

© С. С. Бадалян

ЗНАЧЕНИЕ ДОППЛЕРОМЕТРИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ИЗУЧЕНИИ ДВИЖЕНИЯ ПЕРИНАЗАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У ПЛОДА ЧЕЛОВЕКА

State University at New York, Upstate Medical
University, Syracuse, New York, U. S. A.

УДК: 618.29-073.432.19

■ В статье представлены результаты многолетней работы, посвященной изучению различных типов дыхательных движений плода и количественных измерений движений эндоназальной жидкости. Выполнена оценка дыхательной функции плода в норме и при диафрагмальной грыже. Показано, что процесс созревания легких плода имеет не меньшее функциональное значение, чем формирование их объема, в связи с чем антенатальное лечение диафрагмальной грыжи посредством эндотрахеальной окклюзии остается малоэффективным.

■ **Ключевые слова:** дыхательный цикл плода; дыхательные движения; движение эндоназальной жидкости; диафрагмальная грыжа; эндотрахеальная окклюзия.

Меня попросили написать статью для спецвыпуска журнала «Женские болезни», посвященного 100-летию профессора Н. Л. Гармашевой, одной из величайших перинатологов 20-го столетия. Я с гордостью считаю себя ее вечным студентом и последователем ее идей. Она смогла научить меня не только физиологии и патофизиологии плода, но и культуре быть исследователем и ученым. Я имел счастье работать с ней на протяжении почти 10 лет в лаборатории перинатологии в Институте акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта. Благодаря конструктивному руководству и советам профессоров Гармашевой и Константиновой я защитил докторскую диссертацию в 1991 году, несмотря на многие политические препятствия, с которыми я столкнулся. Она верила, что качественно выполненное исследование всегда побеждает. Спасибо Наталии Леонидовне за то, что она в меня верила и помогла мне добиться поставленных целей.

Я переехал в США в 1992 году и продолжил исследования в области перинатологии в Колумбийском университете. Благодаря моему опыту, полученному под руководством профессоров Гармашевой и Константиновой, я смог стать одним из ведущих перинатологов Нью-Йорка. Я начал изучать физиологию плодового дыхания и опубликовал новый метод измерения временных параметров дыхательного цикла у плода человека. В этой статье я резюмировал мои исследования 1992–1997 гг. и недавние достижения фетальной хирургии при врожденной диафрагмальной грыже.

В 1993 г., мы впервые описали доплерометрические характеристики движения эндоназальной жидкости плода в зависимости от его дыхательной активности. Мы выяснили, что при неосложненной беременности эти измерения могут быть полезны для выявления изменений временных параметров дыхательной активности плода [3]. Такие наблюдения у человека не могли быть выполнены до тех пор, пока не была разработана методика доплерометрии при исследовании верхних дыхательных путей. Возможно, верхние дыхательные пути у плода играют важную роль в поддержании объема легких и поступлении легочной жидкости в респираторный тракт [7]. Респираторный тракт плода заполнен жидкостью, как амниотической, так и секретируемой легочной тканью. Несколько предыдущих исследований на плодах животных показали, что легочная жидкость в норме поступает в амниотическую полость во время дыхательных движений в 3–8 раз интенсивнее, чем в период апноэ [5, 7]. Однако Harding et al. в 1993 г. предположили, что дыхательные движения плода способствуют поддержанию объема легочной жидкости, препятствуя ее потере, вызванной эластическими свойствами легочной ткани [9]. Как известно, эти движения обеспечиваются сокращением нескольких групп мышц: диафрагмальной, грудной, гортанной, ротоглоточной и назальной. Роль каждого из этих компонен-

тов в движении жидкости при дыхательных движениях плода, в и из верхних дыхательных путей изучалась только на моделях животных [7].

За время серии наших исследований в 1992–1995 гг. стало ясно, что у плода человека существует несколько различных типов кривых скоростей движения периназальной жидкости. Поэтому в 1995 г. мы разработали другой протокол исследования, в котором плоды исследовались одновременно двумя ультразвуковыми системами [14]. Нашей первичной задачей было определение взаимоотношения движения периназальной жидкости у плода и диафрагмального компонента его дыхательных движений. Второй задачей была идентификация различных типов движения периназальной жидкости. Мы предположили, что анализ этих данных обеспечит нас новой информацией о факторах, ответственных за обмен жидкости в верхнем респираторном тракте плода человека. Мы показали, что при неосложненной беременности существуют различные типы движения периназальной жидкости, один из которых связан с сокращением диафрагмы, в то время как другой не связан с дыхательными движениями. Значительные изменения временных и скоростных параметров этих типов движения жидкости наблюдались у всех плодов в зависимости от наличия или отсутствия сокращений диафрагмы. Исследование показало, что временные параметры цикла движения периназальной жидкости были почти в 3–5 раз большими при сокращении диафрагмы, чем при отсутствии дыхательных движений. Наши исследования также показали, что существенных различий в длительности вдоха и выдоха при этих двух типах движения периназальной жидкости не было. Полученные данные временных параметров дыхательной активности плода совпадали с таковыми у плодов овец [2, 8] и бабуинов [13]. Специальные интратрахеальные датчики давления показали, что ритмичные дыхательные движения происходят в связи с физиологически более низким давлением в трахее [8, 13].

В 1995 г. мы пришли к выводу, что у плода человека существует по крайней мере два типа движения периназальной жидкости; один из них имеет быстрый темп, низкую амплитуду и не зависит от дыхательных движений, наблюдаемых при УЗИ. Темп второго более низкий, амплитуда выше, и он всегда связан с дыхательными движениями [14]. Мы обнаружили, что стимулирующий эффект не связанного с сокращением диафрагмы движения периназальной жидкости на инициацию выраженных дыхательных движений принципиально запускается посредством движения жидкости в верхних дыхательных путях, хотя ритмичные воздействия, оказываемые на дыхательный

центр, также могут играть в этом процессе свою роль. Эти результаты обосновывают гипотезу о том, что соотношение максимальных скоростей движений периназальной жидкости, связанных и не связанных с сокращением диафрагмы, может быть полезным при оценке сопротивления дыхательного тракта плода и изменений его внутригрудного и интраамниального давления.

Harding et al. [9] также подтвердили, что сокращения диафрагмы являются интегрирующим компонентом механизма, посредством которого дыхательные движения плода поддерживают его легкие в расширенном состоянии. Авторы предположили, что когда сопротивление верхних дыхательных путей низкое, потеря жидкости из легких больше при отсутствии сокращений диафрагмы, поэтому последние препятствуют движению жидкости из легких. Авторы оспорили мнение о том, что расширение легких зависит от диафрагмального компонента дыхательных движений плода и функции гортани во время периода апноэ. Обоим этим факторам противостоит сопротивление эластичной легочной ткани и движение жидкости из легких в трахею.

Наши находки поддержали эту гипотезу данными, полученными у плодов человека. Мы обнаружили повторяющиеся последовательности циклов движения назальной жидкости, происходившие в отсутствие дыхательных движений, которые предшествовали регулярным сокращениям диафрагмы. Кроме того, еще до того, как дыхательные движения могли быть зарегистрированы при УЗИ, при цветовой и спектральной доплерометрии определялись низко амплитудные респираторно подобные движения жидкости в носовой полости плода. Этот тип движений периназальной жидкости может быть связан с регулярными сердечными сокращениями и/или сокращением ротоглоточно-гортанных мышечных групп. Физиологическое значение этого типа движения периназальной жидкости до сих пор не определено. Возможно, регулярные низко амплитудные движения жидкости в носовой полости плода являются ритмическим воздействием для инициации выраженных дыхательных движений.

В 1995 г. мы выполнили анализ интервалов между дыхательными движениями плода (T tot) в зависимости от фазы цикла активность-покой с использованием УЗ измерений движения назальной жидкости [16]. В то время точное измерение этих интервалов у человека другими методами было невозможно. Мы показали, что вариабельность интервалов между дыхательными движениями у плода при измерении ее при помощи доплерометрии интраназального тока жидкости снижена в покое по сравнению с активным состо-

янием плода. Эти данные совпадали с таковыми, полученными при количественной оценке у плодов бабуинов и новорожденных человека. Кроме того, эти результаты были использованы во многих исследованиях, оценивающих реакцию плода на эмоции матери.

В другом протоколе мы изучали движение периназальной жидкости у плода при врожденной диафрагмальной грыже, для того чтобы определить степень соотношения движения жидкости в носовой полости с развитием мускулатуры диафрагмы [6]. Хорошо известно, что причинами ранней неонатальной гибели при врожденной диафрагмальной грыже является дыхательная недостаточность и сочетанные врожденные аномалии. Мы предположили, что оценка функции легких плода в случае антенатально диагностированной врожденной диафрагмальной грыжи может быть очень важной для оптимальной постнатальной тактики и увеличит выживаемость таких новорожденных. Антенатальный прогноз дыхательной недостаточности при врожденной диафрагмальной грыже может быть дан только при ясном понимании патофизиологии дыхательной системы плода. Miller et al. [12] показал, что объем жидкости в просвете легких плода зависит от сокращений диафрагмы, связанных с дыхательными движениями. Эти сокращения нужны для того, чтобы противостоять эластическому сопротивлению легочной ткани, таким образом, потеря жидкости из легких в трахею уменьшается. Дополнительное исследование этих ученых продемонстрировало, что при селективной блокаде сокращений диафрагмы у плода, при отсутствии атрофии диафрагмы, происходит снижение степени расширения легких в течение 48 часов, что было определено при измерении объема легочной жидкости [10]. Отсутствие дыхательных движений у плода в течение 7–12 дней ведет к значительному уменьшению объема легочной жидкости, примерно на 50%. Авторы предположили, что снижение объема легких может быть связано с отсутствием грудного компонента дыхательных движений при наличии продолжающейся фазной активности сокращения мышц верхнего дыхательного тракта [10]. В 1997 г. мы продемонстрировали, что при врожденной диафрагмальной грыже кривая скорости тока назальной жидкости существенно отличается от таковой при неосложненной беременности [4, 6]. Время выдоха было значительно меньше как в 30–36, так и в 37–41 нед. гестации. Известно, что в постнатальной жизни выдох — следствие пассивного сопротивления диафрагмы, мускулатуры грудной клетки и альвеол. Вдох — активный процесс, происходящий в результате сокращения всех этих структур.

В нашем сообщении 1994 г. мы предположили, что при врожденной диафрагмальной грыже время выдоха может определяться несколькими факторами, такими как недостаточным развитием мышц диафрагмы, эластичностью ткани легких и воздухоносных путей, функциональным развитием ЦНС-давлением интраальвеолярной и антрамниальной жидкости, сопротивлением верхнего дыхательного тракта плода. Мы показали, что при врожденной диафрагмальной грыже соотношение максимальных скоростей выдоха значительно ниже, чем при неосложненной беременности.

В 1997 г. мы предположили, что при врожденной диафрагмальной грыже повышенное сопротивление в верхних дыхательных путях может противостоять интраальвеолярному давлению для поддержания объема легочной жидкости, и, как следствие, нормального развития легких. Это давление препятствует потере жидкости из легких, связанной как с эластичностью легочной ткани и стенки дыхательных путей, так и с повышенным внутригрудным давлением из-за проникновения в грудную клетку органов брюшной полости [6]. Мы показали, что существует по крайней мере два различных типа движения периназальной жидкости при врожденной диафрагмальной грыже, один из них имеет высокий темп и низкую амплитуду и не зависит от наблюдаемых при УЗИ дыхательных движений. Другой — с низким темпом и более высокой амплитудой, всегда связан с дыхательными движениями. Присутствие тока периназальной жидкости, не связанного с сокращением диафрагмы, может быть объяснено сокращением гладкой мускулатуры дыхательных путей плода и/или мышц ротоглоточно-гортанной группы. При врожденной диафрагмальной грыже в 37–41 нед. беременности промежуток времени движения периназальной жидкости, не связанного с сокращением диафрагмы, был существенно больше (примерно в 1,8 раз), по сравнению с неосложненной беременностью. Мы решили, что посредством доплерометрии движения периназальной жидкости у плода при врожденной диафрагмальной грыже можно оценить временные параметры дыхательных циклов, связанных с движением диафрагмы, а также сопротивление верхнего дыхательного тракта, внутригрудное и интраамниальное давление. В то же время мы предположили, что повышенное сопротивление в верхних дыхательных путях при этой патологии противостоит повышенному интраальвеолярному давлению и, таким образом, поддерживает нормальный объем жидкости в легких и их дальнейшее развитие. Это давление препятствует потере жидкости из легких, связанной как с эластичностью легочной ткани и стенки дыхательных пу-

тей, так и с повышенным внутригрудным давлением. У плодов с диафрагмальной грыжей время движения периназальной жидкости в отсутствии сокращений диафрагмы значительно больше, чем при неосложненной беременности. Это может вызывать повышенную потерю легочной жидкости и, как следствие, развитие дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде. Наши исследования во многих случаях помогли прогнозировать выживаемость новорожденных при диафрагмальной грыже и способствовали разработке новых методов лечения этой патологии.

Исследования показали, что присутствие легочной жидкости в дыхательных путях плода жизненно необходимо для развития респираторного тракта [17, 19, 20]. Alcorn et al. [1] определили, что если отток из трахеи перекрыть лигатурой, объем легких у плода овцы возрастает. В конце 1990-х гг. окклюзия трахеи была выполнена у плода человека как метод лечения гипоплазии легких при врожденной диафрагмальной грыже. Эта процедура прекращает нормальную потерю легочной жидкости в период развития легких, увеличивая транспульмональное давление и приводит к формированию больших, заполненных жидкостью легких [15]. Flake et al. [18] сообщили, что после этого даже если легкие плода растут, их функция после рождения нарушена. Авторы заключили, что, хотя, по их данным, выживаемость в раннем неонатальном периоде у таких детей выше, отдаленные результаты менее оптимистичны, поскольку на качество жизни влияет множество факторов, таких как незрелость и нарушения функции легких. В единственном из доступных в литературе рандомизированном исследовании 11 женщин перенесли окклюзию трахеи у плода и 13 лечились консервативно [11]. У всех пациенток после внутриматочного хирургического вмешательства произошло преждевременное излитие вод, в то время как при консервативном ведении таких было только 3%. Кроме того, никаких значимых различий показателей выживаемости в сравниваемых группах выявлено не было (73% у прооперированных и 77% при консервативном ведении). У выживших также не было разницы при оценке функции легких после рождения. Авторы сделали вывод о том, что окклюзия трахеи при диафрагмальной грыже не улучшает прогноз. Развитие легких при этой процедуре остается под большим вопросом.

Как было показано, нормальная функция легких у детей, прооперированных пренатально, не развивается, даже если антенатально наблюдается рост легких [18]. Эти данные позволяют предположить, что созревание легких нарушается в большей степени, чем их рост, несмотря на вы-

полнение внутриматочной окклюзии трахеи, как показали Keller et al. [11]. Они измеряли показатели функции легких у плода после операции и при консервативном ведении. Результаты показали незначительное улучшение функции легких у новорожденных первой группы с весьма сомнительным клиническим значением.

Мы можем сделать заключение о том, что доплерометрические исследования движения периназальной жидкости позволяют измерить временные компоненты дыхательного цикла плода с большой точностью и выявить многие особенности этого цикла при врожденной диафрагмальной грыже. Эти измерения могут помочь документировать многие изменения дыхания плода в ответ на различные состояния у матери и оценить сопротивление верхнего респираторного тракта плода, а также его внутригрудное и интраамниальное давление. Во избежание преждевременного распространения необоснованных методов лечения при врожденной диафрагмальной грыже (окклюзия трахеи у плода) необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Alcorn D., Adamson T. M., Lambert T. F. Morphological effects of chronic tracheal ligation and drainage in the fetal lamb lung // *J. Anat.* — 1977. — Vol. 123. — P. 649–660.
2. Dawes G. S. Breathing before birth in animals and man // *N. Engl. J. Med.* — 1974. — Vol. 290. — P. 557–558.
3. Fetal breathing related nasal fluid flow velocity in uncomplicated pregnancies / Badalian S. S. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 169. — P. 563–567.
4. Fetal upper respiratory tract function in cases of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: preliminary observations / Fox H. E. [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 3. — P. 164–167.
5. Fewell J. E., Lee C. C., Kitterman J. A. Effects of phrenic nerve section on the respiratory system of fetal lambs // *J. Appl. Physiol.* — 1981. — Vol. 51. — P. 293–296.
6. Fox H. E., Badalian S. S., Fifer W. P. Patterns of fetal perinatal fluid flow in cases of congenital diaphragmatic hernia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 176. — P. 807–813.
7. Harding R., Bockin A. D., Sigger J. N. Influence of upper respiratory tract on liquid flow to and from fetal lungs // *J. Appl. Physiol.* — 1986. — Vol. 61. — P. 68–74.
8. Harding R., Dickson K. A., Hooper S. B. Fetal breathing, tracheal fluid movement and lung growth // *Advances in Fetal Physiology* / eds. P. D. Gluckman, B. M. Johnson, P. W. Nathanielsz. — New York: Perinatology Press, 1989. — P. 153–175.
9. Harding R., Hooper S. B., Han V. K. M. Abolition of fetal breathing movements by spinal cord transection leads to reductions in fetal lung liquid volume, lung growth, and IGF-II gene expression // *Pediatr. Res.* — 1993. — Vol. 34. — P. 148–153.

10. *Hopper S. B., Han V. K. M., Harding R.* Changes in lung expansion alter pulmonary DNA synthesis and IGF-II gene expression in fetal sheep // *Lung Cell Mol. Physiol.* — 1993. — Vol. 9. — P. L403–L409.
11. Infant pulmonary function in a randomized trial of fetal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia / Keller R. L. [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2004. — Vol. 56. — P. 818–825.
12. *Miller A. A., Hooper S. B., Harding R.* Role of fetal breathing movements in control of fetal lung distension // *J. Appl. Physiol.* — 1993. — Vol. 75. — P. 2711–2717.
13. Patterns of development in fetal breathing activity in the latter third of gestation of the baboon / Stark R. I. [et al.] // *Early Hum.* — 1993. — Vol. 32. — P. 31–47.
14. Patterns of perinatal fluid flow and contractions of the diaphragm in the human fetus / Badalian S. S. [et al.] // *Ultrasound Ob. Gyn.* — 1996. — Vol. 8. — P. 109–113.
15. Pulmonary structural maturation and pulmonary artery remodeling after reversible fetal ovine tracheal occlusion in diaphragmatic hernia / Bratu I. [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 2001. — Vol. 36. — P. 739–744.
16. State dependent analysis of human fetal breathing by using Doppler ultrasound measurements of nasal flow / Badalian S. S. [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Invest.* — 1995. — Vol. 2. — P. 320.
17. The regulation of flow of pulmonary fluid in fetal sheep / Harding R. [et al.] // *Respir. Physiol.* — 1984. — Vol. 57. — P. 47–59.
18. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases / Flake A. W. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 183. — P. 1059–1066.
19. *Wigglesworth J. S.* Pathology of the lung in the fetus and neonate, with particular reference to problems of growth and maturation // *Histopathology.* — 1987. — Vol. 11. — P. 671–689.
20. *Wigglesworth J. S., Desai R., Guerrini P.* Fetal lung hypoplasia: biochemical and structural variations and their possible significance // *Arch. Dis. Child.* — 1981. — Vol. 56. — P. 606–615.

Статья представлена Н. Г. Павловой,
 ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
 Санкт-Петербург

ROLE OF DOPPLER ULTRASOUND MEASUREMENTS OF FETAL PERINASAL FLUID FLOW IN THE HUMAN FETUS

Badalian S. S.

■ **Summary:** The article is dedicated to the studying of fetal respiratory physiology and new method for measuring timing parameters of fetal breathing cycle in human fetuses. This is the review of multiple researches of different types of fetal nasal fluid flow and breathing movements. The fetal pulmonary function was estimated in normal condition and in cases of diaphragmatic hernia. It has been demonstrated that pulmonary function of infants treated prenatally by means of tracheal occlusion is abnormal, because of lung maturations rather than lung growth may be affected in cases of diaphragmatic hernia.

■ **Key words:** fetal breathing cycle; breathing movements; fetal nasal fluid flow; diaphragmatic hernia; tracheal occlusion.

■ Адреса авторов для переписки

Бадалян Самвел Степанович — профессор отделения акушерства и гинекологии Сиракузского филиала Нью-Йоркского Университета, США.
E-mail: ngp05@yandex.ru

Badaljan Samvel Stepanovich — Clinical Associate Professor,
 Department of Obstetrics and Gynecology, State University
 at New York, Upstate Medical University, Syracuse, New York, U. S. A.
E-mail: ngp05@yandex.ru