
	Ум	Г/в	Ум	Г/в
Норма/патология беременности	3,8	3,3	0,05	0,05
Спектральный вид ВРС	8,3	9,1	0,01	0,01
Взаимодействие факторов	0,4	4,9	нд	0,01

Примечание. Ум – умственный тест (счет в уме); здесь и в табл. 2 Г/в – гипервентиляция (углубленное дыхание с произвольной частотой), нд – недостоверно.

довалось влияние на дисперсию ваго-симпатического соотношения качественных показателей «спектральный вид вариабельности ритма сердца» и «норма/патология беременности», а также взаимовлияние указанных факторов в отношении результирующего признака (табл. 1).

Результаты анализа свидетельствовали о том, что наибольшее влияние на дисперсию ваго-симпатического индекса при обеих использованных нагрузочных пробах оказывал фактор «спектральный вид ВРС» ($p < 0,01$). Вместе с тем фактор «норма/патология беременности» также оказался значимым ($p < 0,05$).

Взаимодействие факторов «спектральный вид ВРС» и «норма/патология беременности», по этим данным было существенным при дыхательной нагрузочной пробе ($p < 0,01$) и недостоверным при умственном тесте ($p > 0,05$). Это означало, что из двух использованных на-

грузочных проб именно гипервентиляция приводит к появлению качественно различного поведения нейровегетативных систем регуляции у женщин с нормальным и патологическим развитием беременности.

Учитывая найденную эффективность пробы с гипервентиляцией для дифференцировки гестационной нормы и патологии, была проведена оценка динамики ВСИ при данной пробе в подгруппах женщин с различными спектральными видами вариабельности ритма сердца. Представлялось важным выяснить, какие именно индивидуальные особенности вегетативного статуса являются основой различного поведения регуляторных систем при гипервентиляции, обуславливая высокую дисперсию ваго-симпатического соотношения у беременных.

Результаты такой оценки (табл. 2) указывали на отчетливые различия нагрузочных изменений ВСИ между нормой и патологией беременности в двух подгруппах женщин: бароактивного вида и депрессивного вида ВРС I типа.

В обоих случаях существенное увеличение ваго-симпатического индекса на фоне дыхательной пробы наблюдалось лишь в основной группе беременных ($p < 0,001$). Заметим, что бароактивный вид ВРС соответствует повышенному уровню спектральной мощности колебаний кардиоритма в диапазоне 0,1 Гц, связанном с активностью барорефлекса. Депрессивный вид ВРС I типа отражает сниженный уровень спектральной мощности в диапазоне синусовой дыхательной аритмии сердца (частота колебаний около 0,25 Гц), что свидетельствует о симпатической активации [2, 3].

Далее следовало получить представление об особенностях нагрузочной динамики ВСИ

Таблица 2

Значения ваго-симпатического индекса в покое и при дыхательной нагрузочной пробе в сравниваемых группах беременных ($M \pm SD$)

Вид ВРС	Контрольная группа				Основная группа			
	n	Фон	Г/в	p	n	Фон	Г/в	p
Оптимальный	24	$0,60 \pm 0,13$	$0,86 \pm 0,22$	0,001	40	$0,63 \pm 0,12$	$0,75 \pm 0,19$	0,001
Ваготонический	29	$0,95 \pm 0,12$	$0,98 \pm 0,23$	нд	63	$0,94 \pm 0,17$	$0,95 \pm 0,25$	нд
Бароактивный	9	$0,74 \pm 0,15$	$0,65 \pm 0,15$	нд	65	$0,71 \pm 0,16$	$0,84 \pm 0,25$	0,001
Депрессивный II типа	18	$0,75 \pm 0,18$	$0,91 \pm 0,29$	нд	38	$0,82 \pm 0,24$	$0,89 \pm 0,24$	нд
Депрессивный I типа	17	$0,40 \pm 0,11$	$0,37 \pm 0,18$	нд	97	$0,38 \pm 0,17$	$0,52 \pm 0,27$	0,001
Всего	97	$0,72 \pm 0,24$	$0,80 \pm 0,31$	0,05	303	$0,66 \pm 0,27$	$0,76 \pm 0,30$	0,05

Примечание. Фон – исходное состояние покоя; значения показателей ВРС даны в десятичных логарифмах спектральной плотности мощности.

Таблица 3

Динамика ваго-симпатического индекса при дыхательной нагрузочной пробе в подгруппах женщин с различными формами осложнений беременности

Группа беременных	Прирост ВСИ в ответ на гипервентиляцию, %					
	Вид variability ритма сердца					
	<i>n</i>	Опт	Ваг	Бар	ДП	ДП
Контрольная	97	+44,6***	+3,6	–10,1	+24,5	–2,7
ЗВРП	51	+15,9	+6,2	+26,9*	–11,0	+52,3▼
Гестоз	32	+28,7	–12,0	+19,1	+41,2	+47,9*
Угрожающие ПР	52	–6,0	–5,3	+25,9*	+4,4	+62,1**
ПР	31	+22,7	+7,1	+42,7**	+17,8	+76,4
АРП	137	+27,3*	+1,5	+10,7▼	+15,9▼	+33,1*

Примечание. Уровень достоверности отличий от фонового уровня показателя (критерий ϕ Фишера): ▼ – $p < 0,10$, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

при разных формах гестационной патологии. Результаты соответствующего анализа суммированы в табл. 3. По этим данным всех беременных с осложненной беременностью можно было классифицировать на 4 группы соответственно характеру нагрузочной динамики ваго-симпатического индекса.

1) Группа, в которую вошли женщины с аномалиями родового периода. Данная группа приближалась к контрольной по аналогичному распределению спектральных видов variability ритма сердца. Исключение составил процент бароактивного вида ВРС, который оказался выше у женщин с АРП по сравнению с женщинами контрольной группы (20,4 и 9,3 % соответственно, $p = 0,017$). В обеих группах существенные сдвиги ВСИ при дыхательной пробе наблюдались при оптимальном виде ВРС. Отличие группы АРП от контрольной заключалось в значительной динамике ВСИ при депрессивном виде ВРС I типа ($p < 0,05$), а также в виде тенденции – при спектральных видах бароактивным и депрессивном II типа ($p < 0,10$).

2) Группа беременных с синдромом ЗВРП и состоявшимися спонтанными преждевременными родами. Эта группа отличалась выраженной динамикой ВСИ при бароактивном виде variability ритма сердца (ЗВРП: 26,9 %; ПР: 42,7 %, $p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно в сравнении с исходной величиной показателя). В группе ЗВРП представленность бароактивных видов ВРС была существенно выше, чем в контрольной (31,4 и 9,3 % соответственно, $p < 0,01$). Группа ПР по распределению видов ВРС характеризовалась повышенным процентом ваготонических вариантов (35,5 %), что отличало ее от всех других групп гестационной патологии.

3) Группа, включавшая женщин с угрожающими преждевременными родами. Симпатическая активация у этих беременных подтверждалась повышенным процентом депрессивного вида ВРС I типа, 51,9 % при 17,5 % в контрольной группе ($p < 0,001$). Кроме того, при данном виде ВРС имелась выраженная динамика ваго-симпатического индекса при дыхательной пробе (прирост ВСИ на 62,1 %, $p < 0,01$).

4) Беременные с поздним гестозом характеризовались сочетанием признаков предыдущих 2-й и 3-й выделенных групп, поскольку у них отмечалось высокая частота как бароактивного, так депрессивного I типа спектральных видов (25,0 и 34,4 % при 9,3 и 17,5 % в контрольной группе, $p < 0,03$ и $p < 0,05$ соответственно). Однако выраженная динамика ВСИ при дыхательной пробе у этих женщин отмечалась лишь при симптомах симпатической активации у пациенток со спектральным видом депрессивным I типа (прирост ВСИ на 47,9 %, $p < 0,05$ по сравнению с фоновым уровнем показателя), но не при бароактивном виде variability ритма сердца.

Таким образом, при изучении динамических характеристик ваго-симпатического баланса при дыхательной нагрузочной пробе был выявлен ряд особенностей не только индивидуального (и группового) типа нейровегетативной регуляции у беременных, но также по различным формам гестационной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным результатом данной работы явилось установление высокоинформативного критерия риска осложнений беременности – динамических характеристик ваго-симпатического

баланса организма матери при проведении пробы с умеренной гипервентиляцией.

В последние годы динамические показатели variability ритма сердца все чаще становятся объектом физиологических исследований [8, 9]. Применяются различные нагрузочные пробы с целью выявления скрытых характеристик вегетативного статуса человека в нормальных условиях и при различных формах патологии. Весьма ценным данное направление исследований представляется с точки зрения попыток оценки индивидуального риска развития патологических процессов [10], поскольку при функциональной нагрузочной пробе сравниваются два состояния одного и того же субъекта: до и после соответствующей нагрузки.

Проба с гипервентиляцией, по результатам настоящего исследования, обуславливала высокую степень дисперсии ваго-симпатического индекса у беременных при всех учтенных формах гестационной патологии. Имели значение два фактора: спектральный вид variability ритма сердца, классифицированный в предыдущих исследованиях [2], и принадлежность женщины к группе нормы или патологии беременности. Наиболее убедительным результатом представляется тот факт, что статистически значимое влияние на дисперсию ваго-симпатического баланса оказывало сочетание упомянутых двух факторов. Это означало, что выявление скрытых признаков гестационной патологии с помощью дыхательной нагрузочной пробы связано с индивидуальным типом вегетативной регуляции.

Результаты данного исследования указывают на патогномичность двух видов variability ритма сердца у беременных – бароактивного и депрессивного I типа, отражающего состояние симпатической активации. Это подтверждают данные других авторов, которые свидетельствуют о снижении порога барорефлекса и увеличении активности симпатического звена ВНС у беременных при ряде форм гестационной патологии [11, 12]. Новым результатом мы считаем выявление значимости кардиопульмонального взаимодействия для манифестации скрытых признаков различных форм осложнений беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Фофанова И.Ю.* Необходимость и некоторые особенности предгравидарной подготовки в современных условиях // Гинекология. 2009. (1). 76–78.

Fofanova I.Yu. Necessity and some peculiarities of pre-conceptional training in contemporary conditions // Ginekologiya. 2009. (1). 76–78.

2. *Клещеногов С.А., Флейшман А.Н.* Спектральный компьютерный анализ кардиоритма беременных: оценка течения и прогнозирование осложнений беременности: Метод. пособие для практик. врачей. Новокузнецк, 2003.

Kleshchenov S.A., Fleishman A.N. Computer spectral analysis of the heart rate variability in pregnant women: assessment of the course and prediction of the pregnancy complications: Method. manual for practitioners. Novokuznetsk, 2003.

3. *Camm A., Malik M., Bigger J. et al.* Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. 1996. 93. 1043–1065.

4. *Pincus S.* Approximate entropy as a measure of system complexity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. 88. 2297–2301.

5. *Peng C., Havlin S., Stanley A. et al.* Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series // Chaos. 1995. 5. 82–87.

6. *Гублер Е.В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М.: Медицина, 1978. 296 с.

Gubler E.V. Calculating methods for analyzing and recognition of the pathological conditions. М.: Meditsina, 1978. 296 p.

7. *Клещеногов С.А., Каньковская О.И.* Нелинейная variability ритма сердца матери в прогнозировании патологических исходов беременности // Вестн. РАМН. 2009. (7). 3–8.

Kleshchenov S.A., Kanjkovska O.I. Non-linear variability of maternal cardiac rhythm and prognostication of pathological pregnancy outcome // Vestn. RAMS. 2009. (7). 3–8.

8. *Ekholm E., Erkkola R.* Autonomic cardiovascular control in pregnancy // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1996. 64. 29–36.

9. *Mendonca G., Fernhall B., Kevin S. et al.* Spectral methods of heart rate variability analysis during dynamic exercise // Clin. Auton. Res. Gynecol. 2009. 19. 237–245.

10. *Goodman S.N.* Towards evidence-based medical statistics: 1: The Bayes factor // Ann. Intern. Med. 1999. 130. 1005–1013.

11. *Fisher T., Schobel H., Frank H. et al.* Pregnancy-induced sympathetic overactivity: a precursor of preeclampsia // Eur. J. Clin. Invest. 2004. 34. 443–448.

12. *Yang C., Chao T., Cuo T. et al.* Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of HR // Am. J. Physiol. 2000. 278. H267–H273.

NEUROAUTONOMIC REACTIVITY IN PREGNANT WOMEN WITH VARIOUS GESTATIONAL ABNORMALITIES

Sergei Aleksandrovich KLESHCHENOGOV

*Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases SB RAMS
654041, Novokuznetsk, Kutuzov str., 23*

The responses of sympathetic (S) and parasympathetic (PS) subsystems of the autonomic nervous system (ANS) have been investigated in pregnant women with various gestational abnormalities against the background of functional loading tests (mental task, deep breathing). Spectral power variables of maternal cardiac rhythm (variability) serve as the markers of S and PS as well as baroreflex functions. It has been shown that in the static position (conscious rest) significant differences between control and complicated pregnancy (CP) groups were merely according to Detrended Fluctuation Analysis parameter. The essential changes of the vago-sympathetic index (VSI) were found under loading tests (deep breathing) due to the increase of the vagal tone. Prominent loading shifts of VSI were revealed in CP subgroups of women with initially elevated baroreflex and sympathetic activity. Also, there were distinctive differences of ANS reactivity depending on the types of gestational pathology. It has been concluded that the moderate respiratory load (hyperventilation) of pregnant might provide the basis for development of the prognostic criteria in obstetrical practice.

Key words: pregnancy, loading tests, heart rate variability.

*Kleshchenogov S.A. – candidate of medical sciences, senior researcher of the laboratory of physiology,
e-mail: serg_kle29@mail.ru*