

УДК 618.2+618.3-002]-073/7-092:612.13

ЛАХНО И.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

ЗНАЧЕНИЕ СИМПАТОВАГАЛЬНОГО БАЛАНСА КАК БИОФИЗИЧЕСКОГО МАРКЕРА ПРЕЭКЛАМПСИИ

Резюме. Преэклампсия (ПЭ) является одним из серьезных осложнений беременности, которое приводит к синдрому полиорганной недостаточности. Целью исследования было изучение взаимосвязи симпатовагального баланса и типа центральной материнской гемодинамики у беременных с ПЭ.

Материалы и методы. Было проведено изучение типа центральной материнской гемодинамики и variability сердечного ритма у 102 пациенток в 32–37 недель беременности. 30 из них были с физиологическим течением процесса гестации и составили группу I (контроля). Во II группе под наблюдением находилось 40 беременных с ПЭ легкой и средней степени. К III группе были отнесены 32 пациентки с ПЭ тяжелой степени.

Результаты. Показатели variability сердечного ритма матери отражали гиперсимпатикотонию на фоне ПЭ. Полученные данные подтверждали известную гипердинамическую модель легкой и среднетяжелой ПЭ. Сохранность гестационной гиповолемии на фоне повышенного периферического сопротивления сосудов приводила к увеличению сердечного выброса. Переход к гиповолемии и низкому сердечному выбросу отражал гиподинамическую гемоциркуляцию на фоне тяжелой ПЭ. Повышение симпатовагального баланса было признаком вазоконстрикции и гипоперфузии. Это было подтверждено наличием сильной корреляции между симпатовагальным балансом и общим периферическим сопротивлением сосудов ($R = 0,70$; $p < 0,05$), симпатовагальным балансом и сердечным индексом ($R = -0,63$; $p < 0,05$).

Вывод. Повышение симпатовагального баланса более 2,0 было биофизическим маркером ПЭ.

Ключевые слова: автономная нервная регуляция, центральная материнская гемодинамика, преэклампсия.

Введение

Преэклампсия (ПЭ) является одним из грозных гестационных осложнений, которое проявляется гипертензией во второй половине беременности и приводит к синдрому полиорганной недостаточности у матери и дистрессу плода. В ее развитии основную роль играет отсутствие полноценной трансформации узких спиральных артерий в широкие и рефрактерные к вазоактивным стимулам маточно-плацентарные сосуды [1–3]. Ишемия плаценты способствует синтезу и высвобождению в кровотоке матери вазоконстрикторов. Важную роль в патогенезе ПЭ играют синдром системного воспалительного ответа, тромбофилия, оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция [1–4]. Известно, что генерализованный сосудистый спазм, гиповолемия и гиперкоагуляция — черты тяжелой ПЭ, которая имеет раннее начало, характеризуется быстрым прогрессированием клинической картины и низкой эффективностью антигипертензивных препаратов. При легком и среднетяжелом течении ПЭ на первый план вы-

ходят симптомы, связанные с эндотелиальной дисфункцией уже в конце процесса гестации. Эти беременные поддаются консервативной терапии, но все-таки в большинстве случаев нуждаются в досрочном родоразрешении [4].

Нарушения автономной нервной регуляции матери на фоне ПЭ проявляются гиперсимпатикотонией [5–8]. Последняя оказывает влияние на тип центральной материнской гемодинамики (ЦМГ). Снижение уровня парасимпатической регуляции у беременных с ПЭ в последние годы принято связывать с уменьшением экскурсии диафрагмы на фоне значительного повышения внутрибрюшного давления [5]. Поэтому изменения симпатовагаль-

Адрес для переписки с автором:
Лакно Игорь Викторович
E-mail: igorlakhno71@gmail.com

© Лакно И.В., 2016
© «Медицина неотложных состояний», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

ного баланса могут обладать определенной ценностью в прогнозировании и ранней диагностике ПЭ, а также способствовать усовершенствованию существующих подходов к ведению данного контингента беременных.

Целью работы было изучение взаимосвязи симпатовагального баланса и типа ЦМГ у беременных с ПЭ.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике медицинской академии последипломного образования. Наблюдаемые беременные были проинформированы о методах исследования, его целях, показаниях и возможных осложнениях до включения в исследование. Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Всего были обследованы 102 беременные в сроках гестации 32–37 недель, 30 из которых были с физиологическим течением процесса гестации и составили группу I (контроля). Во II группе под наблюдением находилось 40 беременных с ПЭ легкой и средней степени. К III группе были отнесены 32 пациентки с ПЭ тяжелой степени.

У всех обследованных беременных проводили изучение типа ЦМГ методом биоимпедансной кардиографии на реографическом комплексе «Реоком» (НТЦ «ХАИ Медика», Украина) и показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) матери на 10-минутных записях в положении лежа на правом боку с помощью компьютерно-диагностической системы «Кардиолаб» (НТЦ «ХАИ-Медика», Украина). В ходе изучения ЦМГ проводили определение сердечного индекса (СИ) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). По частотным показателям ВСР оценивали значение общей мощности спектра ВСР (TP) и мощности трех спектральных компонентов: очень низкочастотного (VLF), низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF). Изучали следующие временные характеристики ВСР матери: SDNN (стандартное отклонение кардиоинтервалов), RMSSD (квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар RR-интервалов), pNN50 (процент количества пар последовательных кардиоинтервалов, отличающихся более чем на 50 мс), AMo (число кардиоинтервалов, соответствующих значению моды (или попавших в модальный интервал) в

проценте к объему выборки и стрессовый индекс, который определяется отношением высоты гистограммы к ее ширине и характеризует степень напряжения регуляторных систем организма. Все обследованные пациентки с ПЭ получали антигипертензивные препараты в соответствии с типом ЦМГ. Беременным с гиперкинетическим типом ЦМГ назначали карведилол по 6,25–12,5 мг 2 раза в сутки, эукинетическим типом — метилдопу по 250–500 мг 4 раза в сутки, а при гипокинетическим — метилдопу по 500 мг 4 раза в сутки и нифедипин по 20 мг 2 раза в сутки.

Полученные результаты обработаны статистически методами параметрической статистики (среднее — M, ошибка — m) с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований. Для сравнения данных между группами обследованных использовали тест ANOVA. Для изучения корреляции был использован тест Спирмена.

Результаты

Изучение типов ЦМГ позволило установить увеличение значений СИ и ОПСС у пациенток с ПЭ легкой и средней степени (табл. 1). У беременных с ПЭ тяжелой степени были отмечены снижение показателей СИ и значительное возрастание ОПСС, что отражало увеличение пред- и постнагрузки на сердце матери. Гиперкинетический тип ЦМГ был обнаружен у 77,8 % пациенток II группы, у остальных 22,2 % беременных с ПЭ легкой и средней степени было установлено наличие эукинетического типа ЦМГ. В III группе обследованных преобладал гипокинетический тип ЦМГ — 59,4 % беременных с ПЭ тяжелой степени. Эукинетический тип ЦМГ был отмечен у 40,6 % пациенток III группы. Таким образом, гипердинамическая модель гемодинамики с нормальным или слегка повышенным ОПСС и увеличенным сердечным выбросом была характерной для беременных с ПЭ легкой и средней степени. На фоне ПЭ тяжелой степени гиподинамический паттерн системы кровообращения на фоне значительно возросшего ОПСС и уменьшенного сердечного выброса был отражением формирующейся сердечной недостаточности.

Полученные результаты отражали угнетение вегетативной функции у беременных с ПЭ (табл. 2). Наибольшую мощность демонстрировали спектральные компоненты ВСР в области VLF,

Таблица 1. Показатели биоимпедансной кардиографии у обследованных беременных

Показатель, единицы измерения	I группа	II группа	III группа
СИ, л/мин/м ²	3,6 ± 0,8	3,9 ± 1,2*	2,2 ± 1,1* **
ОПСС, дин • с/см ⁵	1214,5 ± 128,2	1371,0 ± 203,4*	2460,2 ± 318,6* **

Примечания: * — различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$); ** — различия статистически значимы по сравнению со II группой ($p < 0,05$).

что было следствием значительной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у обследованного контингента. На фоне ПЭ было установлено возрастание активности центрального симпатического контура. Об этом свидетельствовало относительное увеличение значений АМо, стрессового индекса и LF. Гиперсимпатикотония была проявлением отсутствия гестационной перестройки автономной нервной регуляции у беременных с ПЭ. Величина симпатовагального баланса у беременных I, II и III групп соответственно составил $0,9 \pm 0,3$, $2,2 \pm 0,6$ и $4,5 \pm 1,1$. Постепенное возрастание автономного баланса у беременных с ПЭ было отмечено соответственно увеличению степени тяжести ПЭ. Значения показателей парасимпатического звена вегетативной функции — RMSSD, pNN50 и HF были снижены во II и III группах. Поэтому ПЭ уменьшала влияние n. vagus на регуляцию системы кровообращения, что сопровождалось снижением активности автономного контура и кардиореспираторной синхронизации.

Изучение корреляционных взаимоотношений между симпатовагальным балансом и показателями ЦМГ позволило выявить определенные закономерности (табл. 3). Была обнаружена слабая корреляционная зависимость между симпатовагальным балансом и СИ ($R = -0,30$; $p < 0,05$), симпатовагальным балансом и ОПСС ($R = 0,32$; $p < 0,05$) у беременных группы контроля. У пациенток с ПЭ легкой и средней степени тяжести сила корреляционной взаимосвязи в парах симпатовагальный баланс *versus* СИ ($R = -0,34$; $p < 0,05$) и

симпатовагальный баланс *versus* ОПСС ($R = 0,38$; $p < 0,05$) была практически на прежнем уровне. Отмечено возрастание силы корреляции Спирмена между симпатовагальным балансом и СИ ($R = -0,63$; $p < 0,05$), симпатовагальным балансом и ОПСС ($R = 0,70$; $p < 0,05$) у беременных с тяжелой ПЭ. Это отражало, что гипокINETический тип ЦМГ на фоне ПЭ тяжелой степени в III группе был обусловлен избыточным повышением симпатовагального баланса.

Обсуждение

Проведенные исследования позволили установить, что в положении лежа на правом боку сохранялось сбалансированное влияние автономной нервной регуляции с обеспечением протекторной роли парасимпатического звена на гемодинамику матери при физиологическом течении беременности. Именно в этой позиции беременная матка осуществляет компрессию на аорту и полую вену [5]. Известно, что значительная компрессия сопровождается снижением венозного возврата к сердцу и активирует симпатические механизмы поддержания сосудистого тонуса [4, 8]. В ходе исследования было установлено несоответствие увеличения симпатовагального баланса в ответ на сдавление брюшной аорты и нижней полой вены у женщин с ПЭ. Это дает возможность считать, что в стимуляции симпатических центров принимал участие дополнительный механизм компрессии магистральных сосудов — повышенное внутрибрюшное давление. Поэтому гиперсимпатико-

Таблица 2. Показатели ВСП у обследованных пациенток

Показатель, единицы измерения	I группа	II группа	III группа
SDNN, мс	$119,8 \pm 14,1$	$102,5 \pm 9,0^*$	$82,6 \pm 10,4^{*..}$
RMSSD, мс	$41,6 \pm 8,5$	$22,7 \pm 6,2^*$	$16,3 \pm 4,8^{*..}$
pNN50, %	$12,8 \pm 3,2$	$6,5 \pm 1,9^*$	$1,8 \pm 0,6^{*..}$
АМо, %	$34,6 \pm 5,1$	$50,4 \pm 11,3^*$	$65,4 \pm 12,1^{*..}$
Стрессовый индекс, усл.ед.	$115,2 \pm 16,8$	$403,9 \pm 34,5^*$	$1362,6 \pm 243,4^{*..}$
TP, мс ²	$3084,6 \pm 565,7$	$1568,2 \pm 347,2^*$	$825,6 \pm 117,9^{*..}$
VLF, мс ²	$2361,2 \pm 485,3$	$1130,8 \pm 181,4^*$	$541,6 \pm 85,2^{*..}$
LF, мс ²	$349,5 \pm 42,6$	$310,3 \pm 51,6^*$	$231,9 \pm 52,4^{*..}$
HF, мс ²	$375,4 \pm 56,1$	$128,6 \pm 31,4^*$	$53,1 \pm 13,6^{*..}$
LF/HF (симпатовагальный баланс)	$0,9 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,6^*$	$4,5 \pm 1,1^{*..}$

Примечания: * — различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$); ** — различия статистически значимы по сравнению со II группой ($p < 0,05$).

Таблица 3. Статистически значимая ($p < 0,05$) корреляция Спирмена между симпатовагальным балансом и СИ, симпатовагальным балансом и ОПСС у обследованных беременных

Пары показателей (X <i>versus</i> Y)	I группа	II группа	III группа
Симпатовагальный баланс <i>versus</i> СИ	$R = -0,30$	$R = -0,34$	$R = -0,63$
Симпатовагальный баланс <i>versus</i> ОПСС	$R = 0,32$	$R = 0,38$	$R = 0,70$

тония могла быть следствием абдоминальной компартментализации. Это приводило к застою венозному депонированию крови в брюшной полости, дальнейшему снижению возврата к сердцу и усилению симпатических реакций на гиповолемию. Таким образом, цепь событий: повышение внутрибрюшного давления, увеличение аортокавальной компрессии, гиповолемиа и гиперсимпатикотония — носила характер порочно-го круга. Гипотеза о значительной роли абдоминальной компартментализации в патогенезе ПЭ требует дальнейшего изучения и детализации.

Полученные в ходе работы данные поддерживают хорошо известную гипердинамическую модель легкой и среднетяжелой ПЭ. Сохраняющаяся гестационная гиповолемиа при возросшем тоне периферических сосудов обеспечивала увеличенный сердечный выброс. Дальнейший переход к гиповолемии и снижению сердечному выбросу отражал гиподинамическую гемоциркуляцию на фоне тяжелой ПЭ [4]. Указанные особенности позволяют считать гиперсимпатикотонию у пациенток с легкой и среднетяжелой ПЭ компенсаторной реакцией. Она была направлена на обеспечение перфузии во внутренних органах матери. Тяжелая ПЭ сопровождалась максимальным возрастанием симпатической регуляции. Высокое ОПСС и гиповолемиа приводили к гипоперфузии конечных органов у пациенток с тяжелой ПЭ. Таким образом, ПЭ разрушала гестационный ресеттинг автономной нервной системы, направленный на поддержание гиповолемии и низкого ОПСС.

У женщин репродуктивного возраста парасимпатическая нервная регуляция преобладает над активностью симпатического звена вегетативной функции. Это особенно характерно для I половины беременности. Повышение мощности вагального тона создает необходимые условия для возрастающего уровня эрго-, трофотропных реакций, в основе которых лежит гиповолемиа [5–7]. На фоне ПЭ отмечено увеличение активности симпатической регуляции. В ряде исследований было продемонстрировано трехкратное и более превышение мощности симпатического тона на фоне ПЭ аналогичного показателя при физиологическом течении беременности [6, 7]. Дополнительное снижение уровня парасимпатической регуляции значительно увеличивало симпатовагальный баланс у беременных с ПЭ. Уменьшение активности парасимпатического звена вегетативной функции было связано с уменьшением роли дыхательной синусовой аритмии в генезе феномена ВСР. Это могло быть обусловлено ограниченной подвижностью дыхательной мускулатуры на фоне повышения формирования абдоминального компартмента [5]. Известно, что угнетение активности автономного контура регуляции сопровождается эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом, синдромом системного воспалительного ответа матери и тромбофилией

[3]. Значительное повышение симпатовагального баланса было признаком генерализованного сосудистого спазма и гипоперфузии внутренних органов. Ранее маточно-плацентарный контур гемодинамики и почечные артерии были установлены как зоны наибольшего сосудистого сопротивления на фоне ПЭ [1, 2, 4]. Проведенная работа демонстрировала, что даже патогенетически обусловленное в соответствии с типом ЦМГ назначение антигипертензивных препаратов не обеспечивало восстановления симпатовагального баланса. Поэтому единственным эффективным лечением пациенток с тяжелой ПЭ остается прерывание беременности. Возможно, что лишь снижение внутрибрюшного давления в послеродовом периоде может способствовать восстановлению симпатовагального баланса. Симпатовагальный баланс может рассматриваться как важный биофизический маркер ПЭ, который является отражением степени тяжести заболевания и связанных с ним гемодинамических нарушений.

Заключение

Гиперсимпатикотония у беременных с ПЭ являлась следствием формирования абдоминального компартмента. Это сопровождалось угнетением парасимпатического звена автономной нервной регуляции. Повышение симпатовагального баланса приводило к гиповолемии, возрастанию ОПСС и снижению СИ. Величина симпатовагального баланса более 2,0 может считаться биофизическим маркером ПЭ. В дальнейшем необходимо проведение изучения предикторной роли симпатовагального баланса у беременных группы высокого риска по развитию ПЭ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Rosser M.L., Katz N.T. Preeclampsia: an obstetrician's perspective // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* — 2013. — 20(3). — 287-296.
2. Hladunewich M., Karumanchi S.A., Lafayette R. Pathophysiology of the Clinical Manifestations of Preeclampsia // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — 2. — 543-549.
3. Jerath R., Barnes V.A., Fadel H.E. Mechanism of development of preeclampsia linking breathing disorders to endothelial dysfunction // *Med. Hypoth.* — 2009. — 73(2). — 163-166.
4. Tamás P.I.Z., Szilágyi A. Discordant clinical characteristics suggest different pathogenesis of praeclampsia // *J. Perinat. Med.* — 2007. — 35(suppl. 2). — 278.
5. Maeda K. Preeclampsia is caused by continuous sympathetic center excitation due to an enlarged pregnant uterus // *J. Perinat. Med.* — 2014. — 42(2). — 233-237.
6. Schobel H.P., Fischer T., Heuszer K. et al. Preeclampsia — a state of sympathetic over activity // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — 335. — 1480-1485.
7. Yang C.C.H., Chao T., Kuo B.J.K. et al. Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of HR // *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology.* — 2000. — 278. — 1269-1273.
8. Andrietti S., Kruse A.J., Bekkers S.C. et al. Cardiac adaptation to pregnancy in women with a history of preeclampsia and a subnormal plasma volume // *Reprod. Sci.* — 2008. — 15(10). — 1059-1065.

Получено 16.01.16 ■

Лакно І.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти,
м. Харків, Україна

ЗНАЧЕННЯ СИМПАТОВАГАЛЬНОГО БАЛАНСУ ЯК БІОФІЗИЧНОГО МАРКЕРА ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Резюме. Преєклампсія (ПЕ) є одним із серйозних ускладнень вагітності, що призводить до синдрому поліорганної недостатності. **Метою дослідження** було вивчення взаємозв'язку симпатовагального балансу та типу центральної материнської гемодинаміки у вагітних із ПЕ.

Матеріали та методи. Було проведено вивчення типу центральної материнської гемодинаміки і варіабельності серцевого ритму в 102 пацієток у 32–37 тижнів вагітності. 30 із них були з фізіологічним перебігом процесу гестації та становили групу I (контролю). У II групі під спостереженням перебувало 40 вагітних із ПЕ легкого та середнього ступеня. До III групи було віднесено 32 пацієтки з ПЕ тяжкого ступеня.

Результати. Показники варіабельності серцевого ритму матері відображали гіперсимпатикотонію на тлі ПЕ. Отримані дані підтверджували відому гіпердинамічну модель легкої та середньої тяжкості ПЕ. Збереження гестаційної гіперволемії на тлі підвищеного периферичного опору судин призводило до збільшення серцевого викиду. Перехід до гіповолемії та низького серцевого викиду відбивав гіподинамічну гемоциркуляцію на тлі тяжкої ПЕ. Підвищення симпатовагального балансу було ознакою вазоконстрикції та гіпоперфузії. Це було підтверджено наявністю сильної кореляції між симпатовагальним балансом і загальним периферичним опором судин ($R = 0,70$; $p < 0,05$), симпатовагальним балансом і серцевим індексом ($R = -0,63$; $p < 0,05$).

Висновок. Підвищення симпатовагального балансу більше 2,0 було біофізичним маркером ПЕ.

Ключові слова: автономна нервова регуляція, центральна материнська гемодинаміка, преєклампсія.

Lakhno I.V.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,
Kharkiv, Ukraine

THE SYMPATHO-VAGAL BALANCE SIGNIFICANCE AS A BIOPHYSICAL MARKER OF PRE-ECLAMPSIA

Summary. Pre-eclampsia (PE) is one of the severe complications of pregnancy that leads to maternal polyorganic failure. The **aim** of the investigation was to determine the connection between sympatho-vagal balance and the type of maternal central hemodynamics in pregnant women with PE.

Materials and methods. Maternal central hemodynamics and heart rate variability were assessed in 102 patients at 32–37 weeks of gestation. 30 of them had healthy pregnancy and were included into the group I (control one). In the group II, 40 pregnant women with mild to moderate PE were observed. Group III consisted of 32 patients with severe PE.

Results. The maternal heart rate variability has demonstrated an increased hypersympathictonia on the background of PE. The obtained data supported the well-known hyperdynamic model of the mild to moderate PE. The persistent gestational hypervolemia with the augmented peripheral vascular resistance led to increased cardiac output. Further hemodynamic crossover to hypovolemia and low cardiac output reflected hypodynamic circulation on the background of severe PE. An increase in sympatho-vagal balance was a sign of the vasoconstriction and hypoperfusion. It was confirmed by strong correlation between sympatho-vagal balance and total peripheral vascular resistance ($R = 0.70$; $p < 0.05$), sympatho-vagal balance and cardiac index ($R = -0.63$; $p < 0.05$).

Conclusion. The increased sympatho-vagal balance more than 2.0 was a biophysical marker of PE.

Key words: autonomic nervous regulation, maternal central hemodynamics, pre-eclampsia.