

УДК 618.3-07:616.12008.318

РЕАКТИВНОСТЬ ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА НА ПРОБУ С ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИЕЙ МАТЕРИ КАК КРИТЕРИЙ ПРОГНОЗА ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ

С.А. Клещенко

ФГБУ "НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний" СО РАМН, Новокузнецк
E-mail: serg_kle29@mail.ru

RESPONSIVENESS OF PLACENTAL BLOOD FLOW TO HYPERVENTILATION TEST AS PREDICTIVE CRITERION OF PREGNANCY OUTCOME

S.A. Kleshchenogov

Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences,
Novokuznetsk

Цель: изучить возможность раннего прогнозирования осложнений беременности по реакциям плацентарных сосудов на гипервентиляцию (ГВ), используя метод ультразвуковой доплерометрии, с учетом различных типов нейровегетативной регуляции у беременных по данным variability ритма сердца матери (ВРС). Исследованы спектральные, нелинейные и временные показатели ВРС, индексы скоростей кровотока в артериях матки и пуповины. Обследованы 88 женщин с осложнениями беременности (ОБ) в форме позднего гестоза, невынашивания, задержки развития плода, аномалий родового периода и в сопоставимой по возрасту, паритету и догестационной массе тела группе 40 здоровых беременных (НБ). Показано, что при нормальной беременности проба с гипервентиляцией приводит к положительному сдвигу скоростей кровотока в артерии пуповины (СКАп) при незначительной тенденции к повышению частоты сердечных сокращений матери. В группе ОБ динамика СКАп найдена в среднем отрицательной. В группе НБ эффект ГВ сопровождался увеличением спектрального компонента VLF и параметра детрентного флуктуационного анализа (DFA) ВРС. Все отмеченные сдвиги оказались ха-

рактерными для подгруппы беременных с исходно повышенной симпатической и/или барорефлекторной активностью. Динамика показателей СКап, VLF и DFA при пробе с гипервентиляцией может служить критерием раннего прогнозирования осложнений беременности.

Ключевые слова: плацентарный кровоток, вариабельность ритма сердца матери, ранний прогноз осложнений беременности.

The aim of the study was to develop an approach to early prediction of pregnancy complications (PC) via the evaluation of the responsiveness of placental blood flow to hyperventilation (HV) test by using the Doppler ultrasonography and measuring the maternal heart rate variability (HRV), characteristic of various types of autonomic nervous regulation in pregnant women. Doppler indices and HRV variables (spectral, non-linear, and time-domain parameters) were studied in the umbilical and uterine arteries. A total of 88 pregnant women with PC (preeclampsia, prematurity, fetal growth retardation, and labor abnormality) and 40 healthy pregnant women of comparable age, parity, and pregestational body weight were examined. Data showed that HV test in healthy pregnancy (HP) led to increase in blood flow velocities in umbilical artery together with insignificant tendency towards an increase in maternal heart rate. In PC group, blood flow velocity dynamics in umbilical artery was negative on the average. In HP group, HV effect was associated with the increases in the very low frequency (VLF) spectral component and in the detrended fluctuation analysis (DFA) parameter of HRV. All documented changes were characteristic of the subgroup of pregnant women who initially had elevated sympathetic and/or baroreflex activity. Hyperventilation test-related changes in umbilical artery blood flow velocities, VLF, and DFA may serve as criteria for the early prediction of complications in pregnancy.

Key words: placental blood flow, maternal heart rate variability, early prediction of pregnancy complications.

Введение

Реакции приносящих сосудов плаценты (артерий матки и пуповины) на разнообразные стимулы нервного и гуморального характера являются ключевыми для течения и исходов беременности. Известно, что формирование маточно-плацентарного сосудистого ложа завершается к 16-й гестационной неделе беременности. За этот период времени происходит ряд перестроек маточно-плацентарной системы кровообращения (МПСК), превращающих ее в бассейн низкой резистентности [2]. Нарушение процесса сосудистого ремоделирования может приводить к повышенной реактивности артерий МПСК на вазоконстрикторные стимулы, что, в свою очередь, обуславливает недостаточность основной функции плаценты – адекватного кровоснабжения плода. Плацентарная недостаточность признается причиной многих перинатальных осложнений. Однако ее диагностика при достаточной гемодинамической компенсации затруднена ввиду отсутствия явных доплерометрических признаков снижения скоростей кровотока в МПСК [5]. В связи с этим нами был предложен способ сенсibilизации доплерометрии путем ее проведения на фоне пробы с гипервентиляцией [3]. Предложенный вариант пробы по механизму воздействия аналогичен классическому окситоциновому тесту при кардиотокографии. Общим является эффект кратковременного увеличения сократительной деятельности матки, что вызывает транзиторную гипоксемию плода в результате снижения маточно-плацентарного кровотока. Вместе с тем проба с гипервентиляцией имеет свои преимущества бескровности, физиологичности, простоты проведения, возможности повторений в комфортных условиях для женщины.

Цель: изучить возможность раннего прогнозирования осложнений беременности по реакциям плацентарных сосудов на ГВ, используя метод ультразвуковой доплерометрии, с учетом различных типов нейровегетативной регуляции (НР) у беременных по данным ВРС матери. Предполагалось, что доклинические признаки гестационной патологии могут быть выявлены на основе сопоставления данных о скрытых состояниях внутриутробной гипоксии плода и чрезмерной симпатической активации

в системе НР материнского организма.

Задачи исследования:

- 1) изучить реакции плацентарных сосудов на гипервентиляцию с помощью ультразвуковой доплерометрии;
- 2) произвести оценку НР по данным ВРС матери и стратифицировать группу беременных по типам нейровегетативной регуляции;
- 3) сопоставить реактивность плацентарных сосудов с особенностями НР при нормальной и осложненной беременности;
- 4) по результатам исследования выделить критерии патологического риска гестационной патологии.

Материал и методы

Исследования проводились с информированного согласия испытуемых, после проведения экспертизы биоэтическим комитетом НИИ КППГЗ. Обследовано 128 беременных. Клиническая оценка течения беременностей и их исходов производилась ретроспективно по данным стандартных медицинских документов (истории беременности и родов). При отборе из группы обследования исключались женщины с клинически манифестированной сердечно-сосудистой (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь и другие заболевания сердца), бронхолегочной, эндокринной, желудочно-кишечной и почечной патологией. Критерием отсеивания являлся прием лекарственных препаратов, способных повлиять на вегетативный статус обследуемых. Средний возраст женщин общей группы составил 25 (от 16 до 39) лет. В возрасте 17 и менее, а также 30 и более лет обследовано соответственно 8 (6% от общего числа обследованных) и 22 (17%) женщины. С дефицитом массы тела (индекс массы тела – ИМТ до беременности 18,5 и менее) было 25 беременных (19%). ИМТ (ИМТ 25–30) имела у 6 (5%), ожирение I степени (ИМТ 30–35) – у 3 женщин (2%). Доля первородящих составила 70%. Средний срок беременности на момент исследования ВРС составил 22 (от 10 до 35) недели. Допплерометрическое тестирование проводили во II и III триместрах беременности. Все обследуемые были разделены на две группы – контрольную (от-

сутствие акушерской и соматической патологии) и основную (различные осложнения беременности), включавшие соответственно 40 и 88 беременных. Беременные основной группы имели различные осложнения, соответствовавшие по классификации МКБ-10 (классы XV, XVI) следующим категориям: 1) задержка роста плода – у 13 беременных (15% от числа обследованных основной группы); 2) поздний гестоз у 17 женщин (19%); 3) патологическое течение беременности при выраженной угрозе невынашивания, многоводии, признаках внутриутробного инфицирования у 23 женщин (26%); 4) спонтанные преждевременные роды у 7 беременных (8%); 5) подгруппа беременных с аномалиями родового периода (слабость потуг, дискоординация сокращений матки, стремительные роды и др.) включала 28 женщин (32%). Процедура формирования перечисленных выше подгрупп основной группы беременных основывалась на данных медицинских документов (типовые истории беременности и родов).

При изучении скоростей кровотока в артерии пуповины и маточной артерии применяли трансабдоминальную доплеровскую эхографию в положении женщин лежа на спине. Использовали компьютерный блок ультразвукового аппарата “Shimasonic SDU-500C” (Shimadzu, Япония) с доплеровским прибором, работающим на частоте 3,5 МГц. Частотный фильтр устанавливали на уровне 100–150 Гц, угол инсонации $\leq 60^\circ$. Маточные артерии идентифицировали в области перешейка или нижнего сегмента матки по характерной кривой эхографического доплеровского сигнала. Рассчитывали систоло-диастолическое отношение (СДО) в изучаемых сосудах по амплитудам систолической и диастолической волн. Использовались показатели систоло-диастолического отношения в правой маточной (СДО^{ма}) и пуповинной (СДО^{пуп}) артериях. Определяли показатели СДО^{ма} и СДО^{пуп} в состоянии покоя. Затем проводили гипервентиляционный нагрузочный тест по следующей схеме: вдох в течение 2 с и более продолжительный выдох в течение 4 с под контролем метронома, который настраивали на звуковой сигнал с интервалом в одну секунду. Через 30 с после начала гипервентиляции проводили повторно доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины и маточной артерии с получением аналогичных показателей при нагрузке (СДО^{нагр}). Для дальнейшего анализа использовали показатели нагрузочного сдвига кровотока: $\Delta\text{СДО} = \text{СДО}^{\text{нагр}} / \text{СДО}$, где $\Delta\text{СДО}$ – нагрузочный сдвиг показателя, СДО^{нагр} – величина показателя при гипервентиляции и СДО – величина показателя в состоянии покоя обследуемой [3].

Исследования проводились в утренние часы, в положении сидя. Сигнал ЭКГ регистрировался в течение 256 последовательных сокращений сердца. Преобразование сигнала в цифровую форму осуществлялось с использованием отечественного интерфейса “ВНС-ритм” (“Нейрософт”, Иваново). Компьютерная обработка производилась на ПЭВМ по соответствующим программам. Объектом анализа являлась изменчивость во времени межсистолического интервала от зубца R электрокардиограммы до следующего зубца R (интервал RR). Регистрацию ЭКГ производили последовательно в спокойном состоя-

нии (фон) и при предъявлении дыхательной нагрузочной пробы (гипервентиляция). На втором этапе процедуры испытуемым предлагалось углубить дыхание. Ограничений на частоту дыхания не предусматривалось.

Изучали спектрально-частотные (frequency domain), временные (time domain) и нелинейно-динамические (non-linear dynamical) показатели variability ритма сердца. Спектральные показатели получали с помощью компьютерного варианта преобразования Фурье. Соблюдали международные стандарты частотных диапазонов спектра ВРС [7]. Учитывали значения максимальной амплитуды пика в соответствующем частотном диапазоне (мс²/Гц), преобразованные в десятичные логарифмы. Отношение величин высокочастотного и очень низкочастотного спектральных компонентов (HF/VLF) использовали как оценку вегетативного (ваго-симпатического) баланса. Это обусловлено общепринятым мнением о спектральном диапазоне HF как показателе парасимпатической активности [7] и представлениями ряда авторов о симпатико-адреналовом (эрготропном) происхождении VLF-компонента спектра ВРС [4, 6]. Для установления типа нейровегетативной регуляции использовали классификацию спектральных видов ВРС, учитывающую соотношение амплитуд основных частотных компонентов и общую энергетику колебаний кардиоритма. Различали виды ВРС оптимальные, низкоэнергетические (депрессивные) и высокоэнергетические. Среди депрессивных выделяли два типа с условными обозначениями Д1 и Д2. Тип Д1 соответствует депрессии HF компонента в спектре ВРС, что расценивается как относительное преобладание активности симпатического звена вегетативной нервной системы. Тип Д2 характеризуется снижением спектральной мощности в VLF диапазоне с относительным преобладанием активности парасимпатического отдела ВНС. Высокоэнергетические типы включали ваготонические (абсолютное преобладание парасимпатической активности) и бароактивные (высокая спектральная мощность LF компонента, отражающая активность барорефлекса). Оптимальными считали спектры ВРС, сбалансированные по мощности основных компонентов, со средней энергетикой колебаний.

В качестве временных показателей ВРС учитывали среднюю длительность кардиоинтервала (RR) и вариационный размах кардиоинтервала (Var). Var представляет собой разницу между максимальным и минимальным RR в серии. Нелинейно-динамические характеристики ритма сердца оценивались по показателям детрентного флуктуационного анализа (DFA) и аппроксимированной энтропии (ApEn) [8, 9].

Сравнение средних групповых величин показателей осуществляли по критерию t-Стюдента, сравнение процентов – по критерию ϕ Фишера. Применяли корреляционный и дисперсионный анализы [1]. Все расчеты производили на ПЭВМ с использованием стандартного пакета Microsoft Excel.

Результаты

В таблице 1 суммированы сравнительные данные, характеризующие контрольную и основную группы бере-

Таблица 1

Средние показатели в контрольной и основной группах беременных (M±SD)

Показатели	Группа беременных		p
	Контрольная	Основная	
Возраст, лет	24,5±4,6	25,0±5,3	>0,05
Догестационный ИМТ, кг/м ²	21,2±2,8	20,8±2,9	>0,05
Срок беременности при обследовании, нед.	21,5±5,4	22,4±5,4	>0,05
Срок родоразрешения, нед.	39,1±0,5	38,7±1,7	>0,05
Масса тела новорожденных, г	3623±308	3354±589	<0,01
ЧСС, уд./мин	92,3±10,1	91,4±11,8	>0,05
P _м , мм рт. ст.	80,9±8,2	81,2±8,6	>0,05
СДО ^{ма}	1,79±0,24	1,84±0,44	>0,05
ΔСДО ^{ма}	1,06±0,29	1,08±0,27	>0,05
СДО ^{ап}	3,38±0,82	3,24±0,84	>0,05
ΔСДО ^{ап}	0,92±0,19	1,04±0,28	<0,05
HF	0,86±0,53	0,92±0,57	>0,05
VLF	1,42±0,46	1,60±0,23	<0,05
HF/VLF	0,68±0,27	0,67±0,30	>0,05
LF	0,88±0,44	0,99±0,44	>0,05
ApEn	1,78±0,51	1,89±0,51	>0,05
DFA	0,85±0,17	0,86±0,23	>0,05
RR, мс	655±75	669±89	>0,05
Var, мс	142±57	164±79	>0,05
Число наблюдений	40	88	-

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами; ЧСС – частота сердечных сокращений; P_м – среднее артериальное давление; СДО^{ма} – систоло-диастолическое отношение для маточной артерии; СДО^{ап} – для артерии пуповины; HF – высокочастотный, LF – низкочастотный, VLF – очень низкочастотный спектральные компоненты вариабельности ритма сердца; ApEn – аппроксимированная энтропия; DFA – параметр детрентного флуктуационного анализа; RR – средний кардиоинтервал; Var – вариационный размах кардиоинтервала.

менных. Все величины представлены как средняя арифметическая ± стандартное отклонение (M±SD). Согласно полученным данным, контрольная и основная группы существенно не отличались по средним показателям возраста, срока беременности на момент обследования, догестационного ИМТ женщин и срока родоразрешения. Средняя масса тела новорожденных была достоверно меньше в основной группе. Частота сердечных сокращений, среднестатистическое АД и все показатели ВРС, кроме спектрального компонента VLF, также не отличались между группами. Средняя величина VLF оказалась достоверно выше в основной группе беременных.

Обращает на себя внимание существенное различие динамики систоло-диастолического отношения (СДО^{ап}) в артерии пуповины при гипервентиляции: снижение в контрольной и, напротив, увеличение показателя в основной группе беременных. Отрицательный сдвиг СДО^{ап} (отношение СДО^{нагр}/СДО меньше единицы) означает увеличение скорости диастолического кровотока в артерии пуповины при выполнении пробы с гипервентиляцией, что оказалось характерным для женщин контрольной группы. В то же время величины скоростей кровотока в исходном состоянии (вне нагрузочной пробы) между группами не отличались. С учетом клинических форм патологии наиболее значительные различия ΔСДО^{ап} между сравниваемыми группами были найдены при позднем гестозе и аномалиях родового периода (p<0,01;

p<0,05 соответственно). Однако дисперсионный анализ не выявил значимого влияния фактора вида гестационной патологии на общий разброс фоновых и нагрузочных значений СДО^{ап}.

Отмеченный выше эффект дыхательной пробы в виде прироста СДО^{ап} (снижение диастолического кровотока) встречался у 52,3% беременных основной и лишь в 27,5% случаев у женщин контрольной группы (p<0,005). Следовательно, специфичность (вероятность истинно отрицательного результата) теста с гипервентиляцией по показателю ΔСДО^{ап} составляла 72,5%.

В контрольной группе отрицательная динамика СДО^{ап} (прирост диастолического кровотока в артерии пуповины) на фоне гипервентиляции преобладала по частоте при оптимальном (70% случаев), бароактивном (100%) и депрессивном I типа (67%) спектральных видах ВРС. В основной группе не было заметных “предпочтений” направленности изменений СДО^{ап} при гипервентиляции как в связи с разными клиническими формами гестационной патологии, так и в отношении различных спектральных видов ВРС.

При изучении взаимосвязей динамики СДО для маточной и пуповинной артерий с показателями системного кровообращения и ВРС женщин использовали корреляционный и дисперсионный анализы. Базовые корреляции ЧСС с ΔСДО^{ап} и ΔСДО^{ма} оказались значимыми для контрольной группы беременных. Направленность корреляций указывала на снижение скоростей кровотока в маточной артерии (p<0,05) и, напротив, на прирост кровотока в артерии пуповины (p<0,05) на фоне гипервентиляции параллельно увеличению ЧСС. В основной группе значимые корреляции между ЧСС и показателями скоростей кровотока в артериях матки и пуповины на фоне гипервентиляции отсутствовали. При изучении средних тенденций в подгруппах по виду ВРС не было найдено существенных изменений при пробе с гипервентиляцией в отношении показателей HF, LF, VLF, ApEn, Var, RR, ЧСС, ВСИ и СДО^{ма}. Сравнение контрольной и основной групп выявило значительный прирост VLF на фоне дыхательной пробы в контрольной группе беременных (+25%; p<0,05 по сравнению с основной группой). Данный эффект был преимущественно обусловлен динамикой показателя в подгруппе ДI с признаками повышенной симпатической активности.

Наиболее значимые различия между группами найдены в отношении нагрузочного сдвига показателей детрентного флуктуационного анализа и кровотока в артерии пуповины. Результаты двухфакторного дисперсионного анализа по параметрам “норма/патология беремен-

ности” и “спектральный вид ВРС” для показателей СДО^{ан} и DFA представлены ниже (табл. 2, 3).

Согласно этим данным (табл. 2), в фоновых значениях СДО^{ан} различий между сравниваемыми группами не было. Однако проба с гипервентиляцией обнаружила существенную разницу между группами в динамике СДО^{ан}, что, как было выше отмечено, было связано с приростом скоростей кровотока в артерии пуповины у женщин контрольной группы. Подобная дифференциация между контрольной и основной группами имела и в отношении параметра DFA (табл. 3), причем в этом случае найдена высокая значимость взаимосвязи фактора “норма/патология” со спектральным видом ВРС (взаимодействие факторов). При более детальном анализе оказалось, что динамика DFA в сторону увеличения значений показателя наиболее выражена в подгруппе ДД (повышенная симпатическая активность).

Выводы

1. При нормальной беременности проба с гипервентиляцией приводит к увеличению доплерометрических показателей скоростей кровотока в артерии пуповины (т.е. к снижению систоло-диастолического отношения, СДО^{ан}). Эффект наблюдается при неизменной величине или слабой тенденции к повышению ЧСС матери.
2. У женщин, манифестировавших различные формы осложнений беременности, динамика систоло-диастолического отношения в артерии пуповины (ДСДО^{ан}) при гипервентиляции в целом является положительной, что свидетельствует о снижении скоростей кровотока в артерии пуповины. При разных клинических формах осложнений беременности наблюдаются сходные изменения СДО^{ан} на фоне дыхательной пробы, что указывает на отсутствие нозологической специфичности теста.
3. Прирост скоростей кровотока в артерии пуповины при гипервентиляции ассоциируется у здоровых беременных с увеличением спектрального компонента VLF и параметра детрентного флуктуационного анализа ВРС. Все отмеченные сдвиги характерны для подгруппы беременных с исходно повышенной симпатической и/или барорефлекторной активностью.
4. Специфичность (вероятность истинно отрицательного результата) теста с гипервентиляцией по показателю ДСДО^{ан} составляет 72,5%.
5. Наличие дифференциальных критериев динамики показателей СДО^{ан}, VLF и DFA при пробе с гипервентиляцией позволит использовать их для раннего прогнозирования таких осложнений беременности, как гестоз (преэклампсия), невынашивание, задержка развития плода.

Таблица 2

Дисперсионный анализ влияния гипервентиляции на доплерометрические показатели скоростей кровотока в артерии пуповины у беременных (СДО^{ан})

Источники варьирования (фактор)	Критерий Фишера (F)		p	
	Фон	Г/в	Фон	Г/в
НБ/ПБ	0,7	6,3	>0,05	<0,01
ВРС	0,8	1,2	>0,05	>0,05
Взаимодействие факторов	1,2	1,4	>0,05	>0,05

Примечание: фон – исходное состояние покоя; Г/в – гипервентиляция (углубленное дыхание с произвольной частотой); нд – недостоверно; НБ/ПБ – фактор “норма/патология беременности”, ВРС – фактор вида variability ритма сердца.

Таблица 3

Дисперсионный анализ влияния гипервентиляции на показатель детрентного флуктуационного анализа у беременных

Источники варьирования (фактор)	Критерий Фишера (F)		p	
	Фон	Г/в	Фон	Г/в
НБ/ПБ	0,1	3,9	>0,05	<0,05
ВРС	37,9	2,3	<0,01	>0,05
Взаимодействие факторов	1,2	2,9	>0,05	<0,05

Примечание: обозначения те же, что в таблице 2.

Литература

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.
2. Игнатко И.В., Стрижаков А.Н. Современные возможности и клиническое значение исследования внутриплацентарного кровотока // Акуш. и гинекология. – 1997. – № 1. – С. 23–26.
3. Клещенко С.А., Лихачева В.В. Клиническое значение сопряженных изменений кровотока в маточной и пуповинной артериях при дыхательной нагрузочной пробе // Акуш. и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 16–20.
4. Мамий В.И., Хаспекова Н.Б. О природе очень низкочастотной составляющей variability ритма сердца и роли симпатико-парасимпатического взаимодействия // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2002. – № 2. – С. 237–247.
5. Павлова Н.Г. Универсальные гемодинамические реакции развития плацентарной недостаточности // Пренатальная диагностика. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 7–9.
6. Хаспекова Н.Б. Диагностическая информативность мониторинга variability ритма сердца // Вестн. аритмологии. – 2003. – № 32. – С. 15–23.
7. 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. – Vol. 93. – P. 1043–1065.
8. Peng C., Havlin S., Stanley A. et al. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series // Chaos. – 1995. – Vol. 5. – P. 82–87.

9. Pincus S. Approximate entropy as a measure of system complexity // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1991. – Vol. 88. – P. 2297–2301.

Поступила 14.11.2012

Сведения об авторе

Клещеногов Сергей Александрович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории физиоло-

гии ФГБУ “НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний” СО РАМН.

Адрес: 654027, Кемеровская обл., г. Новокузнецк, ул. Суворова, 6, кв. 25.

E-mail: serg_kle29@mail.ru.