

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ РЕАКТИВНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ И НЕБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Сергей Александрович КЛЕЩЕНОГОВ

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

Исследованы реакции вегетативной нервной системы (ВНС) на кратковременные функциональные нагрузки (счет в уме, углубленное дыхание) в группах здоровых беременных и небеременных женщин сопоставимого возраста (в среднем $20,4 \pm 1,4$ года). Маркерами ВНС служили статистические, спектральные и нелинейные показатели variability ритма сердца (ВРС). В исходном состоянии покоя у беременных женщин отмечалась повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) ($90,5 \pm 11,4$ уд/мин) по сравнению с небеременными ($77,6 \pm 8,0$ уд/мин, $p < 0,05$), что обуславливало относительно низкие значения ВРС у беременных. Наиболее выраженные отличия между беременными и небеременными женщинами состояли в изменении при дыхательной нагрузочной пробе вариационного размаха кардиоинтервала (Var; снижение на 6 % и увеличение на 36 % соответственно) и спектрального компонента LF ВРС (прирост на 4 и 37 % соответственно, $p < 0,01$). Указанные сдвиги наблюдались в подгруппах женщин с исходно ваготоническим типом нейровегетативной регуляции. Сделан вывод о том, что нормальная беременность характеризуется парадоксально сниженной барорефлекторной реактивностью, несмотря на высокий тонус парасимпатической подсистемы ВНС у значительной части (около 1/3) женщин.

Ключевые слова: беременность, нейровегетативная реактивность, variability ритма сердца.

Беременность у человека в норме протекает с глубокими сдвигами материнской гемодинамики, сопровождаясь увеличением секреции различных прессорных гормонов и вазоактивных метаболитов [1]. Эти изменения заметны уже на 4 неделе беременности [2] и практически завершаются к концу первой ее половины [3]. Предполагается, что перестройка системного кровообращения у беременных женщин зависит от рефлекторной деятельности вегетативной нервной системы [4], однако конкретные механизмы этого процесса изучены недостаточно. Более того, совершенно не выяснено, является ли значимой роль симпатической подсистемы ВНС в гемодинамическом гомеостазе у здоровых беременных и при развитии гестационной гипертензии и гестоза [1].

В течение последних лет по результатам изучения реакций ВНС у беременных нами было выдвинуто представление о патогенезе гестационной патологии как незавершенности и/или обратном развитии тех сдвигов в гемодинамике материнского организма, которые наблюдаются при нормальной беременности [5]. Было отмечено, что реактивные изменения маркеров ВНС носят дифференцированный характер, зависящий от типа нейровегетативной

регуляции. Кроме того, при различных гестационных осложнениях реакции ВНС в ответ на тестирующие нагрузки происходят с разной направленностью по сравнению с реакциями здоровых беременных. В связи с этим представлялось интересным в аналогичных экспериментальных условиях и с теми же подходами к статистической обработке данных изучить показатели variability ритма сердца (ВРС) у здоровых беременных и небеременных женщин. Рабочая гипотеза состояла в том, что в группе небеременных могут наблюдаться закономерности реакций вегетативной нервной системы, напоминающие таковые при патологических процессах гестации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Контингент. Обследованы здоровые беременные и небеременные женщины, 37 и 36 человек соответственно. Работа осуществлялась с информированного согласия испытуемых, после проведения экспертизы биоэтическим комитетом НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН. Клиническая характеристика групп была составлена на основании изучения официальных

документов (истории беременности и родов, амбулаторные карты), а также при собеседовании. Исключались случаи манифестированных соматических, гинекологических заболеваний, аномалий развития тазовых органов, длительного приема лекарств и гормональных контрацептивов. Средний возраст в общей группе обследованных составил $20,4 \pm 1,4$ года (среднее арифметическое $M \pm$ стандартное отклонение SD). Небеременные на момент снятия физиологических показателей находились на разных стадиях менструального цикла, приблизительно поровну в фолликулярной и лютеиновой фазах. Среди беременных подавляющее большинство женщин (94,6 %) были первородящими. Беременность у них протекала нормально и завершилась срочными неосложненными родами здоровым плодом. Все беременности были моноплодными. Средний гестационный срок на момент обследования составил $20,3 \pm 5,7$ недель (от 11 до 34 нед). Обе группы были сопоставимыми по индексу массы тела (беременные: $20,0 \pm 2,4$; небеременные: $20,9 \pm 3,9$ кг/м²; $p > 0,10$).

Процедура. Все обследования проводились в утреннее время в положении сидя. Электрокардиографический сигнал (ЭКГ) регистрировался во II стандартном отведении и подавался после аналогово-цифрового преобразования в ПЭВМ. По соответствующей программе фиксировались «нормальные», свободные от артефактов и эктопических сигналов, межсистолические интервалы сердца (временные промежутки между соседними электрическими систолами (зубец R ЭКГ) сердца). Регистрировали серии из 256 интервалов RR на каждом из 5 этапов: 1) спокойное состояние; 2) умственная нагрузка (счет в уме в виде последовательного вычитания из 500 по 7); 3) период восстановления; 4) респираторный тест в виде углубленного дыхания с произвольной частотой и 5) второй период восстановления. Данная процедура позволяет оценить реактивность симпатической (при умственном «стрессе») и парасимпатической (при дыхательной пробе) подсистем ВНС, а также резервы восстановления после нагрузочных проб [6].

Показатели. В работе использовали статистические, спектральные и нелинейные показатели вариабельности ритма сердца соответственно международным стандартам [7]. В качестве статистического показателя (time-domain) учитывали вариационный размах (Var), представляющий собой разницу между максимальным и минимальным интервалами RR в данной серии. По своему физиологическому смыслу Var

является маркером общей вариативности ритма сердца, содержащей как периодические компоненты различных частот, так и нелинейные колебания. Спектральные показатели (frequency domain) являются результатом частотно-амплитудного преобразования Фурье и включают следующие 3 основных частотных компонента: very low frequency (VLF) – очень низкочастотный компонент спектра ВРС с периодом колебаний около минуты (от 20–25 с до 2–5 мин), отражает активность сложной регуляторной системы, преимущественно симпатикотропного и эрготропного действия [8]; low frequency (LF) – низкочастотный компонент спектра ВРС с центральной частотой 0,1 Гц и периодом около 10 с, по современным представлениям является маркером резонансных процессов, происходящих непрерывно в кардиоваскулярной системе и связанных с барорефлексом [9]; high frequency (HF) – синусовая дыхательная аритмия сердца с центральной частотой 0,25 Гц – 4-секундные колебания, соответствующие ритму дыхания 15 циклов в минуту. HF является показателем парасимпатической регуляции сердца [7]. Отношение HF/VLF использовали как оценку вагосимпатического баланса [5, 6].

Нелинейные компоненты ВРС изучались по показателям аппроксимированной энтропии (ApEn) и детрентного флуктуационного анализа (DFA). ApEn («approximate entropy») – показатель «сложности» и регулярности динамических систем. Согласно S. Pincus [10], ApEn отражает вероятность сходных по величине элементов, например, длительности кардиоинтервала в данной серии. Уменьшение разнообразия и сложности (или увеличение сходства элементов) колебательного процесса соответствует снижению величины ApEn. DFA (detrended fluctuation analysis) был предложен для обработки физиологических данных C. Peng et al. [11]. DFA является модифицированным методом регрессии и служит оценкой фрактальности (самоподобия) колебательного процесса. Снижение фрактальности соответствует увеличению DFA, что расценивается как неблагоприятный признак [11].

Сравнение количественных показателей осуществляли по критерию *t*-Стьюдента, качественных – по критерию ϕ Р. Фишера [12]. Применяли дисперсионный анализ с вычислением *F*-критерия Р. Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным, представленным в табл. 1, в состоянии бодрствующего покоя и в положении сидя у беременных по сравнению

Таблица 1

Средние показатели в группах женщин с физиологическим течением беременности и небеременных ($M \pm SD$)

Показатель	Беременные, $n = 37$			Небеременные, $n = 36$			p
	Фон	Ум	Г/в	Фон	Ум	Г/в	
Возраст, лет	20,6 $\pm$ 1,6			20,1 $\pm$ 1,0			> 0,05
Гестационный возраст, недель	20,3 $\pm$ 5,7						
ИМТ, кг/м ²	20,0 $\pm$ 2,4			20,9 $\pm$ 3,9			> 0,05
ЧСС, уд/мин	90,5 $\pm$ 11,4	96,2 $\pm$ 12,1*	92,2 $\pm$ 11,9	76,7 $\pm$ 8,0	84,8 $\pm$ 12,3**	78,5 $\pm$ 8,8	< 0,001
RR, мс	671 $\pm$ 78	632 $\pm$ 75*	660 $\pm$ 78	790 $\pm$ 82	720 $\pm$ 99**	772 $\pm$ 86	< 0,001
Var, мс	180 $\pm$ 74	158 $\pm$ 60	173 $\pm$ 63	231 $\pm$ 94	217 $\pm$ 106	281 $\pm$ 102*	< 0,05
DFA	0,79 $\pm$ 0,19	0,86 $\pm$ 0,22	0,76 $\pm$ 0,28	0,73 $\pm$ 0,14	0,80 $\pm$ 0,14*	0,68 $\pm$ 0,19	> 0,05
ApEn	2,03 $\pm$ 0,67	1,84 $\pm$ 0,54	2,11 $\pm$ 0,64	2,47 $\pm$ 0,57	2,20 $\pm$ 0,62▼	2,45 $\pm$ 0,64	< 0,01
HF	1,02 $\pm$ 0,61	0,81 $\pm$ 0,53	1,11 $\pm$ 0,65	1,44 $\pm$ 0,50	1,14 $\pm$ 0,54*	1,59 $\pm$ 0,50	< 0,01
LF	1,03 $\pm$ 0,46	0,80 $\pm$ 0,35*	1,10 $\pm$ 0,57	1,51 $\pm$ 0,35	1,31 $\pm$ 0,41*	1,83 $\pm$ 0,56**	< 0,001
VLF	1,56 $\pm$ 0,47	1,49 $\pm$ 0,41	1,48 $\pm$ 0,42	1,83 $\pm$ 0,44	1,78 $\pm$ 0,47	1,99 $\pm$ 0,38	< 0,05
ВСИ	0,71 $\pm$ 0,25	0,62 $\pm$ 0,29	0,81 $\pm$ 0,39▼	0,85 $\pm$ 0,14	0,73 $\pm$ 0,19**	0,88 $\pm$ 0,18	< 0,01

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 Фон – исходное состояние покоя; Ум – умственная нагрузочная проба (счет в уме); Г/в – гипервентиляция; показатели ВРС даны в десятичных логарифмах спектральной плотности мощности (мс²/Гц); RR – средний кардиоинтервал; уровень достоверности отличий от фоновой величины показателя (критерий t Стьюдента): ▼ – $p \leq 0,10$, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; p – уровень достоверности различий между группами по исходным значениям показателей.

с небеременными женщинами регистрируются значительно сниженные величины ВРС по показателям RR, Var, ApEn, HF, LF, VLF и вагосимпатическому индексу (ВСИ, отношение HF/VLF). В то же время значения параметра DFA существенно не различались между группами ($p > 0,10$). Средняя ЧСС оказалась значительно повышенной в группе беременных ($p < 0,001$). Это подтверждает известный факт: снижение ВРС по мере прогрессирования беременности обусловлено симпатической активацией и сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений [1, 5, 6]. Однако после нормализации показателей ВРС на величину (RR)², т.е. квадрат среднего кардиоинтервала, различия между группами нивелировались лишь по показателям Var и HF, в то время как по показателям ApEn, LF, VLF и ВСИ сохранялись на высоком уровне. Следовательно, общая вариабельность кардиоинтервала (Var) в состоянии покоя преимущественно обусловлена вагусной регуляцией (HF), которая, в свою очередь, существенно определяет величину ЧСС. Более медленные компоненты ВРС (LF, VLF) и показатель «сложности» колебательного процесса (ApEn) лишь частично связаны с ЧСС и являются, по-видимому, относительно независимыми от вагусной иннервации сердца маркерами активности симпатической подсистемы ВРС и

барорефлекторной функции. Соответственно этому надо полагать, что более низкие значения вагосимпатического соотношения (ВСИ) у беременных по сравнению с небеременными были обусловлены именно симпатической активацией.

Далее представляла интерес динамика показателей ВРС при предъявлении испытуемым нагрузочных проб, преимущественно активирующих симпатическую (умственный «стресс») и парасимпатическую (дыхательная проба) подсистемы ВНС. Согласно полученным данным (см. табл. 1), увеличение ЧСС и, соответственно, снижение RR при умственной пробе было статистически значимым в обеих сравниваемых группах. Симпатическая активация у беременных протекала, как отмечено выше, при более высоком уровне симпатического тонуса, возможно, поэтому у них достоверность отличий ЧСС на фоне умственной нагрузки по сравнению с состоянием покоя была несколько ниже ($p < 0,05$), чем у небеременных ($p < 0,01$). Снижение ВРС при умственной пробе оказалось не столь постоянным, как увеличение ЧСС. В группе беременных депрессия ВРС найдена значимой лишь по показателю барорефлекторной активности (LF), а в группе небеременных – по показателям ApEn, HF, LF и ВСИ. Однако общая тенденция снижения ва-

риабельности ритма сердца при искусственно вызванной симпатической активации была однотипной в обеих группах. Обратное (в сторону увеличения) изменение DFA в тех же условиях обусловлено природой данного показателя, поскольку снижение фрактальности кардиоритма характерно для симпатической активации [11].

При умеренной гипервентиляции увеличение вагосимпатического индекса было незначительным в обеих группах. Обращает на себя внимание разнонаправленная динамика спектральных компонентов HF и VLF в группе беременных, при этом средний показатель VLF снижался на 5 %, в то время как в группе небеременных он, напротив, увеличивался на 6 %. Можно предположить, что дыхательная нагрузка выявляет качественно различные механизмы сопряженной реактивности симпатической и парасимпатической подсистем регуляции у беременных и небеременных женщин. Однако наиболее отчетливым дифференциальным признаком являлась динамика Var и LF-компонента ВРС, прирост которых при гипервентиляции составил в группе небеременных 29 и 22 % соответственно по сравнению с исходным состоянием покоя ($p < 0,01$), в то время как у беременных Var, напротив, снижался на 4 %, а LF возрастал лишь на 7 % ($p > 0,10$). Однонаправленная динамика Var и LF у небеременных при респираторной нагрузочной пробе указывала на то, что Var в данном случае отражает, скорее, медленные компоненты спектра ВРС. Следовательно, существует значительное качественное отличие в реактивности ВНС небеременных женщин сравнительно с беременными. Оно состоит в различных частотных диапазонах и, по всей видимости, в различных нейрогенных механизмах ответов кардиоритма на умеренную гипервентиляцию.

Для выявления более детальных характеристик ВРС в покое и при нагрузочных пробах мы применяли двухфакторный дисперсионный анализ (ДДА). Отмечалось, что ДДА является эффективным инструментом анализа средних

тенденций. В ситуациях, когда вариации признаков носят разнонаправленный характер, их средние величины могут практически не отличаться между группами. В этих случаях ДДА позволяет оценить вклад различных факторов в общую дисперсию и выявить скрытые дифференциальные признаки [13].

В ДДА различают результирующий показатель, который служит оценкой состояния, и два фактора, обуславливающие вариативность этого показателя. Учитывается вклад в дисперсию не только каждого фактора в отдельности, но и, что особенно важно, их совместное влияние на результирующий признак (взаимодействие факторов по данному признаку). Выбор факторов диктуется логикой проводимого исследования. В нашем случае результирующими признаками являлись показатели варибельности ритма сердца, а в качестве влияющих были выбраны следующие факторы: 1) состояние беременности/небеременности и 2) вид варибельности ритма сердца, отражающий тип нейровегетативной регуляции.

Согласно полученным результатам, в исходном состоянии покоя сравниваемые группы значительно различались по результирующему признаку вагосимпатического индекса, тогда как при предъявлении нагрузочных проб различия были несущественными. Аналогичные результаты были получены по признакам нелинейной динамики ВРС (DFA, ApEn). По признаку Var (табл. 2) помимо исходного состояния группы различались и при гипервентиляционной пробе. Динамика Var была наиболее выраженной в подгруппе небеременных женщин с ваготоническим видом спектра ВРС (повышенная спектральная мощность колебаний в диапазоне HF). У них наблюдался прирост средней величины Var на 36 % по сравнению с фоновым состоянием покоя ($p < 0,05$). Аналогичная динамика у небеременных женщин с ваготонической регуляцией была отмечена по показателю LF (прирост на 37 %, $p < 0,01$), что свидетельствовало о барорефлекторной активации на фоне дыхательной пробы. Характерно, что в

Таблица 2

Дисперсионный анализ влияния нагрузочных проб на вариационный размах кардиоинтервала у беременных контрольной и основной групп

Источник варьирования (фактор)	Критерий <i>F</i> Фишера			Уровень достоверности		
	Фон	Ум	Г/в	Фон	Ум	Г/в
Беременность/небеременность	8,6	0,1	6,1	< 0,01	> 0,05	< 0,05
ВРС	8,8	1,8	0,1	< 0,01	> 0,05	> 0,05
Взаимодействие факторов	0,0	1,1	0,6	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Таблица 3

Распределение различных видов вариабельности ритма сердца у беременных и небеременных женщин с низкой и высокой частотой сердечного ритма, %

Группа	Частота сердечного ритма									
	< M					> M				
	Вид вариабельности ритма сердца									
	Опт	Ваг	Бар	ДІ	ДІІ	Опт	Ваг	Бар	ДІ	ДІІ
Беременные	17,4	56,5	13,0	13,1	–	14,3	–	14,3	57,1**	14,3
Небеременные	4,5	59,1	36,4▼	–	–	14,3	21,4	42,8**	7,2	14,3

Примечание. M – среднее арифметическое; виды вариабельности ритма сердца: Опт – оптимальный; Ваг – ваготонический; Бар – бароактивный, ДІ – депрессивный I типа; ДІІ – депрессивный II типа.

группе беременных отмеченных выше реакций не наблюдалось.

Таким образом, с помощью двухфакторного дисперсионного анализа удалось уточнить данные, полученные при вычислении среднегрупповых значений показателей ВРС. Показано, что динамика общей вариабельности кардиоритма при дыхательной пробе была выраженной преимущественно у небеременных женщин с ваготоническим типом нейровегетативной регуляции. Эти сдвиги происходили в низкочастотном диапазоне колебаний, точнее в 10-секундном регистре, соответствующем барорефлекторной функции. Указанный феномен отсутствовал в сопоставимой по возрасту группе женщин с несложненным течением беременности.

Представляло также интерес распределение различных видов ВРС в группах беременных и небеременных женщин. Учитывая сильную зависимость ВРС от частоты сердечного ритма, каждая из групп была разделена на 2 подгруппы с относительно низкой и высокой ЧСС. Разделительным значением ЧСС при формировании подгрупп считали среднюю групповую величину показателя, которая у беременных составила 90 уд/мин, у небеременных – 77 уд/мин. Соответствующие данные суммированы в табл. 3.

Видно, что при относительно низкой ЧСС в обеих группах преобладали ваготонические виды ВРС, однако в группе небеременных в этом случае достаточно высокой была представленность бароактивных видов ВРС (36,4 %, $p < 0,10$ по сравнению с беременными). В подгруппе с повышенной ЧСС у беременных преобладал депрессивный вид ВРС I типа с низкими значениями HF компонента спектра. Данный вид ВРС отражает симпатикотонический тип регуляции [6]. У небеременных, как и в подгруппе с пониженной ЧСС, преобладал бароактивный вид ВРС. Следовательно, характерной чертой небеременных женщин, независимо от частоты

сердечных сокращений, являлась повышенная барорефлекторная активность. Наступление и развитие беременности в нормальных условиях, согласно полученным результатам исследования, характеризуется двумя основными тенденциями: 1) снижением активности барорефлекса и 2) увеличением симпатического тонуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании получены новые результаты, подтверждающие предположение о сходном характере нейровегетативной регуляции у небеременных женщин с таковым при развитии гестационной патологии у беременных. Действительно, в предыдущей работе [14] нами была найдена увеличенная реактивность вагосимпатического индекса на фоне умеренной гипервентиляции при беременности, осложненной поздним гестозом, синдромом задержки развития плода, угрозой преждевременных родов, внутриутробным инфицированием, спонтанными преждевременными родами и аномалиями родовой деятельности. Указанный признак реактивности ВСИ ограничивался подгруппами женщин, имевших исходно повышенную барорефлекторную активность и симпатический тонус. Как выяснилось в результате настоящего исследования, аналогичные различия наблюдаются у небеременных женщин по сравнению со здоровыми беременными. По всей вероятности, данный факт отражает происходящее при различных патологических процессах беременности неполное формирование и/или обратное развитие тех адаптационных изменений в системе кровообращения материнского организма, которые наблюдаются при нормальном течении беременности. Можно расценивать найденные динамические признаки вариабельности ритма сердца матери как физиологические факторы риска, которые могут выявляться в ранних сроках беременности, на доклинической стадии

Kleshchenogov S.A., Fleishman A.N. Computer spectral analysis of the heart rate variability in

Kleshchenogov S.A. Neuroautonomic reactivity in pregnant women with various gestational abnormalities // *Byul. SO RAMN*. 2011. (6). 87–92.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF NEUROAUTONOMIC RESPONSIVENESS IN HEALTHY PREGNANT AND NON-PREGNANT WOMEN

Sergey Aleksandrovich KLESHCHENOGOV

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

Responses of the autonomic nervous system (ANS) to short-term functional loads (calculation in mind, deep breathing) were studied in healthy pregnant (P) and non-pregnant (NP) age matched women (average 20.4 ± 1.4 yrs). As markers of ANS were used statistical, spectral and non-linear measures of heart rate variability (HRV). At rest increased mean heart rate was recorded in P (90.5 ± 11.4 beat per min) in comparison with NP (77.6 ± 8.0 beats per min, $p < 0.05$) causing relatively lower HRV values in pregnant women. Most prominent distinction between P and NP groups consisted in changes of cardiac interval variation range (Var) and of LF HRV spectral component against deep breathing (P: Var decrease -6 %, NP: Var increase +36 %, $p < 0.05$; P: LF increase: +4 %, NP: LF increase +37 %, $p < 0.01$). These changes were observed in subgroups of women with initially predominant vagotonic type of neuroautonomic control. It has been concluded that normal pregnancy is characterized by paradoxically attenuated baroreflex responsiveness despite of higher parasympathetic tone in part (approximately 1/3) of women.

Key words: pregnancy, neuroautonomic responsiveness, heart rate variability.

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