

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫХ ВЛИЯНИЙ  
НА РИТМ СЕРДЦА ПЛОДА И ЭТАПЫ ИХ  
ФОРМИРОВАНИЯ В ХОДЕ  
АНТЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ**

**FUNCTIONAL ORGANIZATION OF  
EXTRACARDIAL EFFECTS ON THE FETUS  
CARDIAC RHYTHM AND STUDIES OF THEIR  
FORMATION DURING THE ANTENATAL  
DEVELOPMENT**

Гудков Георгий Владимирович – д.м.н., профессор  
кафедры

Gudkov Georgii Vladimirovich, MD.

*Заместитель главного врача по медицинскому  
обслуживанию населения МУЗ ГБ №2 «КМЛДО»;  
Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

*Deputy director in medical care of City hospital Nr 2  
“KMLDO”  
Kuban state medical university, Krasnodar, Russia;*

Пустовая Жанна Владимировна – аспирант

Pustovaya Janna Vladimirovna – post-graduate  
student

*Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

*Kuban state medical university, Krasnodar, Russia*

Туриченко Ольга Витальевна

Turichenko Ol'ga Vital'evna

*МУЗ ГБ №2 «КМЛДО»;*

*City hospital Nr 2, “KMLDO”;*

*Краевой центр перинатальной диагностики,  
Краснодар, Россия*

*Regional Centre of prenatal diagnostics, Krasnodar,  
Russia*

Результаты выполненных исследований позволяют рекомендовать для внедрения в широкую акушерскую практику новые технологии оценки variability сердечного ритма плода практически с момента отчетливой ультразвуковой визуализации сердечных сокращений (10–12 недель). Использование фетального ЭГК-холтера дает возможность не только с более ранних сроков (с 20–23 недель гестации против 28–30 недель при традиционной КТГ) проводить кардиотокографические исследования, но и по данным морфологического анализа биоэлектрической активности сердца плода получать дополнительную информацию о его оксигенации. На основе полученных данных и с учетом уже имеющихся научных представлений можно утверждать, что мониторинг сердечной деятельности плода, начиная с ранних сроков гестации, специфично отражает этапы физиологического созревания его адаптационно-регуляторных систем в ходе антенатального развития и на их основе позволяет более эффективно диагностировать фетоплацентарные нарушения.

Results obtained allowed to recommend for using in obstetrics the new technologies for fetus cardiac rhythm variable till the moment of sonography visualization of systole (10-12 weeks). The EKG-halter using allowed to perform the cardiotokographic studies in earlier gestation periods (from 20-23 weeks vs 28-30 weeks in routine CTG), to obtain the additional information about cardiac oxygenation by morphologic analysis of bioelectrical cardiac activity. The data obtained combined with literature data suggested that fetus cardiac monitoring in earlier gestation periods revealed the studies of physiological development of its adaptative-regulatory systems and to diagnose the feto-placental disturbances.

Ключевые слова: ВАРИАбельности  
сердечного ритма плода, эмбриогенез,  
вегетативная нервная система,  
кардиотокография.

Key words: FETUS CARDIAC RHYTHM  
VARIABLES, EMBRIOGENESIS, VEGETATIVE  
NERVOUS SYSTEM, CARDIOTOKOGRAPHY

Появление большого числа исследований, направленных на изучение variability сердечного ритма (ВСР), во многом связано с проблемой оценки деятельности вегетативной нервной системы (ВНС). Многочисленные данные, бесспорно, доказывают, что анализ ВСР предоставляет ценную информацию о специфических особенностях нейрогуморальной регуляции, направленной на достижение оптимальной адаптации не только взрослого организма, но и развивающегося плода [1, 2]. Актуальность вышеобозначенной проблемы подтверждается малоизученными и противоречивыми данными о механизмах и этапах формирования функций автономной регуляции как в ходе эмбрионального онтогенеза человека, так и на более поздних стадиях его антенатального развития [3].

Большинство результатов исследований о морфологических и физиологических особенностях формирования интра- и экстракардиальных влияний на сердце накоплены главным образом в ходе изучения эмбриогенеза позвоночных животных, в частности птиц [4, 5]. Установлено, что мускариновые холинергические и адренергические рецепторы сердца куриного эмбриона, а также специфические ферменты, участвующие в метаболизме соответствующих медиаторов (ацетилхолина и норадреналина), проявляют активность к концу первой четверти инкубационного периода. В то же время результаты, полученные в ходе экспериментов со стимуляцией вегетативных эфферентных нервов, показали, что окончания холинергических волокон способны выделять ацетилхолин только на 12-й день инкубации, а норадреналин в симпатических окончаниях определяется на еще более поздних этапах развития [6].

Следует отметить, что формирование как парасимпатического, так и симпатического тонуса в кардиоваскулярной системе требует созревания не только периферического эфферентного звена, но и вегетативных

центров, влияние которых проявляется только во второй половине эмбрионального развития. Поэтому в литературе существуют противоречивые сведения относительно интерпретации очередности становления различных экстракардиальных влияний на ритм сердца в ходе онтогенеза. Несмотря на относительно поздний срок начала функционирования адренергических эфферентов, более раннее проявление симпатических эффектов в кардиоваскулярной системе, в том числе и в ритме сердца, может быть опосредовано катехоламинами крови эндокринного происхождения [6, 7].

Анализ ВСР плода не только является эффективным методом, традиционно используемым в кардиотокографии (КТГ) для оценки его функционального состояния, но и может использоваться для разработки информативных критериев этапов созревания различных экстракардиальных влияний на сердце в ходе антенатального развития [8]. Развитие последнего направления с помощью традиционной (ультразвуковой) кардиотокографии не представляется возможным по причинам технологического характера. Прежде всего, это связано с тем, что ультразвуковая доплеровская локация механической работы сердца, на основе которой получают данные о сердечном ритме плода, может быть применена только со сроков гестации 28-30 недель. В то же время она не обеспечивает необходимую точность оценки мгновенной ЧСС из-за усреднения данных кардиоритмограммы [9, 10].

Проблемы, возникающие при определении этапов формирования вегетативной регуляции в онтогенезе человека, дополнительно осложняются причинами этического характера в связи с невозможностью активного использования инвазивного, но безопасного мониторинга физиологических функций эмбриона и плода. Для их изучения определенный интерес могут представлять внутриутробные инвазивные операции, выполняемые по тем или иным акушерским показаниям, в

частности лечебно-диагностический кордоцентез при АВ0- и Rh-сенсibilизации [11, 12]. Оценка вегетативных реакций плода во время этой манипуляции возможна на основании регистрации сердечного ритма и пульсового давления непосредственно в вене пуповины в ответ на введение в нее фармакологических препаратов (атропина, миорелаксантов и др.).

Следует отметить, что ранее 20 недель гестации кордоцентезы не выполняют из-за технических трудностей [11]. Поэтому в I-II триместрах (начиная с 12-15 недель гестации) для исследования ВСР эмбриона перспективно ультразвуковое исследование в М-режиме с применением новых технологий обработки изображений для выделения междурных интервалов и построения соответствующей кардиоинтервалограммы.

Клиническая необходимость назначения беременным препаратов с адреномиметической активностью (токолитики) и бета-блокаторов в различные сроки гестации также позволяет дать косвенную оценку чувствительности соответствующих рецептов эмбриона и плода, ответственных за кардиоваскулярную регуляцию [13].

Научные разработки в области антенатальной КТГ, полученные в результате 15-летних научных исследований, завершились созданием фетальных мониторов экспертного класса ("Monica Healthcare Ltd", Великобритания). Они позволяют с 20-23 недель гестации непосредственно регистрировать ЭКГ плода с последующим морфологическим и временным анализом параметров сердечного цикла: PR- и PQ-интервалы, ширина QRS-комплекса, изменения P- и T-волн, а также ST-сегмента. В результате возможно получение дополнительной информации об оксигенации плода [14, 15].

В отличие от традиционной КТГ, такая запись сердечного ритма характеризуется высокой степенью точности, так как она получена на основе анализа QRS-комплексов плода, а не является восстановленной из

ультразвукового доплеровского сигнала [16]. Это дает возможность непосредственно проводить поцикловый анализ различных видов "быстрых" неритмичностей и аритмий у плода. Более того, данный метод позволяет осуществлять многократное и длительное мониторирование сердечного ритма (фетальный холтер), что вообще невозможно при использовании УЗ-методов наблюдения [17].

Целью настоящей работы стало изучение функциональной организации экстракардиальных влияний на ритм сердца плода и этапов их формирования в ходе антенатального развития человека, начиная со сроков гестации 10-15 недель.

### **Материалы и методы**

Для достижения поставленной цели работы проспективно нами было обследовано 86 женщин с одноплодной беременностью, которые в зависимости от задач исследования были разделены на 4 группы.

1-ю группу составили 38 женщин с физиологически протекающей беременностью, проходивших антенатальный скрининг во II-III триместрах, начиная со сроков гестации 12-15 недель. Эти женщины имели неосложненный акушерский и гинекологический анамнез, их соматический статус характеризовался отсутствием значимой экстрагенитальной патологии, а беременность завершилась срочными неосложненными родами.

2-я группа включала 26 женщин, которые были госпитализированы в стационар в сроках гестации 15-20 недель в связи с угрозой прерывания беременности. Всем им назначали токолитическую терапию в виде внутривенного введения адреномиметика партусистена (0,5 мг в 250 мл физиологического раствора по 20 капель в минуту) до угнетения сократительной деятельности матки. Фоновую регистрацию сердечного

ритма плода выполняли в течение 30 минут до инфузии, а затем – на протяжении всего периода введения препарата (~1,5 часов). В ходе кардиомониторного наблюдения за плодом регистрировали его двигательную активность для подтверждения отсутствия фазы сна.

3-ю группу составили 12 женщин, причиной госпитализации которых в сроках гестации 15-20 недель стала экстрагенитальная сердечно-сосудистая патология (аритмогенная дисплазия миокарда, миокардиодистрофия, миокардиосклероз, хроническая ревматическая болезнь сердца), проявившаяся персистирующими и пароксизмальными нарушениями ритма сердца у матери без признаков хронической недостаточности кровообращения. Всем беременным с целью купирования у них нарушений ритма сердца назначали бета1-блокатор в виде внутривенной инъекции метопролола (Беталок Зок) – 5 мг в 10 мл раствора. Условия выполнения исследования сердечного ритма плода были аналогичны представленным для 2-й группы.

В 4-ю группу было отобрано 10 беременных с АВ0- и резус-сенсibilизацией, которым потребовалось выполнение лечебно-диагностического кордоцентеза в сроках гестации 20-30 недель. Показаниями к его назначению являлись: данные анамнеза; наличие титра антител (колебания от 1:4 до 1:32); ультразвуковые признаки гемолитической болезни плода (ГБП); величина максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии плода – более 1,5 МоМ. Критериями исключения из данной группы были: средняя и тяжелая степень гемолитической анемии у плода, подтвержденной гематологическим анализом пуповинной крови (снижение гемоглобина более чем на 25 г/л и 30 г/л, соответственно), полученной в ходе диагностического кордоцентеза (исключались ретроспективно); ультразвуковые признаки тяжелой отечной формы ГБП, выраженная плаценто- и гепатомегалия.

С целью обездвиживания плода в вену пуповины вводили миорелаксант ардуан в дозировке – 0,1 мг/кг массы плода в 1,5 мл физиологического раствора, а для купирования возможной рефлекторной брадикардии – м-холиноблокатор атропин в дозировке – 0,1 мг/кг массы плода в 1,0 мл физиологического раствора. Структуру сердечного ритма плода анализировали сначала на фоне действия ардуана в течение 30 минут, а затем – аналогичный промежуток времени после введения 1,0 мл раствора атропина.

Возраст беременных во всех группах варьировал в пределах 19-34 лет (26,1±5,34 лет). Из исследования были исключены беременные: с тяжелой декомпенсированной экстрагенитальной патологией, причиной прерывания беременности у которых была угроза жизни или здоровью матери; с маркерами наследственной или хромосомной аномалии у плода; с патологией плаценты (отслойка) и/или пуповины (обвитие, узел). Среди других фоновых заболеваний у беременных 2-й, 3-й и 4-й групп были выявлены анемия легкой степени тяжести (12,3%), обострение урогенитальной инфекции (6,8%) и пиелонефрита (7,0%).

Все необходимые исследования выполняли в первой половине дня. Со сроков гестации 20-22 недели регистрацию сердечного ритма плода осуществляли при помощи фетального ЭКГ-монитора "Monica AN24" ("Monica Healthcare Ltd", Великобритания) и исследовательского программного комплекса "Monica DK", установленного на персональном компьютере для анализа и хранения "сырых" электрофизиологических данных. Программное обеспечение "Monica DK" через USB интерфейс позволяет извлекать данные "beat to beat", просматривать и анализировать частоту сердечных сокращений (ЧСС) плода и, наконец, проводить морфологический анализ ЭКГ плода.

В сроках гестации, включающих период беременности с 12-15 и до 20-22 недель, когда использование любых фетальных мониторов невозможно,

исследование ВСП эмбриона и плода выполняли с использованием ультразвуковых аппаратов "Logiq-5" и "Philips HD - 11", снабженных доплеровским блоком, при минимальном фильтре 100 МГц, датчиком 3,5-5,0 МГц. В ходе эхокардиографического трансабдоминального исследования при относительно спокойном состоянии эмбриона добивались отчетливой визуализации четырехкамерного среза сердца, и в течение 30-40 минут производили видеозапись его работы (рис. 1). Полученный видеофайл обрабатывали при помощи разработанного нами алгоритма на основе пакета "Image Processing Toolbox" программы MATLAB 7,0. Принцип обработки состоял в выделении механических движений структур сердца эмбриона и отображении их колебаний во времени подобно стандартному М-режиму. После предварительной фильтрации и удаления артефактов по наиболее отчетливым колебаниям структур сердца определяли систолические максимумы, на основе которых вычисляли междударные интервалы с построением соответствующей кардиоинтервалограммы.

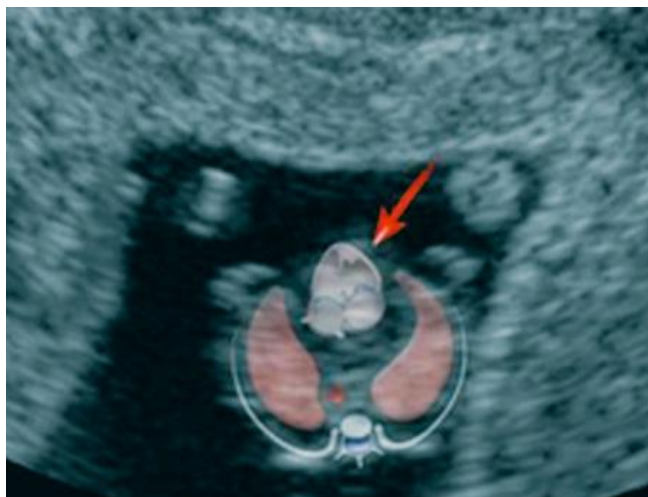


Рисунок 1. Беременность – 13 недель. Четырехкамерный срез сердца плода. Для наглядности цветом выделены основные ориентиры: позвоночник, легкие, камеры сердца и положение атриовентрикулярных клапанов



Пульсовое давление в вене пуповины во время кордоцентеза измеряли при помощи одноразового датчика давления модели P23ID ("Gould Statham Instruments", США). Аналоговый сигнал с датчика давления поступал на аналого-цифровой преобразователь (АЦП) E14-440 ("L-Card", Россия), подключенный к персональному компьютеру с предустановленной программой "LGraph2" от фирмы производителя АЦП. Сигнал пульсового давления в вене пуповины оцифровывали с частотой дискретизации не менее 250 Гц, что позволяло с высокой степенью точности выделять положения систолических максимумов на кривой пульсового давления. По моментам их появления во времени рассчитывали междурядные интервалы и строили кардиоинтервалограмму.

Для оценки общей адренореактивности симпатoadреналовой системы в пуповинной крови, полученной в ходе кордоцентеза, определяли уровень бета-адренореактивности методом изменения осморезистентности эритроцитов плода под влиянием бета-адреноблокаторов [18].

Анализ экспериментальных данных выполнили на базе специализированного программного обеспечения MATLAB® Release 7.0 (MathWorks®, США) и LABVIEW® Release 8.6 (National Instruments®, США), а их статистическую обработку – при помощи пакета прикладных программ STATISTICA® for Windows Release 8.0 (Stat Soft® Inc., США). Средние значения сравнивали с помощью Т-критерия Стьюдента. Нулевую гипотезу отвергали при  $p > 0,05$ .

Все исследования проводили по специально разработанной комплексной анкете с информированного согласия пациенток, соответствующего этическим принципам, предъявляемым Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) от 1964 года, дополненной в 1975 г., 1983 г., 1989 г., 2000 г.; основ законодательства "Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ" (приказ МЗ РФ

№ 266 от 19.07.03 г.; приказ Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.06 г.). Протокол исследования и текст информированного согласия одобрены этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета (Протокол № 1 от 5.04.11г.).

## **Результаты**

По данным эхокардиографического исследования с применением описанной ранее технологии выделения междударных интервалов, из 38 наблюдений 1-й группы в сроках гестации 15-20 недель только у 12 (31,6%) эмбрионов удалось без выраженных артефактов выполнить запись ВСР в течение 30 минут (рис. 2). Кардиоритмограммы, полученные в 12 недель гестации, лишены значимой вариабельности и отражают монотонность сердечного ритма эмбриона без специфических паттернов его неритмичности в течение всего периода наблюдения (рис. 2А).

К 15 неделям гестации на фоне сохраняющейся монотонности сердечного ритма плода в течение 30-минутной записи регистрировали отдельные неглубокие быстрые децелерации. При этом частота сердцебиения достоверно снижалась с  $203,3 \pm 9,3$  уд/мин до  $177,6 \pm 10,6$  уд/мин, соответственно ( $p < 0,05$ ).

По мере прогрессирования беременности специфические устойчивые паттерны нерегулярности сердечного ритма на фоне более низкой его частоты ( $159,6 \pm 8,7$  уд/мин) наблюдали на 20-22-й неделе развития плодов 1-й группы. Характерной чертой ВСР плода на данном этапе развития являлась его неритмичность в виде спонтанных, быстрых (продолжительностью менее 10 с), неглубоких по амплитуде (до 10-15 уд/мин) децелераций, частота и амплитуда которых увеличивалась по мере прогрессирования беременности (рис. 2С).

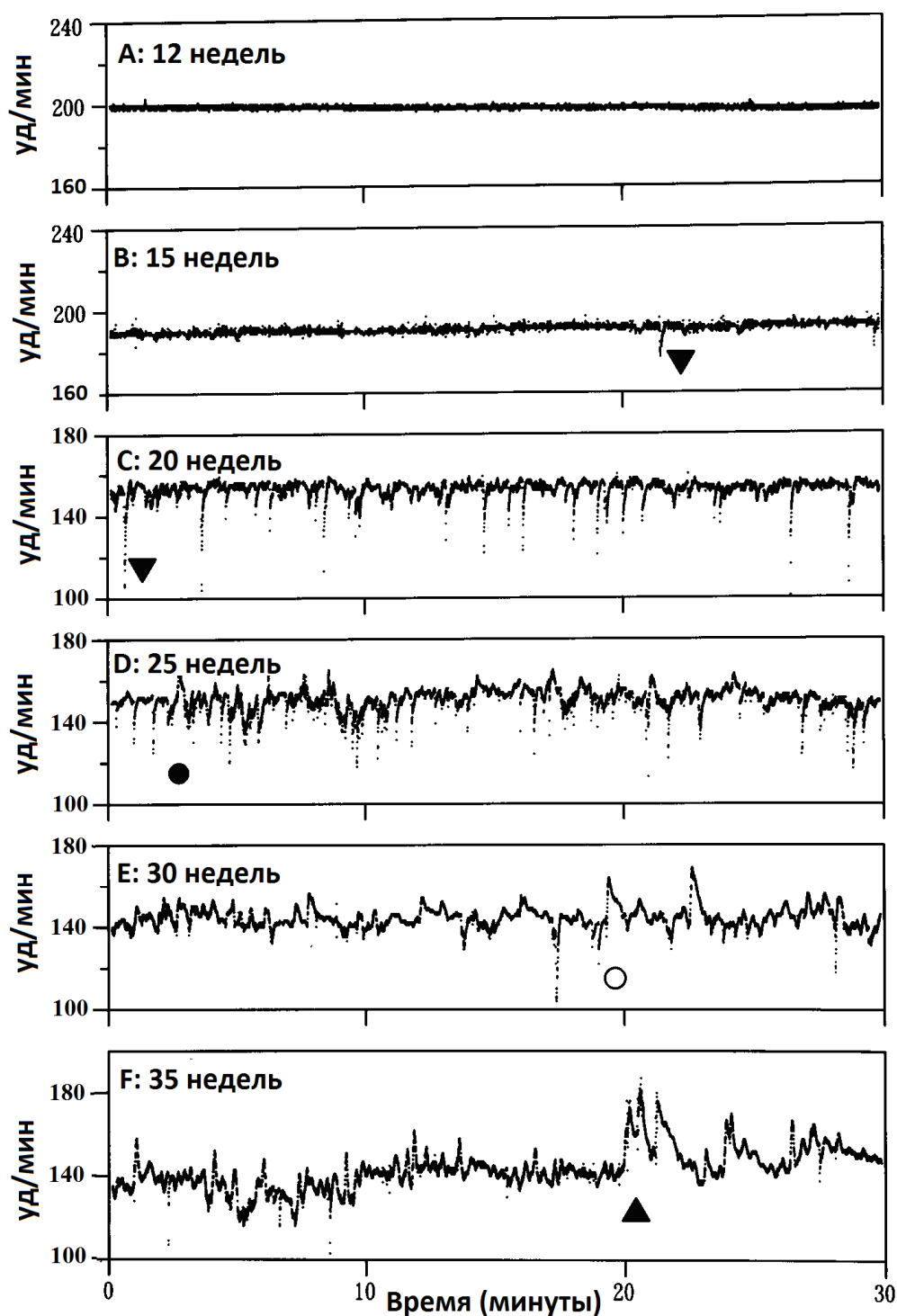


Рисунок 2. Мгновенная ЧСС плода в 1-й группе в отмеченные сроки гестации с указанием специфических типов неритмичности: ▼ – быстрые пикообразные децелерации; ● – быстрая акцелерация с медленным восстановлением, следующая за быстрой децелерацией; ○ – быстрая акцелерация с медленным восстановлением без предшествующей децелерации; ▲ – периодический паттерн акцелераций

Данные пикообразные децелерации характеризовались резким (в течение 1-2 ударов) снижением ЧСС до своего минимального значения с последующим более медленным (менее 10 с) восстановлением ритма до уровня базальной частоты. Такая неритмичность сердечного ритма во 2-м триместре была названа V-паттерном. В ходе кордоцентезов, выполненных в сроки гестации 20-22 недели у беременных 4-й группы, в момент появления подобных быстрых децелераций на одновременно проводимой инвазивной записи пульсового давления в вене пуповины обнаружили незначительное снижение диастолического пульсового давления (на 1-2 мм рт.ст.), что подтверждало истинно кардиальную природу их происхождения.

После 23-25 недель нормально прогрессирующей беременности, кроме паттерна сердечного ритма в виде частых спонтанных децелераций (V-паттерн), появлялись другие виды специфической неритмичности сердечного ритма. Одним из них был комплекс, представляющий собой быструю акцелерацию с медленным восстановлением ритма до базальной частоты, следующей за быстрой децелерацией (рис. 2D). Последняя характеризовалась быстрым снижением до минимального значения, но более медленным восстановлением (в течение ~ 30 с) до уровня базальной частоты. Подобная неритмичность являлась аналогом лямбда-комплексов, которые регистрируются ультразвуковыми (доплеровскими) фетальными мониторами после 28-32 недель гестации [20, 21]. На кривой пульсового давления в вене пуповины в момент появления лямбда-комплексов наблюдали незначительное (на 1-2 мм рт.ст.) повышение систолического и диастолического пульсового давления.

Похожим типом неритмичности ритма сердца плода, наблюдаемым в тот же период его развития, являлся комплекс, состоящий из быстрой акцелерации с медленным снижением ЧСС до базального уровня, но без предшествующей быстрой децелерации (рис. 2E). Данный тип

неритмичности назван омега-комплексом [21]. В момент "крутого" подъема ЧСС, соответствующего началу акцелерации, систолическое и диастолическое пульсовое давление кратковременно возрастали и возвращались к прежнему уровню еще задолго до окончания акцелерации.

После 30 недель гестации регистрировали четвертый тип неритмичности сердечного ритма плода, представленный в виде последовательности следующих друг за другом омега-комплексом (периодический паттерн акцелераций) (рис. 2F).

С помощью метода прямой ЭКГ плода, кроме основных четырех типов неритмичности, которые были выявлены на разных этапах антенатального развития (1-я группа), был установлен еще один (пятый) специфический тип колебаний ритма в один удар – "одноударный" лямбда-комплекс. Мгновенная ЧСС первого удара отклонялась по типу акцелерации, а второго, следующего за ним – по типу децелерации (рис. 3А). Разновидностью подобных "одноударных" колебаний мгновенной ЧСС была обычная акцелерация с медленным восстановлением ритма, которой предшествовала децелерация в один удар.

Следует отметить, что технические реализации традиционных методов антенатальной КТГ принципиально не способны фиксировать одноударные комплексы, так как автокорреляционные методы ультразвуковой локализации механической деятельности сердца детектируют только усредненную ритмограмму (усреднение на протяжении от 3 до 5 междударных интервалов) [9, 10]. По этой причине "одноударный" тип неритмичности ВСР плода остается без внимания со стороны акушеров, а его клиническое значение мало изучено.

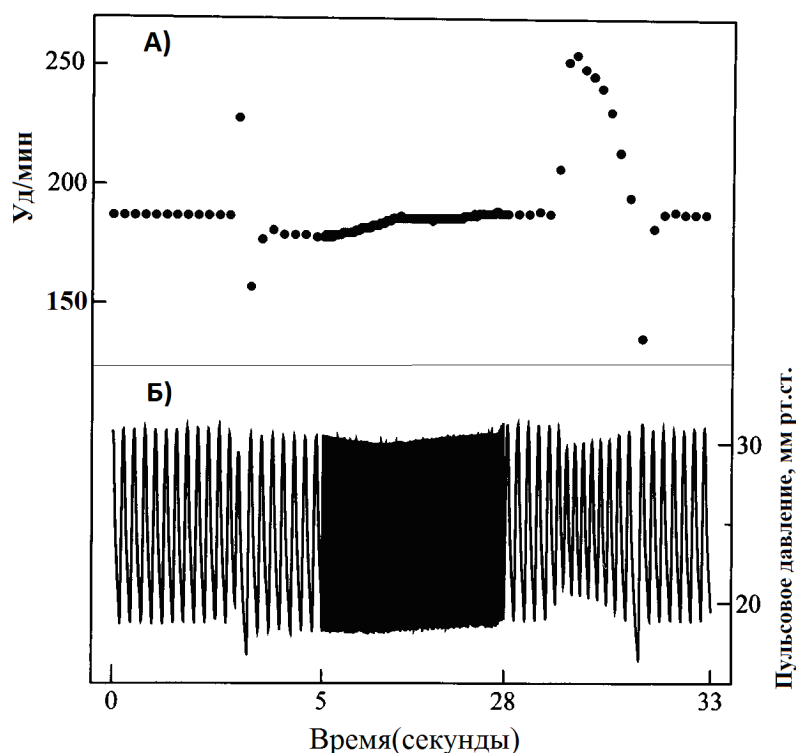


Рисунок 3. "Одноударный" лямбда-комплекс и лямбда-комплекс с децелерацией в один удар (А) и соответствующая кривая пульсового давления в вене пуповины (Б)

Доказательством того, что одноударные колебания ритма не являлись артефактами, а имели истинно кардиальное происхождение, стал анализ одновременной записи пульсового давления в вене пуповины у беременных 4-й группы, которым по акушерским показаниям проводили лечебно-диагностический кордоцентез. Единственной внесердечной причиной колебаний давления в вене пуповины были движения плода в ходе выполнения манипуляции. Они значительно искажали обычный вид регистрируемой пульсовой волны давления. Нами было обнаружено, что данные искажения пульсовой волны давления отражаются в виде артефактов в структуре неритмичности сердечного ритма плода именно в виде таких "ложных" одноударных колебаний в ответ на небольшие движения мелких частей плода. Медикаментозное (ардуан) обездвиживание плода во время кордоцентеза полностью исключало его двигательную активность, а характерные изменения на кривой пульсового

давления с одновременно регистрируемыми на ЭКГ укорочением (акцелерация) и удлинением (децелерация) смежных междударных интервалов подтверждали исключительно кардиальное происхождение "одноударных" флуктуаций ритма сердца плода.

Во время укорочения междударного интервала (акцелерация) диастолическое пульсовое давление повышалось, а систолическое – снижалось по отношению к уровню давления, соответствующему регулярному ритму (рис. 3Б). Можно предположить, что наиболее вероятной причиной появления неритмичности смежных междударных интервалов по типу акцелерация-децелерация являются эктопические экстрасистолы без компенсаторной паузы или желудочковые экстрасистолы.

Следует подчеркнуть, что подобные кратковременные "одноударные" неритмичности, охватывающие смежные междударные интервалы сердечного ритма плода, появлялись в ходе беременности задолго до начала регистрации более долговременных и длинноволновых отклонений базальной частоты в виде типичных спонтанных акцелераций и децелераций, а также их комплексов. Так, начиная с 10-15 недель гестации, и далее по мере прогрессирования беременности, помимо V-паттерна, неритмичность сердцебиения плода была насыщена "одноударными" лямбда-комплексами. Кроме того, если запись ЭКГ плода выполнялась в сроках гестации более 25-30 недель, то "одноударные" лямбда-комплексы также можно было отчетливо различить на фоне типичных спонтанных акцелераций и децелераций. Факт их регистрации у подавляющего большинства плодов при физиологически протекающей беременности (1-й группа) указывает на непосредственную связь данного типа неритмичности с процессами нормального созревания кардиоваскулярных регуляторных механизмов.

При сопоставлении структуры ВСР плода в сроках гестации до и после 25 недель можно было выделить паттерны неритмичности, сходные с традиционно принятыми в классической кардиотокографии. Так, согласно Hammacher et al. [19], короткие эпизоды брадикардии (децелерации) обозначают как *dips*. Выделяют децелерации продолжительностью более 1-й минуты, связанные с сокращениями матки (*dips* I и *dips* II), и очень кратковременные, спонтанные децелерации, не связанные с сокращениями матки (*dips* 0). Очевидно, что в сроках гестации до 25 недель децелерации *dips* I и *dips* II отсутствуют. В то же время типичный для этих сроков V-паттерн сердечного ритма формируется из спонтанных кратковременных децелераций типа *dips* 0, которые в течение 1-4 ударов достигают уровня минимальной ЧСС, а затем на протяжении более продолжительного периода ритм восстанавливается до базальной частоты.

Важно отметить, что децелерации типа *dips* 0 регистрировали на всех этапах антенатального развития, начиная с относительно ранних сроков гестации (15-20 недель). Особенностью специфических паттернов сердечного ритма, включающих акцелерации (лямбда- и омега-комплексы), было то, что они начинали появляться в более поздние сроки гестации – с 20-25 недель. Далее, по мере прогрессирования беременности, частота их обнаружения возрастала, а после 30 недель их фиксировали уже на всех записях.

Таким образом, можно заключить, что в ходе онтогенеза плода неритмичность его сердечного ритма в виде децелераций опережает по времени появление паттернов с акцелерациями. При этом первые начинают определяться по прошествии ~ 50% (к 15-20 неделям) от всего времени гестационного периода, а вторые ~ 70% (к 25-30 неделям).



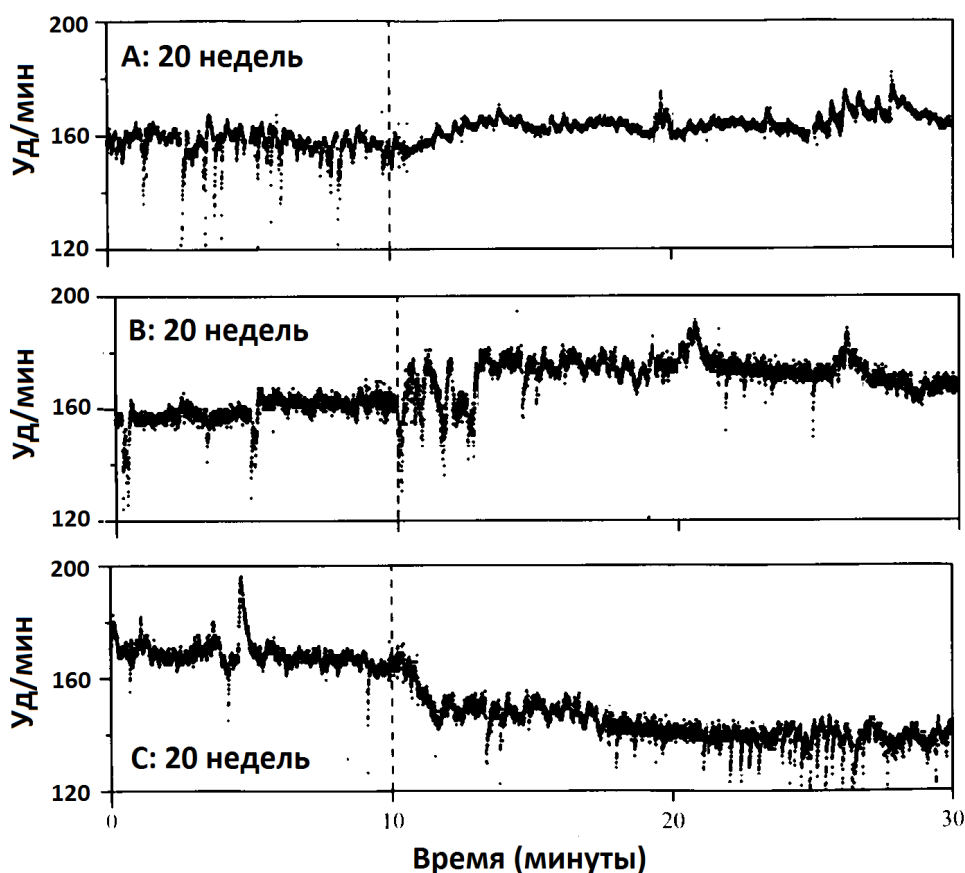


Рисунок 4. Динамика мгновенной частоты сердцебиения и специфических паттернов неритмичности сердечного ритма плода в ответ на введение атропина (0,1 мг/кг - 1,0 мл) в вену пуповину при кордоцентезе (А), инфузию матери партусистена (0,5 мг в 250 мл) (В) и беталока (5 мг в 10 мл раствора) (С). Пунктирной линией показано время, соответствующее введению препаратов

Для изучения формирования экстракардиальных парасимпатических влияний на сердечный ритм плода во II триместре (20-22 недели) были проанализированы результаты кордоцентезов, в ходе которых, помимо миорелаксантов, в вену пуповины вводили атропин. В ответ на действие атропина, кроме роста базальной частоты сердцебиения, наблюдали как полное исчезновение в его структуре V-паттерна, который исходно доминировал в данном сроке гестации, так и подавление других характерных типов неритмичности с формированием монотонного ритма. Данный факт позволяет предположить связь спонтанных кратковременных

децелераций (V-паттерн) с активностью парасимпатических нервов (рис. 4А).

Дальнейшего тщательного исследования требует феномен появления парадоксальной брадикардии у трех из 10 плодов 4-й группы в ответ на острую гипоксию, связанную с кардиоваскулярным стрессом, развившимся в ответ на выполнение манипуляции кордоцентеза, несмотря на предшествующее введение атропина в вену пуповины. Согласно общепринятым данным, острая гипоксия плода вызывает перевозбуждение парасимпатического отдела ВНС с развитием выраженной брадикардии [22]. На фоне действия холиноблокатора атропина, целью введения которого и является предотвращение подобных осложнений, это может свидетельствовать о наличии другого механизма развития такой брадикардии, опосредованной не только парасимпатической активацией.

У этих плодов, несмотря на стресс и гипоксию, связанных с манипуляцией кордоцентеза, исследование пуповинной крови выявило резко сниженный уровень общей адренореактивности, что отражает либо недостаточную зрелость соответствующего рецепторного аппарата в данные сроки гестации (20 недель), либо десенситизацию бета-адренорецепторов на фоне гемолитической анемии. Последнее предположение не столь убедительно, поскольку результаты гематологического анализа образцов пуповинной крови, полученных при диагностических кордоцентезах, во всех наблюдениях 4-й группы соответствовали гемолитической анемии легкой степени тяжести (снижение гемоглобина менее чем на 24 г/л). В пользу предположения о недостаточной зрелости рецепторного аппарата сердца плода в 20 недель также указывает тот факт, что кордоцентезы, выполненные в более поздние сроки гестации (25-30 недель), ни в одном случае не сопровождались парадоксальной брадикардией на фоне действия атропина.

Кроме того, введение атропина на фоне миорелаксантов в сроках гестации после 25-30 недель вызывало общее снижение ВСР плода с исчезновением быстрых децелераций. Однако оно не устраняло полностью появления отдельных акцелераций сердечного ритма. Это подтверждает предположение о том, что данные акцелерации могут быть опосредованы функционированием экстракардиальных симпатических эфферентов, в то время как причиной V-паттерна является активность парасимпатических нервов.

Дополнительные данные относительно механизмов происхождения специфических типов неритмичности сердечного ритма были получены в ходе обследования беременных 2-й и 3-й групп. На фоне непрерывной регистрации ЭКГ плода всем беременным 2-й группы (26 женщин) с целью токолиза проводили внутривенную инфузию симпатомиметика партусистена, а беременным 3-й группы (12 женщин) для купирования пароксизмов нарушения ритма назначали внутривенные инфузии селективного бета1-блокатора метопролола (Беталок Зок)

Несмотря на то, что у большинства беременных 2-й группы (у 17 из 26) реакция сердечного ритма плода на введение партусистена проявлялась тенденцией к росту базальной частоты, изменение структуры ритма было менее однозначным. Так, сравнительный анализ числа акцелераций за одни и тот же период (30 минут) до и после введения партусистена выявил увеличение их числа и/или амплитуды только у 12 (46,2%) плодов, при этом степень выраженности V-паттерна во всех этих случаях оставалась без значимых изменений (рис. 4В).

Наиболее специфичной была реакция сердечного ритма плода у беременных 3-й группы, получавших лечение бета1-блокатором (рис. 4С). У всех плодов этих женщин отмечали значимое снижение базальной частоты сердцебиения ( $163,6 \pm 8,34$  уд/мин против  $142,3 \pm 5,63$  уд/мин,  $p < 0,05$ ) и полное исчезновение быстрых акцелераций, которые периодически

встречались до введения препарата в течение 30-минутного контрольного наблюдения. В конце 30-минутного периода после введения бета1-блокатора отрицательный хронотропный эффект сочетался с усилением паттерна быстрых неглубоких децелераций, что является косвенным свидетельством преобладания парасимпатического тонуса на фоне медикаментозного угнетения симпатической активности. У 4 (33,3%) плодов данной группы с признаками внутриутробного страдания типичной реакции на введение бета1-блокатора зафиксировать не удалось не протяжении всего периода наблюдения.

### **Обсуждение**

Обобщение результатов исследований позволяет обоснованно утверждать, что функциональная организация экстракардиальных влияний на ритм сердца плода формируется в ходе антенатального развития в строго упорядоченной последовательности. Она является отражением этапов не только морфологического, но и функционального созревания парасимпатических и симпатических экстракардиальных механизмов фетального ритмогенеза.

Противоречивые и немногочисленные данные литературы относительно морфогенеза и начала активного функционирования различных отделов ВНС у эмбриона и плода человека требуют разработки новых методологий для продвижения исследований в этом направлении. Многие выводы и предположения в этой области применительно к человеку сформировались на основе экстраполяции результатов многочисленных экспериментов, проведенных на животных и, в частности на эмбрионах птиц.

В работах, связанных со стимуляцией различных областей эмбриональной ткани предсердия куриных эмбрионов, убедительно

показано, что выделение ацетилхолина в постганглионарных синапсах можно определить на 12-й день инкубации. Этот срок развития эмбриона традиционно связывают с началом активного функционирования парасимпатической регуляции ритма сердца. Подтверждением этому факту являются разработанные оригинальные методики регистрации эмбрионального сердцебиения, неритмичность которого демонстрирует специфические паттерны зависящие от срока эмбрионального развития [4, 5, 6].

Несмотря на то, что норадреналин в симпатических окончаниях ткани сердца и ферменты его синаптического метаболизма гистохимически определяются в существенно более поздние сроки инкубации, эффекты симпатической регуляции в сердечно-сосудистой системе начинают проявляться у птиц практически одновременно или даже раньше парасимпатических. По этой причине до настоящего времени спор исследователей относительно очередности начала активного функционирования различных отделов ВНС, в том числе и у человека, остается открытым. Данное противоречие становится более понятным, если учитывать известный факт о более раннем созревании механизмов гуморальной (симпато-адреналовой) регуляции, деятельность которой отражается в сердечном ритме в виде его медленных акцелераций.

В методологическом плане разработанная нами технология оценки ВСР плода, начиная со сроков гестации 12-15 недель, а также использование фетального холтера, позволяющего с 20-22 недель эффективно мониторить прямую ЭКГ плода, не только значительно расширили возможности изучения динамики сердечного ритма и его специфической вариабельности в ходе антенатального развития, но и дали возможность обосновать основные этапы становления вегетативной регуляции. Применение этих технологий в различных акушерских ситуациях с назначением медикаментозной терапии матери и/или в

условиях инвазивных манипуляций на фетоплацентарном комплексе существенно дополнило научные представления о формировании фетального ритмогенеза.

Большинство фактов, полученных нами на основе этих методов, указывает на то, что более раннему морфологическому созреванию парасимпатической нервной системы в онтогенезе соответствует и более раннее начало ее активного функционирования. Отражением начала этой активности в 15-20 недель гестации является характерный паттерн быстрых децелераций (V-паттерн) и "одноударных" вариантов лямбда-комплексов на фоне отсутствия других специфических типов неритмичности сердечного ритма плода, характерных для более поздних сроков его развития. Подавление этих типов неритмичности на фоне действия м-холиноблокатора (атропина) доказывает их опосредованность парасимпатическими экстракардиальными влияниями на ритм сердца, доминирующими на этом этапе развития.

Анализ механизмов появления в сердечном ритме плода различных вариантов лямбда-комплексов на относительно ранних этапах его антенатального развития позволяет выдвинуть ряд предположений относительно их происхождения. В классической КТГ лямбда-комплексы называют "пуповинными" комплексами, так как принято считать, что причиной их появления в конце беременности является кратковременная компрессия пуповины. Маловероятно, чтобы в I-II триместрах при не больших размерах плода и незначительной активности матки данная причина имела бы существенное значение.

С нашей точки зрения, на данном этапе антенатального развития плода появление лямбда-комплексов и, особенно, их "одноударных" разновидностей следует рассматривать с кибернетической точки зрения. В этом контексте генетически детерминированная последовательность закладки и созревания в разное время основных компонентов сложной

системы управления кардиоваскулярными функциями является отражением одного из основных принципов системогенеза – принципа гетерохронии [25].

На уровне целостного организма развивающегося плода по этой причине возникает функциональная "неуровновешенность" основных контуров (парасимпатического и симпатического) вегетативной регуляции, что не обеспечивает адекватный (характерный для взрослого организма) коррегирующий контроль за колебаниями сердцебиения в ответ на гомеостатические и адаптивные сдвиги. Как результат – в ритме сердца наблюдаются быстрые отклонения мгновенной ЧСС в обе стороны по типу двухфазных колебаний, то есть лямбда-комплексы. При действии внутренних или внешних возмущений развивается еще большая несогласованность коррегирующих влияний с недостаточно быстрым "демпфированием" колебаний ритма, что проявляется появлением характерных периодических паттернов variability. В кибернетике это явление называют перерегулированием, и оно характеризует качество процесса управления.

Данные предположения объясняют динамику изменений специфических паттернов неритмичности сердечного ритма плода по мере его созревания в I-II триместрах. В этот гестационный период коррегирующие влияния на ритм сердца формируются, главным образом, за счет доминирования "быстрого" парасимпатического нервного контура и активности существенно более медленного гуморального симпато-адреналового канала регуляции (циркулирующие катехоламины крови). В более поздние сроки антенатального развития (к 25-30 неделям), на структуру ранних паттернов неритмичности (быстрые децелерации – V-паттерн и "одноударные" комплексы) сердечного ритма плода дополнительно "наслаивается" variability, характерная для

активности симпатических нервов (быстрые акцелерации – омега-комплексы).

Общее повышение ВСР плода на этом этапе его жизни можно объяснить высокой функциональной активностью и парасимпатических, и симпатических нервов, что порождает новые кооперативные эффекты их одновременной активации (например, феномен "акцентированного антагонизма" [23]). В этих условиях упомянутое ранее явление перерегулирования в еще большей степени инициирует колебательный характер сердцебиения. Однако при этом превалируют уже другие причины, а именно – быстрота, сила, сложность и направленность эффектов вагуса на сердечный ритм (практически поцикловое влияние), кардинально отличается от реакции сердцебиения на возбуждение симпатических нервов. Последняя развивается в 5-15 раз медленнее, имеет стойкий и генерализованный характер, что сближает ее с гуморальным симпато-адреналовым каналом регуляции [24]. Когда оба вегетативных отдела достигают функциональной зрелости в ходе онтогенеза подобная "несимметричность" парасимпатических и симпатических эффектов на сердце порождает своеобразный "регуляторный конфликт", приводящий к значительному росту вариабельности сердцебиения.

Приспособительное значение этого явления трудно объяснить с точки зрения классических представлений о гомеостазе и стремления к постоянству физиологических параметров. Современные достижения в области нелинейной физики и детерминированного хаоса указывают на то, что для многоуровневых и иерархических биологических систем управления неотъемлемыми атрибутами являются нестационарность, нестабильность и неравновесность. Функционирование биосистемы в таких условиях порождает сильные колебания ее параметров, однако, это обеспечивает высокую степень самоорганизации и способность быстро адаптироваться к внешним воздействиям [26]. В данном контексте



постепенный переход в ходе антенатального развития от монотонного ритма (эмбриокардия) к ритму с высокой и разнообразной неритмичностью можно рассматривать как одно из проявлений биологической целесообразности.

При рассмотрении эффектов медикаментозного угнетения симпатической активности при введении бета1-блокатора необходимо учитывать влияние гуморального контура регуляции кардиоваскулярной системы, то есть циркулирующих в крови катехоламинов эндокринного (надпочечникового) происхождения. Это может стать дополнительным направлением в исследовании кардиоваскулярной регуляции у эмбриона и плода человека, поскольку гуморальные факторы непосредственно влияют на хронотропные и другие эффекты, опосредованные экстракардиальной иннервацией. Отсутствие реакции сердечного ритма на введение бета1-блокатора у плодов с признаками внутриутробного страдания (33,3% плодов 3-й группы) может указывать на то, что вызванная стрессом гиперкатехоламинемия нивелирует угнетающие эффекты адrenoблокаторов. С учетом эти наблюдения можно предположить, что в сроках гестации 15-20 недель плод в состоянии обеспечить высокий уровень активации гуморального звена симпато-адреналовой системы в ответ на стресс, подавляющий типичную реакцию его сердечного ритма на действие адrenoблокаторов.

Случаи неоднозначной реакции сердечного ритма плода на введение м-холино- и бета1-блокаторов, с одной стороны, подтверждают роль факторов гуморальной регуляции в условиях стресса и/или гипоксии плода, когда их содержание в крови резко возрастает, а с другой – могут характеризовать степень экспрессии и чувствительность соответствующего рецепторного аппарата сердца. В частности, три случая (из десяти) развития парадоксальной брадикардии, несмотря на введение в вену пуповины атропина, в условиях острого стресса плода при

кордоцентезе в 20-22 недели указывают либо на десенситизацию адренорецепторов к катехоламинам, циркулирующим в крови (низкая бета-адренореактивность) в связи с особенностями течения гемолитической болезни плода, либо на недостаточную функциональную зрелость адренорецепторного аппарата сердца плода в данные сроки гестации.

Таким образом, результаты выполненных исследований позволяют рекомендовать для внедрения в широкую акушерскую практику новые технологии оценки ВСП плода практически с момента отчетливой ультразвуковой визуализации сердечных сокращений (10-12 недель). Использование фетального ЭГК-холтера дает возможность не только с более ранних сроков (с 20-23 недель гестации против 28-30 недель при традиционной КТГ) проводить кардиотокографические исследования, но и по данным морфологического анализа биоэлектрической активности сердца плода получать дополнительную информацию о его оксигенации. С учетом полученных результатов и уже имеющихся научных представлений можно утверждать, что мониторингирование сердечной деятельности плода, начиная с ранних сроков гестации, специфично отражает этапы физиологического созревания его адаптационно-регуляторных систем в ходе антенатального развития и на их основе позволяет более эффективно диагностировать фетоплацентарные нарушения.

### Список литературы

1. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г.* Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2001. - №3. - С. 108-127.
2. *Абуладзе Г.В., Папиташвили А.М.* Спектральные свойства вариабельности частоты сердечного ритма плода. Норма и клиническое применение // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2003. - №2. - С. 128-137.
3. *David M., Hirsch M., Akselrod S.* Maturation of Fetal Cardiac Autonomic Control as Expressed by Fetal Heart Rate Variability // *Computers in Cardiology* 2006;33:901-904.
4. *Akiyama R., Ono H., Hochel J., Pearson J.T., and Tazawa H.* Noninvasive determination of instantaneous heart rate in developing avian embryo by means of acoustocardiogram // *Med. Biol. Eng. Comput.* 35: 323–327, 1997.
5. *André E. Aubert, Frank Beckers, Dirk Ramaekers, Bart Verheyden, Christophe Leribaux, Jean-Marie Aerts and Daniël Berckmans* Heart rate and heart rate variability in chicken embryos at the end of incubation // *Exp. Physiol.* March. 2004; 89 (2): 199-208.
6. *Crossley D., Altimiras J.* Ontogeny of cholinergic and adrenergic cardiovascular regulation in the domestic chicken // *Am J Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 279: R. 1091-R. 1098, 2000.
7. *Burggren W.W., Tazawa H. and Thompson D.* Genetic and maternal environmental influences on embryonic physiology: intraspecific variability in avian embryonic heart rates // *Isr. J. Zool.* 40: 351–362, 1994.
8. *Wakai R.T.* Assessment of fetal neurodevelopment via fetal magnetocardiography // *Exp. Neurol.* 2004 Nov; 190 Suppl1:S. 65-S. 71.
9. *Воскресенский С.Л.* Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль: Учеб. пособие. - М.: Книжный дом, 2004. - 304 с.
10. *Демидов В.Н., Сигизбаева И.К., Огай О.Ю. и др.* Автоматизированная антенатальная и интранатальная кардиотокография // *Здравоохранение и медицинская техника.* - 2005. - №9. - С. 52-53.
11. *Михайлов А.В., Константинова Н.Н., Пугина Т.В.* Внутриматочные переливания крови плоду как способ лечения отечной формы гемолитической болезни // *Акуш. и гинек.* - 1990. - №7. - С. 41-45.
12. *Савельева Г.М., Курцер М.А., Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Шалина Р.И., Клименко П.А., Коноплянников А.Г. и др.* Современные методы диагностики, лечения гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-сенсбилизации: Пособие для врачей. - М.: Изд-во МЗ РФ, 2004. - С. 28.
13. *Kamitomo M., Sameshima H., Ikenoue T., Nishibatake M.J.* Fetal cardiovascular function during prolonged magnesium sulfate tocolysis // *Perinat. Med.* 2000; 28 (5): 377–382.
14. *Amer-Wahlin I., Hellsten C., Noren H. et al.* Cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram for intrapartum fetal monitoring: a Swedish randomised controlled trial // *Lancet.* 2001; 358:534-38.
15. *Rosen K.G., Amer-Wahlin I., Luzietti R., Noren H.* Fetal ECG waveform analysis // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:485-514.
16. *Shakespeare S., Crowe J.A., Hayes-Gill B.R., Bhogal K. and James D.K.* The information content of Doppler ultrasound signals from the fetal heart // *Med. Biol. Eng. & Comp.*, 39, (6), 619-626, 2001.

17. *Bhogal K., Shakespeare S., Crowe J., Hayes-Gill B. and James D.K.* Cardiotocographs and the transabdominal fetal electrocardiogram // RCM. Midwives Journal, November, 4, (11), 372-375, 2001
18. *Стрюк Р.И., Длусская И.Г.* Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М., 2003. 160 с.
19. *Hammacher K., Huter K.A., Bokelmann J. and Werners P.H.* Foetal heart frequency and perinatal condition of the foetus and newborn // Gynaecology. 166: 349–360, 1968.
20. *Brubaker K. and Garite T.J.* The lambda fetal heart rate pattern: an assessment of its significance in the intrapartum period // Obstet. Gynaecol. 72: 881–885, 1988.
21. *Wheeler T. and Murrills A.* Patterns of fetal heart rate during normal pregnancy // Br. J. Obstet. Gynaecol. 85: 18–27, 1978.
22. *Giussani D.A., Spencer J.A.D. and Hanson M.A.* Fetal cardiovascular reflex responses to hypoxaemia // Fetal. Matern. Med. Rev. 6: 17–37, 1994.
23. *Levy M.N., Schwartz P.J.* eds. Vagal control of the heart: Experimental basis and clinical implications. Armonk: Future, 1994.
24. *Akselrod S.* Components of heart rate variability: Basic studies // Heart Rate Variability Ed / Malik M., Camm A.J.- Armonk, Futura N.Y. Publishing Com-pany, Inc., 1995.- P. 147-162.
25. *Судаков К.В.* Нормальная физиология. - М., 2006. - 704 с.
26. *Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Hausdorff J.M., Ivanov P.Ch., Peng C.-K. and Stanley H.E.* Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging // PNAS. 2002, V.99, Suppl. 1, 2466-2472.