

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Толмачев Иван Владиславович
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ СИСТЕМЫ «МАТЬ-
ПЛОД» В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РАННЕМ
НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

03. 03. 01 - Физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор
М.А.Медведев

ТОМСК - 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ	
ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Определение функционального состояния плода во время беременности	9
1.2 Кардиотокография	24
1.3 Неинвазивная электрокардиография плода	26
1.4 Понятие гипоксии плода и причины ее вызывающие	27
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Исследования: сводные данные.....	35
2.2 Схема исследования	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	47
3.1 Параметры сердечного ритма, характеризующие функциональное состояние плода.....	47
3.2 Оценка функционального состояния плода на основе данных вариационной пульсометрии	50
3.3 Оценка функционального состояния плода при фетоплацентарной недостаточности у беременных с гиперандрогенией в третьем триместре.	52
3.4 Проверка решающих правил для определения наличия нарушений функционального состояния плода	80
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	82
ВЫВОДЫ.....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	88

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Физиологическое течение беременности – это интеграция всех функций, в которых принимают участие нервные и гуморальные механизмы регуляции. Одной из важнейших регуляторных систем организма является вегетативная нервная система (ВНС), которая осуществляет координацию адаптационных процессов на системном, органном, тканевом и клеточном уровнях [9, 10, 17]. Сердечно-сосудистая система, являющаяся универсальным индикатором всех физиологических процессов, четко отражает состояние регуляторных механизмов и адаптивные возможности организма [4, 9]. Учитывая сказанное, при оценке функционального состояния организма в норме и при патологии придается большое значение изучению вариативности синусового сердечного ритма [10, 60, 61, 95].

В настоящее время анализ variability сердечного ритма широко используется для оценки уровня стресса, адаптационных возможностей и для оценки функционального состояния вегетативной нервной системы. Методологической основой математического анализа сердечного ритма является кардиоинтервалография (КИГ), объединяющая техническое обеспечение регистрации и систему развернутого анализа кардиоинтервалограммы. Оценка функционального состояния беременной, плода и новорожденного ребенка с помощью метода компьютерной кардиоинтервалометрии проводится сравнительно недавно [6, 60, 14, 103] такой подход к оценке адаптационных реакций рассматривают как методологически новый, позволяющий более точно определять степень нарушения регуляторных и защитно-приспособительных возможностей матери и плода. Клиническое значение variability сердечного ритма плода было впервые оценено в 1963 г., когда Non E.N. и Lee S.T. [117] отметили, что дистрессу плода предшествовала альтернация интервалов между сокращениями до того, как произошли какие-либо различимые

изменения собственно сердечного ритма. С конца 70-х – начала 80-х годов началось изучение возможности применения кардиоинтервалографии для оценки состояния плода. Экспериментальные и клинические исследования показали, что структура КИГ плода имеет выраженное сходство с таковой у взрослого человека и аналогичную природу. Ухудшение состояния плода сопровождается снижением variability ритма сердцебиений и увеличением числа интервалов одинаковой длительности [27, 28].

Согласно литературным данным, кардиоинтервалография является идеальным скрининг-методом, который может быть использован для оценки функционального состояния плода [60, 103], что будет способствовать выявлению достоверных факторов перинатального риска у новорожденных при осложненной беременности и позволит дифференцированно подходить к оценке состояния новорожденного в раннем неонатальном периоде, проводить своевременную коррекцию выявленных нарушений, что должно привести к улучшению перинатальных исходов.

Целью исследования является определение функционального состояния системы «мать-плод» в третьем триместре беременности, изучение динамики регуляторных процессов плода в норме и отклонений при возможных нарушениях.

Задачи:

- 1) Оценить функциональное состояние плода в третьем триместре беременности с помощью разработанного программно-аппаратного комплекса.
- 2) Установить функциональное состояние плода на 32-33 неделе у женщин с неосложненной беременностью.
- 3) Определить функциональное состояние плода на 32-33 неделе беременности у женщин с фетоплацентарной недостаточностью в стадии компенсации и субкомпенсации.
- 4) Определить функциональное состояние новорожденных в раннем неонатальном периоде – на 1 и 3 сутки после рождения.

Научная новизна работы.

Получены новые данные о структуре сердечного ритма плода в третьем триместре беременности. Выявлены параметры структуры сердечного ритма плода (M_0 , AM_0 , ИН, ЧСС), характеризующие его функциональное состояние. На основе указанных параметров впервые построены решающие правила, позволяющие определять наличие нарушений функционального состояния плода. Предложенная физиологическая модель адаптационной реакции плода на начальных (компенсированной и субкомпенсированной) стадиях фетоплацентарной недостаточности дает возможность проследить закономерности изменений параметров variability сердечного ритма при возрастании интенсивности воздействия на плод неблагоприятных факторов и оценить выраженность адаптационной реакции плода.

Впервые установлена взаимосвязь между показателями variability сердечного ритма, определяющими адаптационно-компенсаторными реакции сердечнососудистой системы плода в последнем триместре беременности, и показателями variability сердечного ритма доношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Практическая ценность работы.

Разработан программно-аппаратный комплекс «ФЭКГ-РЕГ», позволяющий регистрировать и анализировать интервальные характеристики сердечного ритма для оценки функционального состояния плода в третьем триместре.

Разработано устройство для регистрации сердечного ритма плода с абдоминальных электродов (патент на ПМ 79768 РФ. МПК8 А61В 5/04 Оpubл. 20.01.2009, бюл. № 2).

Построены решающие правила, позволяющие по изменениям статистических характеристик сердечного ритма определять нарушения функционального состояния плода. Расширены диагностические возможности при оценке наличия внутриутробной гипоксии.

Найдена взаимосвязь между внутриутробным функциональным состоянием плода и функциональным состоянием новорожденного, что позволяет прогнозировать раннюю неонатальную адаптацию.

Полученные результаты клинико-функциональных исследований позволяют рекомендовать перинатологам использовать программно-аппаратный комплекс «ФЭКГ-РЕГ» в женских консультациях и роддомах.

Положения, выносимые на защиту:

1) Параметры структуры сердечного ритма (M_0 , dX , AM_0 , ИН, ЧСС) на сроке беременности 32-35 нед. позволяют оценить степень риска возникновения функциональных нарушений и развития гипоксии плода с чувствительностью $Se=80\%$ и специфичностью $Sp=73\%$.

2) Функциональное состояние плода при неосложненном течении беременности, оцениваемое по показателям кардиоинтервалометрии, соответствует эйтонии, что характеризуется стабильным тонусом симпатического отдела вегетативной нервной системы.

3) Внутриутробные нарушения функционального состояния плода, связанные с фетоплацентарной недостаточностью, сопровождаются увеличением тонуса симпатической нервной системы и отражаются в статистических характеристиках сердечного ритма плода (M_0 , dX , AM_0 , ИН, ЧСС).

4) К окончанию раннего неонатального периода на третьи сутки жизни прогностически благоприятным является уменьшение тонуса симпатической нервной системы, по сравнению с тонусом, измеренным на первые сутки после рождения.

Апробация результатов.

Основные результаты докладывались и обсуждались на следующих конференциях:

- X международная научно-практическая конференция студентов,

аспирантов и молодых ученых «Современные техника и технологии», г.Томск 2005 г;

- Международная школа-семинар студентов, аспирантов и молодых ученых «Новые информационные технологии 2006», г.Судак 2006;
- XX Всероссийская научно-техническая конференция студентов, молодых ученых и специалистов «Биотехнические, медицинские и экологические системы и комплексы» (БИОМЕДСИСТЕМЫ – 2007), г.Рязань, 2007;
- VI Международный симпозиум «Электроника в медицине. Мониторинг, диагностика, терапия», г.Санкт-Петербург, 2008;
- XIV Международная научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Современные техника и технологии», г.Томск, 2008;
- III Всероссийская научно-практическая конференция «Здоровье девочки, девушки, женщины», г.Томск, 2008;
- XXI Всероссийская научно-техническая конференция студентов, молодых ученых и специалистов «Биотехнические, медицинские и экологические системы и комплексы» (БИОМЕДСИСТЕМЫ – 2008), г.Рязань, 2008;
- XV Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Современные техника и технологии», г.Томск, 2009;
- XXII Всероссийская научно-техническая конференция студентов, молодых ученых и специалистов «Биотехнические, медицинские и экологические системы и комплексы» (БИОМЕДСИСТЕМЫ – 2009), г.Рязань, 2009.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ [2, 33-44, 50 ,54, 65, 67-74, 133, 86, 87], из них 5 (2 тезиса, 3 статьи) в журналах

рекомендованных ВАК, 1 патент на полезную модель, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Гранты и НИР.

Грант РГНФ № 03-06-00511а/Т «Неинвазивные методики мониторинга и коррекции функциональных отклонений в системе мать-плод-новорожденный и детей до 10 лет» (2004-2005 гг.)

Грант Областной администрации г. Томска (гос. контракт № 322/1 от 09 июля 2007 г.) «Разработка и создание программно-аппаратного комплекса для мониторинга состояния системы мать-плацента-плод с последующей организацией службы сопровождения беременности» (2007-08 гг.)

Госконтракт № 02.740.11.0083 «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (2009-2013 гг.)

Вклад автора в работу.

Основные результаты получены автором самостоятельно – осуществлялся отбор и наблюдение исследуемых, проведение обследований при помощи разработанного метода, обработка полученных данных, разработка программных и технических средств для анализа сигналов получаемых с абдоминальных электродов, а также для хранения информации о пациентках.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 101 странице машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и списка литературы. Материал диссертации иллюстрирован 15 рисунками и 11 таблицами. Библиографический указатель включает 141 источник, из них 97 — на русском и 44 – на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение функционального состояния плода во время беременности

Необходимость наблюдения за состоянием плода на протяжении беременности возникает достаточно часто, особенно если последняя протекает или завершается с осложнениями. Многие клинико-экспериментальные наблюдения показывают, что поражение какого-либо органа матери ведет к нарушению развития плода [89-93]. Независимо от причин, приводящих к изменениям функционального состояния, плод отвечает универсальными реакциями — перестройкой деятельности сердечно-сосудистой системы и перераспределением кровообращения. Причиной создания систем наблюдения за состоянием плода в течение беременности стала необходимость обнаружения изменений функционального состояния плода с возможностью вмешательства специалиста прежде, чем наступят необратимые изменения.

Частота сокращений сердца. Сокращения сердца возникают на 22-23 день, сразу после образования трубчатого сердца. В это время длина эмбриона около 3 мм. На 5-й неделе сокращения еще слабы и неритмичны. С 6-й недели с помощью эхокардиографии удастся регистрировать сокращения сердца. В этом возрасте сокращения становятся более ритмичными, их частота достигает 110 в 1 мин. В дальнейшем частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличивается и к 8-12-й неделе составляет 165-175 в 1 мин. К середине внутриутробного периода ЧСС уменьшается до 140 в 1 мин, к концу внутриутробного развития она составляет около 130 в 1 мин. ЧСС плода отличается непостоянством. Кратковременные (на 3-4 с) замедления сокращений до 70-100 в 1 мин наблюдаются во время движений плода.

Длительность сердечного цикла у плода (0,35-0,48 с) меньше, чем у взрослых (0,8 с). Меньшую длительность имеет не только диастола

(0,15-0,24 с, у взрослых — 0,5 с), но и систола желудочков (0,17 0,25 с, у взрослых — 0,3 с). Систола приблизительно на 10% продолжительнее диастолы [90].

Нагнетательная функция. Основная особенность деятельности сердца плода состоит в том, что оба желудочка нагнетают кровь в аорту, в большой круг кровообращения. Через малый круг протекает лишь очень небольшое количество крови.

Максимальное давление, создаваемое правым желудочком у плода (60-70 мм. рт. ст.), гораздо выше, чем у взрослых (25 мм. рт. ст.). Максимальное давление в левом желудочке плода 50-60 мм. рт. ст. Правый желудочек создает большее давление в связи с тем, что кровь из него должна преодолеть сопротивление артериального потока.

Метод эхокардиографии позволил определить систолический объем и ЧСС у плодов, находящихся в организме матери. С 6,5 до 8 мес. систолический объем увеличивается от 1 до 3 мл, минутный объем от 150 до 450 мл. Маленькое сердце плода обеспечивает ткани в 2-3 раза большим количеством крови, чем у взрослого человека.

Регуляция деятельности сердца. Имеются 2 основные уровня регуляции деятельности сердца: внутрисердечные регуляторные механизмы и внесердечные. Внутрисердечные механизмы обеспечивают гетерометрическую и гомеометрическую саморегуляцию его сокращений.

Гетерометрическая саморегуляция основана на законе растяжения («законе сердца») Франка-Старлинга. В опытах на плодах животных показано, что закон растяжения проявляет себя еще до рождения. Наблюдения над плодами человека в материнском организме также говорят о том, что их сердце может реагировать на изменения венозного притока в соответствии с этим законом. Однако миокард плодов относительно слабо растягивается притекающей к нему кровью. Растяжение миокарда

ограничивается также малой длительностью диастолы. Таким образом, гетерометрическая саморегуляция у плодов существует, но значение ее, вероятно, невелико [92].

Гомеометрическая регуляция проявляется, в частности, зависимостью систолического объема от ЧСС. У плодов такая зависимость четко выражена. Увеличение ЧСС у них, как правило, сопровождается увеличением систолического объема. Но и гомеометрическая саморегуляция у плодов имеет ограниченные возможности.

К внесердечным механизмам регуляции относятся влияния на сердце гуморальных факторов и центробежных нервных волокон.

Иннервация сердца парасимпатическими и симпатическими волокнами начинается в эмбриональном периоде. Но изменения деятельности сердца при их раздражении возникают гораздо позже. Лишь в последней трети внутриутробного развития раздражение периферического отрезка блуждающего нерва плодов животных начинает вызывать небольшое уменьшение ЧСС. Возбуждение парасимпатических сердечных нервов усиливается во время родов.

Сведения о влиянии симпатических нервов на деятельность сердца плодов противоречивы. Введение блокаторов β -адренорецепторов (пропранолола) в конце беременности не влияет на ЧСС плода. Следовательно, тоническое влияние симпатических нервов на сердце отсутствует. С другой стороны, имеются данные, что симпатические центры у плодов находятся в состоянии слабого тонического возбуждения [88].

Возможно, что увеличение ЧСС при шевелениях плода в конце беременности вызывается возбуждением симпатических нервных центров.

Морфологи обнаружили у плодов прессорецепторы и хеморецепторы в синокаротидной и аортальной рефлексогенных зонах. Но рефлекторная регуляция деятельности сердца импульсами этих рецепторов развита еще очень слабо.

В целом во время внутриутробного развития нервная регуляция деятельности сердца имеет небольшое значение. ЧСС плода определяется в основном автоматизмом водителя ритма. Тем не менее, у плода закладываются основы дальнейшего развития рефлекторной регуляции деятельности сердца.

Гуморальные факторы вызывают изменения деятельности сердца у плода лишь при относительно высоких концентрациях. Чувствительность сердца к ацетилхолину появляется у эмбрионов до развития парасимпатической иннервации. Уже у 5-6 недельных эмбрионов ацетилхолин вызывает уменьшение ЧСС. Следовательно, холинорецепторы в сердце развиваются рано.

Чувствительность сердца плодов к норадреналину очень низка. Адреналин либо не оказывает влияния, либо влияет необычно, уменьшая ЧСС. Функция β -адренорецепторов в сердце плодов развита слабо (их специфический активатор изопротеренол вызывает очень слабые реакции).

Особенностью сердца плодов является низкая реактивность на изменения внеклеточной концентрации ионов кальция, что сочетается с высокой сократимостью волокон миокарда. Это объясняют хорошо развитыми внутриклеточными механизмами транспорта кальция к миофибриллам и его удаления [62].

Развитие экстракардиальной регуляции сердечного ритма плода. Анализ развития регуляции сердечного ритма плода целесообразно проводить в соотношении созревания нервной системы и других внутренних органов и систем. В настоящее время общепризнано, что сердце начинает реагировать на нейромедиаторы значительно раньше становления постоянной центральной регуляции его деятельности. Созревание периферического нервного аппарата миокарда заканчивается в антенатальный период до возникновения центральных симпатических и парасимпатических влияний [88]. В общем, в раннем онтогенезе отмечается определенная последовательность нейрогуморальных влияний 12

на сердце: появление чувствительности к медиатору на донервной стадии развития, созревание периферического (интрамурального) нервного аппарата сердца и возникновение ответа на стимуляцию нерва, включение центральной регуляции сердечного ритма. По мере нарастания тонического влияния нервной системы происходит изменение метаболизма и лабильности синусового узла [83].

Становление симпатической регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в онтогенезе происходит раньше, чем холинэргической. Это проявляется и значительной ЧСС у плодов и новорожденных, низкой лабильности сердца, раннем проявлении прессорных реакций сосудов и нестойким их характером [62, 83, 88].

Таким образом, регуляция ритма сердца плода осуществляется преимущественно адренергическими структурами вегетативной нервной системы и соответствует степени морфологического и функционального развития ЦНС и характеру обмена веществ в организме.

При формировании механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы наблюдаются расхождения между готовностью периферических нервных структур и их использованием центральными нервными образованиями. Барорецепторы в дуге аорты и каротидном синусе видны уже у 20 мм плода. В это же время обнаружены катехоламины в хеморецепторах каротидного синуса [88]. До появления рефлекторной регуляции сердечной деятельности проявляются внутрисердечные рефлексы [92]. Устойчивость эпизодических брадикардических реакций у новорожденных является благоприятным признаком в плане прогноза дальнейшего психомоторного развития [55].

В целом в онтогенезе выявляется определенная этапность в становлении механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы — от внутрисердечной нервной регуляции, высокой гуморальной чувствительности сердца и сосудов и формирования систем центральной нервной регуляции при «готовности» периферических нервных аппаратов 13

к становлению тонических влияний центра и созреванию рефлекторной саморегуляции.

И.П.Павлов подверг тщательному анализу функции сердечных нервов, среди которых он выделил нервы, ритмические влияющие на ЧСС, и нервы динамические, изменяющие возбудимость миокарда. Влияние симпатических нервов выражается, в частности, в инотропном эффекте сердца, мобилизации метаболических ресурсов миокарда, что обеспечивает быструю приспособляемость органа к работе в период экстренных напряжений [6].

Благодаря ганглионарной системе реализуются местные рефлекторные и компенсаторные процессы в миокарде. Раздражения симпатических ганглиев вызывают грубые, малокомпенсируемые нарушения симпатической регуляции. При повреждении узлов симпатической нервной цепочки включаются механизмы внутрисистемной компенсации в результате дублирования функций сохранившимися ганглиями и усиления их активности, а также резкой сенситизации структур миокарда к медиаторам адреналовой природы [91].

Циркулирующие в крови нейромедиаторы являются обязательным звеном цепных нейрогуморальных реакций. Они выполняют компенсаторную функцию, замещая собой недостаток нервнопроводниковых влияний [94]. Считается, что отсутствие эффекта десимпатизации ткани связано с повышением в крови уровня катехоламинов (КА) и с усилением их захвата десимпатизированной тканью. Попадая в жидкие среды организма, они превращаются в дистантные медиаторы и могут действовать практически на все клетки организма. Оптимальное поступление КА к тканям является обязательным условием для поддержания нормального обмена веществ в клетках. Поэтому некоторые авторы называют катехоламины крови «жидким симпатикусом» [66]. Дефицит и избыток КА в тканях приводит к дистрофиям. Например, при развитии миокардиодистрофии после стрессовых воздействий основную роль играет массивное освобождение эндогенных КА из синаптических терминалов в 14

миокард в результате чрезмерного раздражения симпатической нервной системы, а затем - истощение запасов КА и их дефицит. Доказано, трофическое влияние КА на структуру и функции переднего, среднего и заднего гипоталамуса, аденогипофизарной, эрго- и трофотропной зоны подбугорья [88].

Реакция миокарда при развитии дистрофических изменений заключается постепенным снижением чувствительности к КА. Через 28 дней после повреждения седалищного нерва реакция на адреналин изолированного сердца практически отсутствовала, а через 60-90 дней наблюдалось, урежение сердечного ритма. В условиях одновременного применения паратгормона, тироксина чувствительность к адреналину в указанные сроки была резко повышена [88].

Несомненное влияние на характер изменений частоты сердечных сокращений плода (ЧСП) оказывает двигательная активность плода. Во вторую половину беременности плод растет быстрее плаценты. Это несоответствие компенсируется в основном за счет увеличения скорости кровообращения плода. У него представлены два основных вида мышечной деятельности динамическая и статическая. Это предопределяет, наряду с индивидуальными особенностями организма, развитие функциональной системы вегетативного обеспечения, как миокарда, так и организма в целом, в зависимости от направленности, интенсивности и продолжительности указанных статических и динамических нагрузок.

По данным Э.В. Земцовского (1995) [82] в процессе адаптации к кратковременным динамическим нагрузкам высокой интенсивности происходит не только увеличение мощности анаэробного механизма обеспечения, но и образование жестких корреляционных связей между величиной ЧСС, размерами камер сердца и массой миокарда уже в состоянии физиологического покоя. Последнее обстоятельство позволяет сердцу как функциональной системе мгновенно включаться в работу максимальной мощности. При длительных интенсивных динамических нагрузках на фоне 15

увеличения объема сердца проявляется тесная отрицательная корреляция доли случайных колебаний ЧСС и ударного объема с одновременным уменьшением количества достоверных связей между показателями функции сердца, что хорошо согласуется с принципом экономизации функций и теорией функциональных систем И.К. Анохина [7]. Уменьшение числа связей между отдельными элементами функциональной системы увеличивает «число степеней свободы» этих элементов, что в конечном итоге способствует достижению функционального оптимума при выполнении физической работы различной мощности и длительности.

Показатели сердечного ритма плода. Цель, которую нужно преследовать постоянно в течение беременности и родов – охрана здоровья плода с ранним обнаружением и коррекцией его патологического состояния. Достижению этой цели помогает электронный контроль фетальной частоты сердечных сокращений — изобретение, используемое в акушерской практике с конца 1960-х годов [110]. Предполагалось, что этот метод обеспечит достоверную диагностическую информацию, которая будет полезна в установлении дистресса плода, и врачебное вмешательство позволит уменьшить перинатальные потери.

Главным стимулом для использования непрерывного электронного мониторинга ЧСП были результаты исследования American Collaborative Perinatal Study [102, 103]. Авторы анализировали перинатальные исходы почти 25 000 одноплодных беременностей, завершившихся между 1959 и 1965 в 15 родовспомогательных учреждениях США. Их цель состояла в том, чтобы оценить, насколько достоверно аускультация сердечных тонов плода определяла перинатальный риск. Протокол выслушивания включал измерение ЧСП каждые 15 минут в течение первого периода родов и каждые 5 минут в течение периода изгнания. В схватку исследование не проводилось. Только у 1/5 всех обследованных женщин требования протокола были выполнены, а у остальных матерей аускультативная оценка осуществлялась через промежутки времени более длительные в 16

сравнении с регламентированными. Исследователи показали, что патологическая ЧСП слабо коррелировала с низкой оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте (3 балла или меньше), гибелью плодов и новорожденных, но не была связана с неблагоприятными неврологическими исходами. Главная трудность интерпретации значений измеренной с помощью стетоскопа ЧСП заключалась в неспецифичности аномальных изменений. Таким образом, полученные результаты не доказывали того факта, что аускультативный метод неэффективен в идентификации скомпрометированных плодов, но показали, что патологическая ЧСП была неопределенной, потому что большинство младенцев было рождено в хорошем состоянии.

Первое сообщение, которое описывало клиническое использование электронного мониторинга ЧСП, поступило от R.H. Paul and E.H. Hon, 1970 [113, 126]. Они описали свои наблюдения с применением электронного контроля у 6 % из 4561 родившихся младенцев. Показанием к использованию КТГ являлись патологическая ЧСП, определявшаяся выслушиванием, меконий в околоплодных водах, не соответствующие нормальным данные партограммы, дородовое излитие околоплодных вод и другие осложнения типа артериальной гипертензии или перенашивания беременности. При сравнительном анализе полученных результатов с таковыми у R.S. Benson and co-workers, 1968 [102, 103], не было найдено различий в частоте оценок по шкале Апгар. Однако, по заключению авторов, электронный контроль был выгоден при беременности высокого перинатального риска из-за обнаружения «меньшего числа младенцев, родившихся в депрессии, у женщин основной группы по сравнению с ожидаемым».

Наружный (недирективный) электронный мониторинг ЧСП. Необходимости вскрытия плодных оболочек и внутриматочной инвазии можно избежать, используя трансабдоминальные датчики для контроля ЧСП и маточной активности. Самый простой метод использует Doppler-принцип. Ультразвуковые волны испытывают возмущение по частоте, поскольку они отражаются от перемещающихся сердечных клапанов и от17

пульсирующей крови, изгнанной в течение систолы. Аппарат состоит из преобразователя, который испускает ультразвук, и датчика для обнаружения изменений в частоте отраженных волн. Преобразователь помещается на брюшную стенку матери, смазанную гелем (воздух проводит ультразвук плохо) в точке наилучшего выслушивания сердцебиения плода. Устройство фиксируется поясом. Необходимо следить за тем, чтобы пульсация аорты матери не была перепутана с ЧСП.

Ультразвуковые Doppler-сигналы редактируются с помощью электроники прежде, чем данные частоты сердечных сокращений плода записываются на бумагу. Отраженные от работающих сердечных, клапанов ультразвуковые сигналы проходят через микропроцессор, который сравнивает поступающие сигналы с самым последним предыдущим сигналом. Этот процесс называется автокорреляцией и основан на предположении, что ЧСП имеет правильный ритм, а «шум» случаен и неправилен. Такая электронная обработка улучшила качество слежения за ЧСП «внешним» образом. Стало популярным наблюдение за ЧСП и характером сократительной деятельности матки рожавшей женщины посредством центрально расположенных электронных дисплейных блоков. Но до сих пор важен непосредственный контакт с роженицей для определения динамики раскрытия акушерского зева и продвижения по родовому каналу подлежащей части плода.

Паттерны ЧСП — группа параметров, объединяющая моду - базальную частоту сердечных сокращений (БЧСС) — наиболее часто встречающуюся ЧСП и отклоняющиеся от этой величины периодические увеличение и уменьшение ЧСП, связанные с сокращениями матки. Общепринятой нормальной БЧСС в третьем триместре является величина в пределах 120-160 уд/мин,

Брадикардия. Брадикардия — снижение БЧСС более чем до 120 уд/мин, которое продолжается 15 минут или больше [111, 112]. Однако ЧСП между 100 и 119 уд/мин, в отсутствие других отклонений не18

указывает на компретацию плода. Такая низкая, но потенциально нормальная БЧСС наблюдалась у 2% женщин в течение срочных родов приблизительно 50 минут. Числовые пределы умеренной брадикардии находятся от 80 до 100 уд/мин, а выраженной брадикардии — меньше чем 80 уд/мин в течение 3 минут или более [102]. Устойчивое снижение ЧСП до 100 уд/мин у доношенного адаптированного к гипоксии плода проявляет влияние на его миокард низкочастотного осциллятора неспецифической активирующей системы мозга. Умеренная брадикардия без децелераций или акцелераций, по данным Gilstrap III L.C. 1987 [114], не доказывает нарушения благосостояния плода. Ацидоз артериальной крови пуповины ($pH < 7,2$) был выявлен у плодов с умеренной брадикардией, ЧСП=90-119 уд./мин (у 1/3 из 53), и выраженной брадикардией, ЧСП<90 уд./мин (у 2/5 из 63), в течение второго периода родов. Ни одному из них реанимация не потребовалась. Из других состояний плода, сопровождающихся, указанными характеристиками ЧСП, авторы указывают на внутрисердечную блокаду и дистресс, например, при отслойке плаценты.

Тахикардия. Тахикардия оценивается как умеренная, если БЧСС равна 161-180 уд/мин, и выраженная, если БЧСС — 181 или более [111]. Наиболее часто встречается в течение материнской лихорадки.

Указанный показатель сердечного ритма описан при компретации плода, аритмии сердца и назначении матери таких лекарственных препаратов, как атропин или ритодрина гидрохлорид.

Вариабельность сердечного ритма плода. Вариабельность БЧСС — важный индекс сердечно-сосудистой функции, регулируемый медиаторами автономной нервной системы и представляющий собой девиации в ЧСП. Она дифференцируется на кратковременную и длительную.

Кратковременная изменчивость отражает мгновенные осцилляции частоты сердечных сокращений от одного биения (R-волна) к следующему. Это интервал времени между кардиальными систолами, зарегистрированными со скальп-электрода. Внешние ультразвуковые 19

методы могут регистрировать ошибочные «нормальную» изменчивость и «патологическое» отсутствие variability в течение времени записи [123].

Длительная variability (ДВ) используется для описания колебательных изменений ЧСП в течение 1 минуты, определяющих волнообразный характер основной линии. Нормальная частота таких волн — 3-5 в минуту [111].

Снижение variability (СВ) сердечного ритма может указывать на серьезную компрометацию плода R.H. Paul и соотр., 1975 [126], сообщили, что снижение изменчивости ЧСП в комбинации с децелерациями наблюдалось на фоне ацидоза. Они анализировали этот показатель за 20 минут до рождения плодов у 194 женщин и определили уменьшенную изменчивость как 5 или меньшее количество уд/мин относительно основной линии. Это определение относилось к продолжительной и кратковременной variability, потому что они были неразличимы. Показатель рН крови на поверхности головки плода составлял 7,10, когда глубокие децелерации сочетались с СВ ЧСП до 5 уд/мин или меньше, и достоверно отличался от рН=7.20, когда выраженная variability ЧСП сочеталась с аналогичными децелерациями. Анализ variability сердечбиений независимо от децелераций показал некоторое снижение оценки по Apgar, когда изменчивость была 5 или меньше уд/мин, сопутствуя выраженному ацидозу у плода.

Выраженный ацидоз у плода может сочетаться со снижением variability ЧСП у матерей с диабетическим кетоацидозом.

Частой причиной СВ ЧСП является использование анальгетических средств в родах. Различные лекарственные препараты, оказывающие депрессивное влияние на ЦНС, могут вызывать транзитное снижение variability ЧСП. В эту группу включены наркотики, барбитураты, фенотиазиновые производные (например, аминазин), транквилизаторы (например, диазепам) и общие анестезирующие средства, СВ ЧСП20

встречается регулярно при назначении меперидина и может длиться от 30 до 45 минут или более в зависимости от пути введения. Аналогичная ситуация наблюдается при использовании фентанила эпидурально для аналгезии родов [135]. Очевидно, лекарственная интервенция может приводить к ошибочной интерпретации такого феномена, как СВ ЧСП.

Из проведенного анализа следует, что авторы, выделяя критерии патологической КВ и ДВ, подтверждают их на уровне основной тенденции. Отсутствие адекватной объяснительной модели еще больше затрудняет оценку состояния плода. Прогностическое значение указанного показателя зависит от степени интеграции функций организма плода. СВ. может отражать ФС оперативного покоя при завершённой адаптации к гипоксии и состояние динамического рассогласования при избыточности (избыточности симпатических реакций) или недостаточности (подавлении симпатических реакций) вегетативного обеспечения поведенческих реакций плода.

Провокационный окситоциновый тест (ПОТ). Поздние децелерации ЧСП связывались с плацентарной недостаточностью. Окситоцин вводился женщинам с подозрением на эту патологию с целью демаскировать опасность для плода при ее компенсированной форме [120]. Опираясь на это положение, M. Ray and coll. (1972) [129] разработали провокационный окситоциновый тест. Критерием положительного теста было наличие унифицированных децелераций ЧСП на высоте маточного сокращения или сразу вслед за ним, которые повторились при последующих эпизодах маточной активности. Тест повторялся еженедельно в совокупности с определением суточной экскреции эстриола у 66 женщин с гистологическим течением беременности. Авторы пришли к выводу, что негативный (нормальный) ПОТ прогнозирует фетальное здоровье, а патологический — неблагоприятные условия для развития плода. Средняя продолжительность исследования у одной пациентки составила 90 минут.

В заключение целесообразно привести данные K.J. Staisch и коллег, 1980 [131], которые исполнили 435 тестов у 217 беременных высокого21

риска. Прогностическая значимость ПОТ оценивалась без учета клинических данных. 2/3 тестов были ложноположительными и 15% — ложноотрицательными. Они выделили ограничения использования ПОТ и подчеркнули преимущественное влияние клинического решения на акушерскую тактику при беременности высокого риска.

Нестрессовый тест (НСТ). К концу 70-х годов ПОТ был вытеснен НСТ, как первичным показателем фетального здоровья. НСТ-тест более удобен для воспроизведения и нормальные его результаты используются для выделения ложноположительного ПОТ [113]. Отмечено, что в большинстве исследований поддерживался вывод об НСТ-тесте как о простом предикторе фетального благосостояния. Хотя нормальный ответ (акцелерация) свидетельствовал о благоприятном результате, отсутствие такового было трудно интерпретировать. Универсальную ценность это исследование приобретает с 32 недель беременности.

К настоящему времени накоплено много различных вариантов интерпретации реактивного НСТ-теста. Некоторые исследователи опубликовали данные, что частота ложноположительных результатов НСТ составляет 50%. Так как здоровые плоды могут не иметь шевелений в течение 75 минут, R. Brown and J. Patrick 1981 [105], с целью увеличения прогностической значимости предложили реактивность теста оценивать в течение 80 минут, ареактивным признавать его при отсутствии акцелерации на фоне шевеления после 120 минут исследования.

Дистресс плода. По мнению авторов Williams и соавт. [111], термин «дистресс плода» в англоязычной литературе имеет много синонимов: опасность, бедствие, страдание, притеснение, преследование. Он трактуется довольно широко и в то же время является универсальным атрибутом, например, второго периода родов. Неопределенность оценки состояния плода, основанной на интерпретации моделей ЧСП, вызвала использование описаний типа «достоверные» и «недостоверные». Причем эти образцы в течение родов динамически связаны: они могут быстро изменяться от 22

достоверных к недостоверным и наоборот. Поэтому заключение акушера о нарушении благосостояния плода должно носить вероятностный характер. Следует признать, что большинство диагнозов патологического состояния плода на основе моделей ЧСП является субъективными клиническими суждениями и неизбежно содержат в себе ошибку. Это объясняется частично тем, что паттерны ЧСП являются отражением в большей степени физиологических изменений. Нормальные роды — процесс повторяющихся эпизодов гипоксии плода с развитием у него ацидоза.

Оценка дистресса плода на основе моделей ЧСП часто упрощается. Классическая триада замедлений частоты сердечных сокращений — ранние, поздние, переменные — сама по себе не определяет внутриутробного страдания плода. Критический интервал времени, в течение которого наблюдаются патологические образцы ЧСП, часто игнорируется при обсуждении дистресса. Например, требуется значительное время для развития ацидоза у плода при окклюзии пуповины, Watanabe и соавт., 1992 [98], показали, что периодическое (через 80 сек) полное сжатие пуповины продолжительностью 40 секунд в течение 30 минут у внутриутробных ягнят приводит только к умеренному ацидозу. По данным Clapp J.P. и колл., (1988) [107] в эксперименте при частичной 1 минутной окклюзии пуповины каждые 3 минуты повреждение мозга наступает через 2 часа.

В целом акушерская тактика при выявлении патологических моделей ЧСП состоит в ликвидации факторов, которые потенциально с ними связаны. Например, врачебное влияние может включать прекращение введения окситоцина, поворот матери на бок, внутривенное вливание жидкости, предоставление кислорода через маску 8-10 л/мин, ликвидацию гипотензии на фоне эпидуральной анестезии, проведение амниоинфузии. Если эти мероприятия неэффективны, то целесообразно сделать приготовления для быстрого окончания родов. Большое количество фактов указывает на то, что даже такая «идеальная» акушерская тактика не предотвращает внутриутробную смерть плода или поражение ЦНС младенца. С другой23

стороны, гипердиагностика дистресса плода приводит к неоправданной частоте оперативного родоразрешения, росту заболеваемости матери, напряжению адаптационных механизмов новорожденного, увеличению себестоимости госпитализации.

В настоящее время состояние плода во время беременности и родов может быть оценено при помощи широкого спектра диагностических методов [18], многие из них широко используются в клинической практике:

1.2 Кардиотокография

Регистрация изменений числа сердечных сокращений плода одновременно с изменениями сократительной активности матки и шевелениями плода с помощью электронной аппаратуры получила название кардиотокографии (КТГ).

По современным представлениям, кардиотокограмма состоит из трех элементов: кардиограмма (кардиотахограмма) плода — регистрация сердечной деятельности плода; токограмма — регистрация сократительной активности матки; актограмма — регистрация шевелений плода.

Существуют различные способы регистрации кардиотокограмм (КТГ). Изменение частоты сердечных сокращений плода (ЧСС) может быть зарегистрировано неинвазивно – с использованием ультразвуковых датчиков расположенных на передней брюшной стенке матери или инвазивно — посредством фиксации спирального электрода на предлежащей части плода с прямой регистрацией ЭКГ [18].

Одновременная регистрация частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода, двигательной активности плода и схваток, осуществляется в течение, как минимум, 30 мин., что необходимо для адекватного анализа КТГ. Точность антенатальной диагностики нарушений состояния плода по данным КТГ составляет 75-85%, а интранатальной 95-98% [137].

Оценка КТГ является многофакторной, то есть включает в себя рассмотрение всех параметров сердечной деятельности плода. Односторонний подход, при котором обращают внимание на одну из

характеристик без учета остальных, чреват ошибками диагностики функционального состояния плода. Для осуществления принципа многофакторности представляется целесообразным последовательное рассмотрение таких основных параметров КТГ, как

- *базальный ритм,*
- *вариабельность,*
- *акцелерации,*
- *децелерации.*

Базальная частота сердечных сокращений (БЧСС) плода является средней от частоты числа сердечных сокращений плода за определенный промежуток времени, в промежутках между схватками, без учета акцелераций и децелераций. Минимальная продолжительность записи КТГ, в течение которой можно судить о базальном ритме, равна 10 мин. Размах колебаний базального ритма не выходящий за пределы физиологической нормы, составляет от 120 до 160 в минуту.

Увеличение базального ритма выше 160 является легкой *тахикардией*, а выше 180 — выраженной тахикардией. Снижение базального ритма ниже 120 свидетельствует об умеренной *брадикардии*, а ниже 100 в минуту о выраженной брадикардии.

Появление на КТГ только тахикардии или брадикардии без других изменений (монотонность ритма, децелерации) не ухудшает прогноз и скорее обусловлено идиопатической синусовой брадикардией плода или врожденным заболеванием сердца. О снижении резервных возможностей плода в большей степени свидетельствует появление брадикардии, а не тахикардии [7].

О **вариабельности** судят по отклонению от среднего уровня базального ритма в виде осцилляций (колебаний ЧСС). Различают кратковременные (мгновенная вариабельность «от удара к удару»)

осцилляции и медленные осцилляции сердечного ритма плода, которые характеризуются амплитудой и частотой, определяемыми за минуту.

Акцелерацией называется увеличение ЧСС плода на 15 и более ударов в минуту и продолжительностью более 15 секунд по сравнению с базальным ритмом.

Все увеличения ЧСС плода имеющие параметры ниже вышеуказанных относятся к показателю variability и трактуются как медленные осцилляции.

Наличие акцелераций является результатом возбуждения симпатической нервной системы плода и бывает спонтанным или связанным с движениями плода. Акцелерации, возникающие в ответ на движения плода, называются спорадическими (поскольку на токограмме, как правило, нет выраженных изменений, кроме небольших узких пиков).

Наоборот, акцелерации, возникающие в ответ на маточные сокращения, носят название периодических (по аналогии со схватками).

Децелерацией называется уменьшение ЧСС плода на 15 и более ударов в минуту и по продолжительности более 15 секунд по сравнению с базальным ритмом.

В клинической практике возможно применение смешанных вариантов проведения кардиотокографии: наружной кардиографии и внутренней кардиотокографии или внутренней кардиографии и наружной кардиотокографии.

Основными недостатками данной методики является недоказанная безопасность воздействия ультразвука на развивающийся плод, и как следствие, невозможность проведения круглосуточного мониторинга.
[8,18, 45,116]

1.3 Неинвазивная электрокардиография плода

В 1906 году Эйнтховен описал использование гальванометра для регистрации сердечной активности взрослого, а через 5 лет (1911 г.)²⁶

немецкий исследователь М. Кремер (M. Cremer) при помощи метода инвазивной электрокардиографии выделил электрическую активность плода. [57, 110]

Задолго до 1911 года было показано, что электрическая активность сердца плода может быть определена неинвазивно на поверхности живота матери. Для получения смешанного сигнала, содержащего информацию о сердечной активностью матери и плода могут быть использованы внешние электроды. Однако, амплитуда материнского сигнала на поверхности живота обычно больше 100мкВ, тогда как у плода только 10-20 мкВ, и зачастую может быть меньше, в зависимости от положения электродов на животе, а также от предлежания плода и срока гестации. Очевидно, что для получения полезной информации, необходимо выделить сигнал ЭКГ плода из смеси сигналов, в которой он значительно замаскирован, как материнским сигналом, так и шумом [137].

1.4 Понятие гипоксии плода и причины ее вызывающие

Гипоксия плода (hypoxia fetus) — нарушение физиологического состояния плода, возникающее при недостаточном снабжении кислородом его тканей и органов или неадекватной утилизации ими кислорода.

В основе патогенеза хронической внутриутробной гипоксии лежит преобладание анаэробного гликолиза с увеличением концентрации молочной кислоты в пуповинной крови [11]. В свою очередь, развитие гипоксического метаболического ацидоза у новорожденных является биохимическим проявлением недостаточности синцитио-капиллярных мембран терминальных ворсин плаценты, которые служат основным местом внутриутробного газообмена [29]. Повреждение ранее сформированных синцитио-капиллярных мембран наступает в связи с распространенными циркуляторно-дистрофическими нарушениями, а также воспалительной или иммунной альтерацией трофобласта [60]. Как правило, эти изменения сочетаются с множественными функциональными нарушениями последа с поражением не только дыхательной, но и трофической, эндокринной, 27

выделительной и иммунной функций. В связи с этим у новорожденных имеются признаки гипоксии, гипотрофии в сочетании с проявлениями полиорганной недостаточности, степень тяжести которой находится в прямой зависимости от площади поврежденных мембран и продолжительности воздействия патогенных агентов на ворсины хориона [53].

Наличие хронической плацентарной недостаточности, которая проявляется гипотрофией и хронической гипоксией новорожденного, служит основанием для прогнозирования адаптационных нарушений, развивающихся в раннем неонатальном периоде жизни. В их основе может лежать относительная недостаточность эндокринной системы, в частности коры надпочечников и щитовидной железы, которые участвуют в компенсации гормональной недостаточности плаценты и в связи с этим быстро утрачивают свои структурно-функциональные резервы [46].

Наибольшие отклонения в процессах адаптации выявляются у новорожденных при гипотрофии III степени [53]. Нарушение роста и развития у них, как правило, сочетаются с общей морфофункциональной незрелостью, признаками хронической гипоксии, синдромом дыхательных расстройств и кровоизлияниями в желудочки головного мозга II-III степени. Многими авторами отмечается также предрасположенность гипотрофичных новорожденных к развитию геморрагических осложнений, обусловленных гипоксическими изменениями в стенках сосудов, а также глубокими нарушениями реологических и коагуляционных свойств крови. Кроме того, могут возникать значительные нарушения обменных процессов, включая гипопроотеинемию, гипогликемию, снижение концентрации кальция и калия в плазме крови, склонность к внеклеточному отеку и др. [52].

Острая плацентарная недостаточность часто приводит к острой гипоксии плода и асфиксии новорожденного, степень тяжести которых зависит от размера нефункционирующего участка плаценты и промежутком времени от начала нарушения плацентарного

кровообращения до родоразрешения. Исходом хронической плацентарной недостаточности чаще всего является замедление роста и развития плода, а также хроническая внутриутробная гипоксия [6]. В подобных случаях решающую патогенетическую роль играют нарушения гормональной, дыхательной и трофической функций плаценты, которые могут возникать задолго до рождения или проявляются непосредственно в интранатальном периоде, но в любом виде дают клиническую манифестацию сразу после рождения ребенка.

Среди основных признаков хронической плацентарной недостаточности наиболее демонстративными в плане лабораторной диагностики являются снижение уровня плацентарного лактогена и половых стероидных гормонов – прогестерона и эстриола, а также трофобластического β -гликопротеина, которые имеют высокую корреляционную связь с характером структурно-функциональных изменений плаценты, а также с массой и степенью выраженности внутриутробной гипоксии плода [75].

Длительное нарушение трофической функции плаценты, как правило, приводит к выраженной в различной степени внутриутробной гипоксии, которая лежит в основе синдрома задержки внутриутробного развития плода. При исследовании крови у большинства новорожденных с низкой массой тела выявляется хроническая гипоксия, степень выраженности которой коррелирует с концентрацией кислых продуктов обмена, гиперкапнией, гиперлактинемией и эритробластозом. Такие дети плохо адаптируются к постнатальным условиям жизни, чаще болеют инфекционными и аллергическими заболеваниями в связи с незрелостью и пониженной функциональной активностью вилочковой железы [60]. Задержка общего развития плода не исключает возможности активации его основных регуляторных систем, в частности эндокринной системы, имеющей выраженную функциональную взаимосвязь с гормональной деятельностью плаценты [26].

В отличие от трофических нарушений кислородное голодание может иметь самостоятельное развитие и далеко не всегда отражается на состоянии плода при рождении. Наиболее чувствительны к гипоксии ткани гематоэнцефалического барьера, эпендимы и подкорковых ядер, повреждение которых влечет за собой нарушение координационной деятельности центральной нервной системы и клинически проявляется различными неврологическими симптомами, которые обычно расцениваются в качестве синдрома врожденной энцефалопатии [11].

Первичной реакцией плода на гипоксию является **изменение структуры сердечного ритма**, а затем сильные шевеления. Состояние возникает скрытно, и зачастую ни мать, ни медицинский персонал адекватно не реагируют на ситуацию. Поэтому очень важна возможность своевременной диагностики и лечебных воздействий [89].

Гипоксические состояния плода и новорожденного занимают одно из первых мест среди причин перинатальной заболеваемости и смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения, с ней связано от 20 до 33% случаев младенческой смертности [85]. В связи с этим особенно актуальным становится вопрос пренатальной диагностики кислородной недостаточности плода. Однако во время беременности распознавание внутриутробной гипоксии представляет определенные трудности, так как для нормализации состояния у плода вступают в действие адаптационные механизмы, которые компенсируют многие нарушенные функции его организма. Также при изменении условий существования плода (физическая нагрузка у матери, сократительная деятельность матки) выявляются некоторые признаки нарушения фетоплацентарной системы. Кроме того, во время беременности невозможно использовать прямые методы оценки состояния плода (прямая ЭКГ, исследование крови плода). Поэтому диагностика внутриутробной гипоксии должна быть комплексной и основываться на информации, полученной с помощью нескольких методов обследования [58].

1.5 Выбор индикаторов для оценки функционального состояния плода

Регуляция приспособительных реакций (и, как следствие – функционального состояния системы «мать–плод») играет решающую роль в адаптации как организма матери к новому состоянию, так и развивающегося плода. Механизмы этих взаимоотношений чрезвычайно сложны для изучения и понимания, поэтому в настоящее время основная масса исследований проводится на «макроуровне», уровне обобщенных функциональных систем и закономерных стереотипных реакций. Одним из инструментов, позволяющим проводить такие исследования, является кардиоинтервалография (КИГ), или, в более общем смысле, хронокардиография (ХКГ). В основе метода лежит регистрация временных интервалов между различными событиями в электрокардиограмме.

Чаще всего измеряется время между кардиоциклами по началу Р-зубца (Р-Р интервал), Q-зубца (Q-Q) интервал, R-зубца (R-R интервал) и т.д. В этом случае метод правомерно называть кардиоинтервалометрией или кардиоинтервалографией. В некоторых случаях измеряются временные промежутки между событиями внутри кардиоцикла (Р-Q интервал), продолжительность QRS комплекса, Q-T интервал и т.д.

После регистрации ряда интервалов (обычно не менее 100) проводится определенная статистическая обработка для выявления физиологически значимых показателей. В частности, Р.М. Баевский [9, 10] рекомендует определять индекс напряжения как индикатор функционального состояния и степени напряжения в вегетативной нервной системе.

Для статистического анализа данных кардиоинтервалографии рассчитываются показатели, рекомендуемые кардиоритмологическими стандартами [124]:

- **Mo (сек)** – мода, наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала, характеризует гуморальный канал регуляции сердечного

ритма и уровень функционирования системы; характеризует активность гуморального канала регуляции сердечного ритма. При усилении симпатического тонуса мода, как правило, уменьшается; увеличение парасимпатического тонуса приводит к возрастанию моды.

- **dX (сек)** – вариационный размах длительности кардиоинтервалов (разность между максимальным и минимальным значениями интервалов R-R), характеризует уровень активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы

- **АМо (%)** – амплитуда моды, число интервалов, соответствующих Мо, выраженное в процентах. Определяет состояние активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

- **ИН (условные единицы)** – индекс напряжения. Является интегральным показателем уровня функционирования центрального контура регуляции сердечным ритмом, высчитывается по формуле

$$ИН = \frac{АМо}{2 \cdot Мо \cdot dX} \quad (1.1)$$

Характеризует степень напряжения систем адаптации к различным условиям.

- **R-R ср (сек)** – среднее значение интервалов R-R, отражает средний уровень частоты сердечных сокращений. При урежении пульса R-R ср увеличивается, при учащении – уменьшается. R-R ср в конечном итоге есть результат всех регуляторных воздействий, как на сердечно-сосудистую систему в целом, так и на сердце в частности. Поэтому данный показатель служит яркой характеристикой уровня функционирования системы кровообращения. Отклонения значения R-R ср от индивидуальной нормы сигнализирует об изменении (увеличении) нагрузки на сердечно-сосудистую систему, либо о возникновении патологических сдвигов.

- **ЧСС (уд/мин)** – частота сердечных сокращений. Отражает интегральный уровень функционирования синусового узла.

- **ИВР** – индекс вегетативного равновесия является характеристикой баланса симпатических и парасимпатических влияний на синусовый сердечный ритм, определяется по формуле:

$$ИВР = \frac{АМo}{dX} \quad (1.2)$$

Отражает степень централизации управления. При усилении авторегуляции ИВР уменьшается, при централизации управления – увеличивается.

- **ПАПР** – показатель адекватности процессов регуляции характеризует реализующий путь централизации управления ритмом сердца (нервный или гуморальный); рассчитывается по формуле:

$$ПАПР = \frac{АМo}{Mo}. \quad (1.3)$$

- **ВПР** – вегетативный показатель ритма, отражает состояние автономного уровня регуляции, рассчитывается следующим образом:

$$ВПР = \frac{I}{Mo \cdot dX}. \quad (1.4)$$

Чем меньше величина ВПР (т.е. чем выше указанная активность), тем значительнее вегетативный баланс смещен в сторону превалирования парасимпатического отдела (при повышении парасимпатической активности увеличивается колебание кардиоинтервалов, соответственно – и dX, замедляется ритм, т. е. увеличивается Мо)

- **НСР** – напряженность сердечного ритма, определяется отношением

$$ВПР = \frac{АМo \cdot 100}{СКО}. \quad (1.5)$$

Данный показатель характеризует фазы адаптации (по Селье): тревоги, сопротивления, истощения.

Данные критерии были выбраны, в связи с тем, что методика оценки сердечного ритма по Р.М. Баевскому[9, 10] не имеет временных

ограничений в отличие от характеристик модифицированной шкалы Фишера [18], которая широко используется при обработке кардиотокограмм. В связи с этим, мониторинг может производиться в течение любого промежутка времени, большего, чем 100 ударов сердца. Кроме того, существует возможность оценки динамики расчетных показателей в условиях суточного мониторинга методом «скользящего окна» внутри которого происходит расчет показателей [78, 108].

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Исследования: сводные данные

Работа выполнялась в течение 2007 -2009 гг. на базе НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук и родильного дома № 4 г. Томска. Исследование можно условно разделить на два этапа.

Таблица 1 Сводные данные по этапам исследования

Характеристика этапов работы	Первый этап	Второй этап
Группы исследования	1. Контрольная группа (N=35) – беременные с нормальным функциональным состоянием плода	1. Контрольная группа (N=30) – практически здоровые женщины, с неосложненным течением беременности и новорожденные дети
	2. Основная группа (N=42) – беременные с наличием нарушений функционального состояния плода	2. Основная группа: А (N=23) – беременные с фетоплацентарной недостаточностью стадии компенсации и новорожденные дети. Б (N=18) – беременные с фетоплацентарной недостаточностью стадии субкомпенсации и новорожденные дети
Регистрируемые показатели		
Кардиотокография	1. N=35; 2. N=42	1. N=30; 2А. N=23; 2Б. N=18
Кардиоинтервалография плода	1. N=35; 2. N=42	1. N=30; 2А. N=23; 2Б. N=18
Оценка гормонального статуса беременной	-	1. N=30; 2А. N=23; 2Б. N=18
Допплеровское исследование кровотока в плаценте	-	1. N=30; 2А. N=23; 2Б. N=18
Оценка физического развития новорожденных детей	-	1. N=30; 2А. N=23; 2Б. N=18

Кардиоинтервалография новорожденных на первые и третьи сутки жизни	-	1. N=30; 2А. N=23; 2Б. N=18
--	---	-----------------------------

Выполнение клинического исследования было одобрено локальным комитетом по этике НИИ АГиП СО РАМН (Протокол №3 от 30.04.2008), помощь в наборе материала была оказана врачами-гинекологами И.Н. Башаровой, Н.А. Габитовой, Е.Л. Торопкиной и врачом-неонатологом Е.В. Михалевым. Оценивали: клинический симптомокомплекс, результаты общелабораторных обследований, гормональные пробы, доплеровское исследование кровотока в плаценте, кардиотокографию, кардиоинтервалографию плода, физическое развитие новорожденных детей, вегетативную регуляцию сердечного ритма новорожденных на первые и третьи сутки жизни.

2.2 Схема исследования

Первый этап исследований проводился с целью поиска значимых параметров, по которым возможно определение изменений функционального состояния плода.

Для записи КИГ плода применялся программно-аппаратный комплекс «ФЭКГ-РЕГ». Конструктивно прибор оформлен в пластиковом корпусе и представляет собой приставку к персональному компьютеру (Рисунок 1). Программное обеспечение работает в 32 – разрядных операционных системах Windows XP.

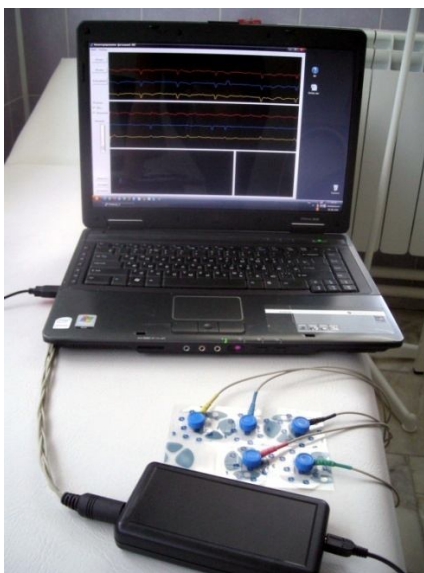


Рисунок 1 - Внешний вид стационарного варианта прибора для неинвазивной оценки состояния матери и плода

Был предложен следующий способ расположения электродов, представленный на рисунке 2.

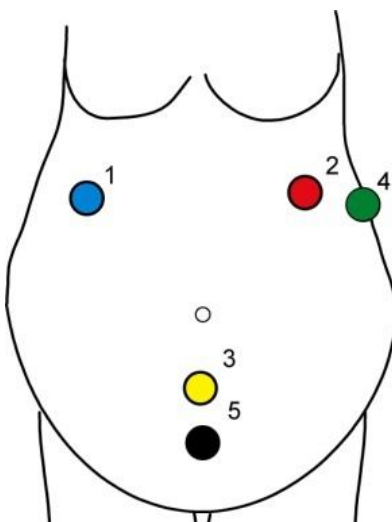


Рисунок 2 - Способ наложения электродов в программно-аппаратном комплексе для неинвазивной оценки состояния матери и плода: 1,2,3 - потенциальные электроды, 4 – референтный электрод, 5 – выравнивающий электрод

Выбор данной схемы расположения электродов был обусловлен получением качественного сигнала электрической активности матери, а главное сигнала сердечной деятельности плода не зависимо от его положения. При таком расположении элементов регистрации сердце плода всегда будет находиться внутри области треугольника, которую ограничивают потенциальные электроды. Референтный электрод накладывается в область левого VII межреберья, а выравнивающий

электрод располагается на 5-10 см выше лонного сочленения в зависимости от анатомических особенностей женщины [63, 64].

Расположение электродов, показанное на рис. 9, позволяет зафиксировать сердечную деятельность плода только при одноплодной беременности.

К электродам, как к элементам съема медико-биологической информации предъявлялись следующие требования: они должны были быстро фиксироваться и сниматься, обладать низкой стоимостью, высокой стабильностью электрических параметров, эластичностью при достаточной механической прочности, не давать артефактов и помех, не оказывать раздражающего действия [22, 23, 24].

В данной работе применялись стандартные одноразовые хлорсеребряные ЭКГ электроды из вспененного материала с твердым гелем для взрослых с кнопочным подсоединением.

Разработанный программный комплекс состоит из двух основных исполняемых модулей: Pregnancy.exe и программы для микроконтроллера adc.exe. Adc.exe хранится в ПЗУ МК, и является недоступной для пользователя. Pregnancy.exe – оболочка, запускаемая пользователем при запуске программного обеспечения (ПО) комплекса [70]. ПО включает в себя программы:

1. *База данных (БД) для хранения информации о пациентках.* Структура БД соответствует стандартной истории беременности и включает общие данные, анамнез, диагноз и исследования (программное приложение PregnancyDB) [51,81].

2. *Программа регистрации, накопления и обработки сигналов,* полученных с абдоминальных электродов (программное приложение FetalECG) [138-141].

3. *Система поддержки принятия решений (СППР),* которая на основе набора любых параметров записанных в БД позволяет строить решающие правила, используя алгоритмы классификации: перцептрона,38

минимума геометрического расстояния и Байесовского классификатора [74, 78] (программное приложение Recognition) [96].

В основе разработанной методики лежит метод *кардиоинтервалометрии*, основанный на математическом анализе сердечного ритма. Сущность его заключается в возможности оценить ритмичность и адекватность работы синусового узла, раскрывающей механизмы разнообразных перестроек организма в процессе адаптационно-компенсаторного реагирования [9].

Оценивались ритмические характеристики КИГ плода, т.е. временные промежутки сокращения сердца плода и характер распределения этих интервалов во времени [124]:

- M_0 (сек) – мода;
- dX (сек) – вариационный размах длительности кардиоинтервалов;
- AM_0 (%) – амплитуда моды;
- ИН (условные единицы) – индекс напряжения;
- $R-R_{cp}$ (сек) – среднее значение интервалов R-R;
- ЧСС (уд/мин) – частота сердечных сокращений.

Запись КТГ проводили на аппарате SONICAID Team S8000 Oxford (Англия). Оценивали КТГ по балльной шкале Fischer et al [18]

- 8-10 баллов – нормальное функциональное состояние плода;
- 5-7 баллов – начальные признаки нарушения функционального состояния плода;
- 4 балла и менее – резко выраженные нарушения функционального состояния плода.

Таблица 2 - Балльная система оценки антенатальных кардиотокограмм

Показатель	Баллы		
	0	1	2

Базальная ЧСС, уд/мин	>180 <100	100-119 161-180	120-160
Амплитуда осцилляций, уд/мин	<5	5-9 >30	10-30
Частота осцилляций в мин.	<2	2-6	6
Децелерации	отсутствуют	периодические	спорадические
Акцелерации	поздние, неблагоприятные	периодические	отсутствуют или спорадические

Для проведения исследований было необходимо обследовать беременных с помощью программно-аппаратного комплекса для мониторинга состояния системы мать-плод. Так же параллельно провести исследования стандартным методом кардиотокографии (КТГ). Этот метод исследования считался референтным. При помощи КТГ определялось наличие, либо отсутствие нарушений функционального состояния плода во время беременности, что являлось основным критерием отнесения в группу — **отсутствие нарушений функционального состояния плода (35 чел.)**, либо **наличие нарушений функционального состояния плода (42 чел.)**. Оценивали КТГ по балльной шкале Fischer et al [18]

Все исследования проводились в специально отведенном кабинете. Обследования при помощи кардиотокографа и исследуемой методики проводились с минимальным разрывом во времени, что помогало минимизировать ошибки и погрешности измерений. Исследования проводились в третьем триместре, в сроки 31-35 недель, при комфортных условиях: нормальное освещение и температура в помещении, спокойная обстановка, отсутствие отвлекающих и раздражающих факторов (разговор, шум, присутствие посторонних), в течение 20 минут.

В группы исследования не включаются лица с субкомпенсированными и декомпенсированными заболеваниями внутренних органов, наличием доброкачественных опухолей мочеполового тракта.

Второй этап исследований проводился с **целью** поиска дополнительных критериев оценки степени нарушения функционального состояния плода при фетоплацентарной недостаточности у беременных с гиперандрогенией в третьем триместре. Проведено клиническое наблюдение за течением беременности, состоянием плода у 71 пациентки, а также обследованы новорожденные дети.

У всех женщин, входящих в клинические группы, присутствовал синдром гиперандрогении, коррекция которого проводилась дексаметозоном по стандартной схеме [75].

В зависимости от степени тяжести фетоплацентарной недостаточности все беременные разделены на следующие клинические группы:

1 группа (контрольная) – 30 практически здоровых женщин, с неосложненным течением беременности.

2 группа (основная):

А – 23 беременных с ФПН стадии компенсации;

Б – 18 беременных с ФПН стадии субкомпенсации.

Предупреждение развития фетоплацентарной недостаточности (ФПН) осуществлялось наиболее распространенным в настоящее время медикаментозным способом: применение спазмолитических препаратов, антиоксидантов, антиагрегантов и витаминов [75]. Профилактика ФПН начиналась с 16 недель. Повторный курс проводился в сроке гестации 26 недель. Оба курса составили 10-14 дней.

Из исследования были исключены беременные женщины с измененным уровнем ассоциированного с беременностью протеином-А плазмы (РАРП), хорионическим гонадотропином (ХГ) (12 недель); альфа-фетопротенином (АФП), ХГ (16-18 недель). Также в клинические

группы не включались беременные женщины, при обследовании которых, были обнаружены инфекции, передаваемые половым путем (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз), венерические заболевания (сифилис, СПИД, гонорея, трихомониаз), аутоиммунные заболевания и тяжелые степени гестоза, изосенсибилизация по системе АВО. Исключались лица с субкомпенсированными и декомпенсированными заболеваниями внутренних органов, наличием доброкачественных опухолей мочеполового тракта.

Критериями для включения детей в исследования являлись: доношенные новорожденные в возрасте от 0 до 7 дней, имеющие ПБ - III группу здоровья; отсутствие во время беременности клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о течении внутриутробного инфекционного процесса; отсутствие клинических и лабораторных признаков TORCH-синдрома у новорожденных; отсутствие генетической патологии, врожденных пороков развития ЦНС по данным клинического осмотра и инструментальных методов обследования; отсутствие у новорожденных признаков воспаления в общем анализе крови. Критерии исключения детей из групп наблюдения: недоношенные новорожденные, доношенные новорожденные, имеющие I-IIА группу здоровья; наличие у матери алкоголизма и наркомании.

Наблюдение за пациентками на втором этапе исследования выполнялось посредством следующего набора методик:

- Оценка клинического симптомокомплекса, заключающаяся в изучении анамнеза и жалоб больной, соматического и акушерского статуса.
- Общелабораторное обследование с периодичностью и в объеме, предусмотренным приказом № 50 МЗ РФ «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях» от 10 февраля 2003 г [52].
- Осмотр врачами – специалистами по показаниям: эндокринологом и др. для диагностики экстрагенитальной патологии.

- Гормональные пробы – определение содержания неконъюгированного эстриола (Е₃) и плацентарного лактогена (ПЛ) в сыворотке крови в 30-34 недель гестации. Концентрацию вышеперечисленных гормонов определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «Multiscan Plus» с использованием стандартных тест-систем фирмы «Labsystem» (Финляндия). Уровень тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «СтероидИФА-ДГЭА-сульфат» и «СтероидИФА-тестостерон-01», производимых ЗАО «Алкор-Био» г. Санкт-Петербург. Нормальные показатели ДГЭАС для беременных женщин составляли от 0,2 до 1,2 мкг/мл, тестостерона – от 0,5 до 4,3 мкг/мл. Уровень 17-КС мочи определялся по стандартной методике реакцией с фенилгидрозиновым реактивом после ферментативного гидролиза. Нормальными показателями уровня 17-КС считались $32,3 \pm 0,9$ мкмоль/сут.

Всем беременным из I и II групп сразу же после установления повышенного уровня андрогенов назначался дексаметазон. Критериями подбора дозы служили исходные значения ДГЭАС в сыворотке крови. Так, при превышении нормальных показателей ДГЭАС не более чем на 50 % (1,2-1,8 мкг/мл) дексаметазон назначался в дозировке 0,125 мг/сут, при показателях ДГЭАС от 1,9 до 2,4 мкг/мл (превышение нормальных показателей до 100 %) – в дозировке 0,25 мг/сут, при превышении нормальных показателей ДГЭАС до 150 % (2,5-3,2 мкг/мл) – в дозировке 0,375 мг/сут, при ДГЭАС больше нормы на 200 % (выше 3,2 мкг/мл) – в дозировке 0,5 мг/сут. С целью оценки эффективности дозы дексаметазона повторное определение уровня ДГЭАС в сыворотке крови проводилось через 2 недели после его назначения.

- Ультразвуковые методы – обследование проводилось на аппарате «Aloka SSD-1400» (Япония). Ультразвуковое исследование

фетоплацентарного комплекса в III триместре беременности включало в себя проведение фетометрии плода, плацентографии, оценку количества околоплодных вод, выявление ультразвуковых маркеров внутриутробного инфицирования, пренатальную диагностику задержки внутриутробного развития плода (ЗВРП). Ультразвуковая фетометрия предусматривала измерение следующих параметров плода:

- измерение бипариетального размера головки плода (БПР);
- измерение лобно-затылочного размера (ЛЗР);
- измерение межполушарного размера мозжечка (МРМ);
- измерение среднего диаметра живота (ДЖ);
- измерение длины бедренной кости плода (ДБ). На основании

проведенной фетометрии устанавливали гестационный срок, соответствие фетометрических показателей предполагаемому сроку беременности, ЗВРП с определением ее формы, расчет предполагаемой массы плода. Пропорциональность развития плода оценивалась согласно коэффициентам, предложенным [27]. Ультразвуковая плацентография включала в себя определение локализации плаценты, измерение ее толщины, установление степени зрелости и оценку структурных изменений в плаценте по Р. А. Grannum (1979) [79].

Допплеровское исследование кровотока проводилось в стволах маточных артерий беременной и артерии срединного отрезка пуповины плода. При оценке кривых скоростей кровотока (КСК) исследовались «уголнезависимыми» индексы (систолюдиастолическое отношение – СД, пульсационный индекс – ПИ и индекс резистентности – ИР) [79, 84]. Степень нарушения маточно-плацентарного кровотока оценивалась по классификации, предложенной А.Н. Стрижаковым с соавт. [84]. Расчет индексов осуществляли по следующим формулам:

$$СД = \frac{С}{Д}; \quad ИР = \frac{С - Д}{С}; \quad ПИ = \frac{С - Д}{М};$$

где C – максимальная систолическая скорость кровотока, D – конечная диастолическая скорость, M – средняя скорость кровотока.

Исследование КСК в маточных артериях осуществлялось при продольном сканировании. В области боковой стенки малого таза визуализировали бифуркацию общей подвздошной артерии и смещая датчик медиальнее выходили на маточную артерию путем регистрации характерных звуков и характерных кривых скоростей кровотока маточной артерии, отличающихся высокой диастолической скоростью кровотока.

Кровоток в артериях пуповины исследовали в её средней части на достаточном отдалении от места вхождения, как в плаценту, так и в брюшную полость плода. После фокусировки доплеровского сигнала и установления контрольного объема регистрировались характерные для артерий пуповины кривые и звуковые сигналы.

- Для оценки функционального состояния плода была использована антенатальная кардиотокограмма (КТГ), выполняемая прибором SONICAID Team S8000 Oxford (аналогично первому этапу исследований).

- Исследование вегетативной регуляции сердечного ритма матери и плода. Для оценки функционального состояния организма матери и плода применялся стационарный вариант программно-аппаратного комплекса для неинвазивной оценки функционального состояния плода (аналогично первому этапу исследований).

- С целью оценки физического развития обследуемых детей проводилось измерение роста, массы тела. Кроме этого, использовали оценочные таблицы сигмального и процентильного типа, зрелость определяли по совокупности клинических и неврологических признаков

- Исследование вегетативной регуляции сердечного ритма новорожденных. Для комплексной оценки вегетативного гомеостаза нами применялся программно-аппаратный комплекс «ЭКГ-ТРИГГЕР» (Россия).

Новорожденным запись КИГ выполняли на 1 (1 контрольная точка) и 3 (2 контрольная точка) сутки жизни. Выбор данных контрольных точек был обусловлен следующими соображениями: при одинаковом наборе проводимых тестов их результаты несут разную информационную нагрузку – результаты, полученные на 1 сутки жизни ребенка характеризуют реализацию неблагоприятных факторов анте- и интранатального периодов; исследования, во 2 контрольной точке дают представление о степени напряжения компенсаторно-приспособительных реакций функциональных систем в условиях внеутробной жизни [53].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладного программного пакета R-system, а также разработанной системы поддержки принятия решений (Recognition). Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Проводился описательный и сравнительный анализ. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (\bar{X}), ошибки среднего значения (m), а также расчет квартилей (Me , $Q1$ - $Q3$) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных и по Z-критерию Манна-Уитни для ненормально распределенных параметров. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Построение математической модели проводилось на основе линейного дискриминантного анализа – при помощи алгоритма перцептрона и алгоритма минимума геометрического расстояния (методы многомерной статистики) [12, 21, 25, 74, 78].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Параметры сердечного ритма, характеризующие функциональное состояние плода

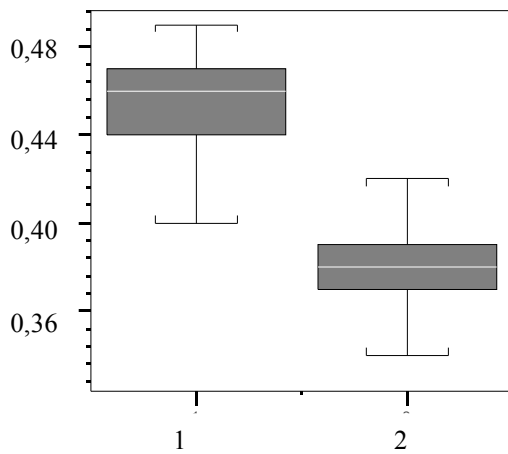
Результаты обработки данных, полученных на первом этапе исследований, представлены в таблице 3

Таблица 3 - Показатели сердечного ритма плода в норме и при наличии изменений функционального состояния плода по показаниям КТГ (Me, (Q₁-Q₂), p)

Показатели	Наличие изменений функционального состояния плода Me, (Q ₁ -Q ₂)		Уровень значимости p ₁₋₂
	Нет	Да	
Мода сердечного ритма плода (Mo), с	0,45 (0,43-0,46)	0,38 (0,36-0,41)	<0,05
Вариационный размах сердечного ритма плода (dX), с	0,32 (0,26-0,37)	0,30 (0,26-0,33)	>0,05
Амплитуда моды сердечного ритма плода (AMo), %	21,3 (20,6-22,1)	29,6 (29,0-30,5)	<0,05
Индекс напряжения сердечного ритма плода (ИН), усл.ед.	72 (65-74)	123 (113-155)	<0,05
Частота сердечных сокращений плода (ЧСС), уд/мин	142 (136-151)	166 (161-173)	<0,05

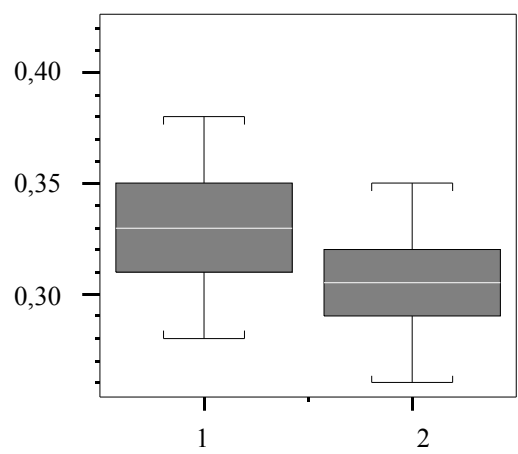
Приведенные в (табл. 3, рис. 3) показатели вычислены в соответствии с методикой Р.М. Баевского [9]. Мода (Mo) — наиболее часто встречающееся значение RR-интервала, отражает доминирующий уровень функционирования синусового узла. Повышение значения моды говорит о стабилизации ритма и преобладании симпатикотонических влияний в соответствии с двухконтурной моделью регуляции ритма сердца [8]. Снижение значения моды свидетельствует о преобладании ваготонических воздействий на синусовый узел.

Mo (с)



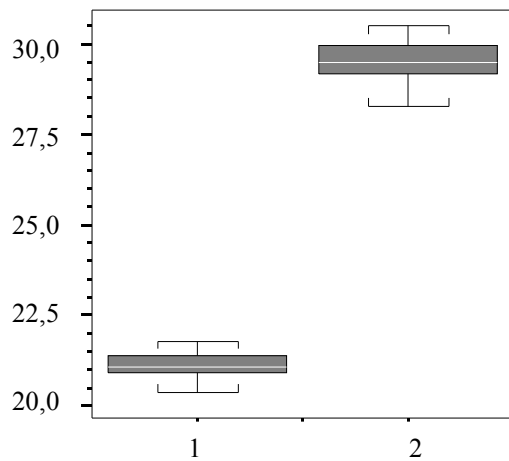
а)

dX (с)



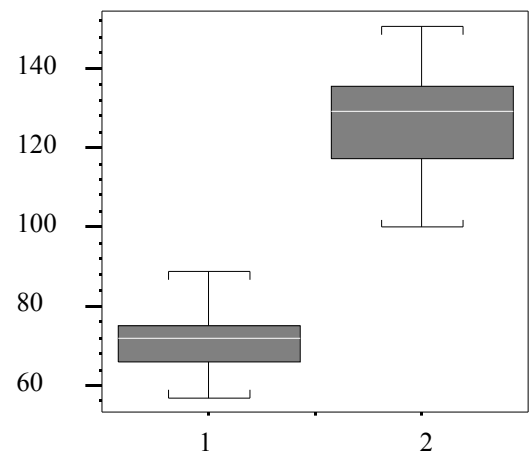
б)

AMo (%)



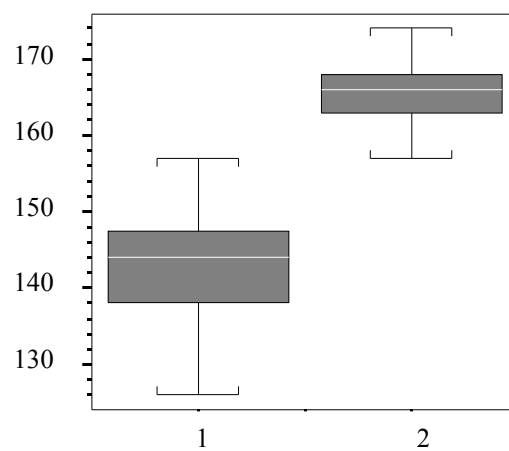
в)

ИН (усл.ед.)



г)

ЧСС (уд./мин.)



д)

Рисунок 3 - Кардиоритмологические показатели сердечного ритма плода для групп: отсутствие

нарушений функционального состояния по показаниям КТГ (1) и наличие нарушений функционального состояния по показаниям КТГ (2): а) мода, б) вариационный размах, в) амплитуда моды, г) индекс напряжения, д) частота сердечных сокращений.

Вариационный размах (dX) — отражает величину парасимпатических влияний: высокие значения соответствуют превалированию парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Амплитуда моды (AMo) — численно равна отношению количества (в процентах) наиболее часто встречающихся RR-интервалов (количество RR-интервалов, соответствующих диапазону моды). Физиологическая интерпретация отводит показателю роль оценки мобилизирующего влияния симпатического отдела ВНС.

Индекс напряжения (ИН) — производный показатель, $ИН = AMo / (2dX * Mo)$, безразмерная величина, отражающая степень напряжения регуляторных систем.

В (табл. 3) приведены данные об изменении показателей сердечного ритма плода при изменении функционального состояния. Изменения функционального состояния фиксировались референтным методом КТГ. При вариации функционального состояния плода наблюдались закономерные изменения показателей кардиоинтервалограммы плода, свидетельствующие о преобладании симпатических влияний на синусовый узел. Достоверные различия проявляются в снижении моды до 0,38 с, повышении амплитуды моды до 29.6 %, увеличении индекса напряжения до 123 усл. ед. и частоты сердечных сокращений до 166 уд/мин. Такая динамика показателей отражает, вероятно, развитие адаптационной реакции плода в ответ на изменения внешних и внутренних условий. Адаптация сопровождается активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы (Рисунок 3). Единственный показатель, который оставался практически неизменным — это вариационный размах. В физиологически комфортных условиях вариабельность сердечного ритма плода обусловлена естественными причинами, в частности, необходимостью мгновенной реакции на

изменение функционального состояния, и вариационный размах имеет довольно большое значение — (0,2-0,4) с. В случае развития адаптационной реакции вариабельность ритма сердца снижается вследствие сужения диапазона реагирования сердечно-сосудистой системы плода. Существенное снижение вариационного размах является признаком серьезной патологии, однако в наших исследованиях dX статически значимо не изменялся в норме и при девиации функционального состояния плода. Это свидетельствует о том, что наблюдаемые реакции плода находились в рамках физиологически адекватных адаптационных стратегий и не приводили к развитию выраженных патологических изменений.

3.2 Оценка функционального состояния плода на основе данных вариационной пульсометрии

Применение показателей вариационной пульсометрии для оценки функционального состояния вегетативной нервной системы существенно осложняется отсутствием четко сформулированных формальных критериев условной «нормы» и возможных отклонений от нее. Причина кроется в высокой сложности и взаимозависимости статистических параметров сердечного ритма, а также трудностями однозначной физиологической интерпретации наблюдаемых изменений. Существует несколько подходов к формализации процесса оценки функционального состояния [18]. В данной работе мы использовали простой классификатор на основе линейной дискриминантной функции, который позволяет выделять два основных функциональных состояния: «нет отклонений», «есть отклонения» [74, 78]. Для построения правила принятия решения (классификатора) были использованы показатели сердечного ритма плода без выявленных референтным методом (КТГ) отклонений от функционального состояния, и такие же показатели, но при зафиксированных изменениях функционального состояния плода.

Первая группа включала 35 беременных женщин с нормальным протеканием беременности без нарушений функционального состояния 50

плода по показаниям КТГ. Во вторую группу были отобраны 42 беременные женщины, у которых выявлялись различные отклонения в течение беременности и определено наличие отклонений функционального состояния плода по показаниям КТГ. У каждой женщины с абдоминальных электродов регистрировали сигнал электрической активности сердца плода, затем выделяли пять количественных признаков: мода сердечного ритма плода, амплитуда моды сердечного ритма плода, вариационный размах длительности кардиоинтервалов плода, индекс напряжения сердечного ритма плода, частота сердечного ритма плода. С помощью метода линейного дискриминантного анализа разными алгоритмами (перцептрона и минимума геометрического расстояния) были получены следующие разделяющие функции:

$$D(x) = (-2) \cdot Mo + (-6) \cdot dX + (-1,31) \cdot AMo + (-0,21) \cdot ИИ + 0,35 \cdot ЧСС + 177,88 \quad (1)$$

$$D(x) = 0,1 \cdot Mo + (-15,5) \cdot AMo + (-241,9) \cdot ИИ + (-38,3) \cdot ЧСС + 60528,5 \quad (2)$$

Фактически измеренные показатели сердечного ритма плода подставляются в эти формулы, и вычисляется наиболее вероятное функциональное состояние. Если дискриминантная функция $D(x) > 0$, то можно с высокой вероятностью утверждать, что выраженных отклонений функционального состояния плода нет. Если $D(x) < 0$, то имеет место развитие адаптационной реакции и наличие отклонений функционального состояния от зоны физиологического комфорта. О степени выраженности отклонений косвенно можно судить по абсолютной величине вычисленного значения разделяющей функции $D(x)$: чем оно больше, тем существеннее отклонения функционального состояния. Величина $D(x)$, близкая к нулю, не позволяет принять однозначного решения о функциональном состоянии плода, и требуется привлечение дополнительных данных.

Тестирование полученного классификатора на данных первого этапа исследований показало, что при наличии отклонений функционального

состояния плода с вероятностью 96% решающее правило (1) это обнаружит. Вероятность выявления отклонений функционального состояния для решающего правила (2) составляет 94%.

Особенностью полученных классификаторов является то, что они основаны на одновременном анализе нескольких показателей сердечного ритма плода (многомерный анализ), которые отражают различные аспекты функционирования вегетативной нервной системы и проявления адаптационных реакций. Решающие правила на основе статистических параметров сердечного ритма плода существенно меньше зависят от субъективных оценок при расшифровке кардиотокограмм, позволяют автоматизировать процесс первичной обработки данных, что, в конечном итоге, должно повысить достоверность оценки функционального состояния плода и надежно обнаруживать различные девиации.

Проведенные нами исследования позволяют сделать вывод о том, что кардиоритмологические показатели [9] и показатели КТГ по модифицированной методике Fischer et al. [18], отражают, по существу, одни и те же физиологические процессы и чувствительны к изменениям функционального состояния плода.

3.3 Оценка функционального состояния плода при фетоплацентарной недостаточности у беременных с гиперандрогенией в третьем триместре

Фетоплацентарная недостаточность, в контексте данной работы, рассматривается как одна из возможных моделей развития адаптационной реакции плода в ответ на изменение функционального состояния организма матери. Причины фетоплацентарной недостаточности весьма разнообразны, но закономерности развития адаптационного процесса плода от этих причин практически не зависят. Мы рассмотрели протекание реакции адаптации плода в условиях гиперандрогении матери в третьем триместре беременности. Фетоплацентарная недостаточность в стадии компенсации приводит к существенно меньшему страданию плода от гипоксии по52

сравнению с ФПН в стадии субкомпенсации. Таким образом, стадию ФПН можно рассматривать как интенсивность фактора, вызывающего гипоксию.

Результаты обработки данных, полученных на втором этапе исследований, представлены в таблицах 4-11.

Таблица 4. Данные исследования показателей гормонального статуса беременной в сыворотке крови (32 неделя беременности)

Показатели	Группы исследования			Уровень значимости		
	Контроль (1) (n=30)	ФПН стадии компенсации (2А) (n=23)	ФПН стадии субкомпенсации (2Б) (n=18)	p_{1-2a}	$p_{1-2б}$	$p_{2a-2б}$
Плацентарный лактоген (мг\л)	5,9 (4,7-9,9)	5,2 (4,6-6,1)	4,6 (3,9-5,7)	<0,05	<0,05	<0,05
Хорионический гонадотропин (МЕ\мл)	67 (34-134)	46 (31-81)	39 (28-77)	<0,05	<0,05	<0,05
Дегидроэпиандростерон сульфат (мкг\мл)	0,6 (0,3-1,0)	1,9 (1,3-2,3)	2,3 (1,8-3,2)	<0,05	<0,05	<0,05
Тестостерон (нг\мл)	1,9 (0,7-3,9)	5,3 (3,9-6,0)	6,2 (5,6-7,5)	<0,05	<0,05	<0,05
Неконъюгированный эстриол (нг\мл)	37,4 (30,2-43,7)	13,9 (12,7-17,1)	12,7 (11,6-15,5)	<0,05	<0,05	<0,05

В табл. 4 приведены результаты исследования уровня гормонов, играющих наиболее существенную роль в процессе протекания беременности. Уровень плацентарного лактогена в контрольной группе составил 5,9 (4,7-9,9) мг/л, в группе беременных с компенсированной фетоплацентарной недостаточностью — 5,2(4,6-6,1) мг/л, в группе с субкомпенсированной ФПН - 4,6 (3,9-5,7) мг/л. (Рис. 4).

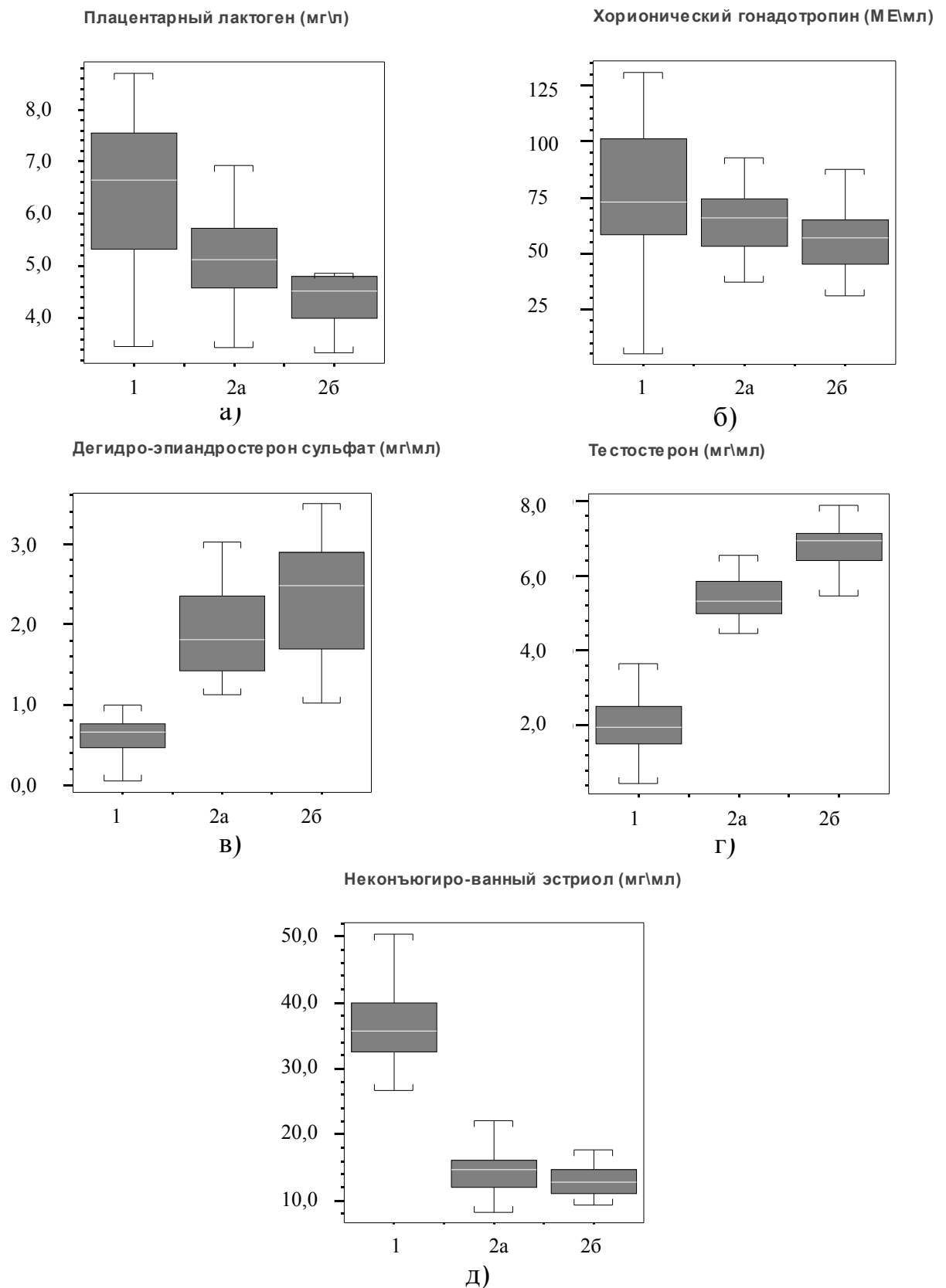


Рисунок 4 - Показатели гормонального статуса беременной в сыворотке крови (32 неделя беременности) для групп: контроль (1), ФПН стадии компенсации (2), ФПН стадии субкомпенсации (3): а) плацентарный лактоген (мг\л), б) хорионический гонадотропин (МЕ\мл), в) дегидро-эпиандростерон сульфат (мкг\мл), г) тестостерон (нг\мл), д) неконъюгированный эстриол (нг\мл).

Во всех трех группах значения статистически достоверно различаются между собой, достигнутый уровень значимости $p < 0,05$. Как было показано в многочисленных исследованиях [29, 103, 120, 125, 131], снижение уровня плацентарного лактогена свидетельствует о функциональных изменениях плаценты. Наблюдается прямая зависимость между степенью снижения концентрации плацентарного лактогена и выраженностью функциональных отклонений плацентарной системы. Уровень плацентарного лактогена закономерно снижается по мере усугубления фетоплацентарной недостаточности.

Концентрация хорионического гонадотропина в контрольной группе беременных без отклонений протекания беременности составила 67(34–134) МЕ/мл. В группе беременных с фетоплацентарной недостаточностью в стадии компенсации — 46 (31-81) МЕ/мл, в стадии субкомпенсации — 39 (28-77) МЕ/мл. Значения между всеми группами статистически значимо различаются, достигнутый уровень значимости $p < 0,05$. Снижение концентрации ХГ по сравнению с нормой для данного срока беременности свидетельствует о дисфункции плацентарной системы, при этом более низкие уровни гормона характерны для выраженных функциональных отклонений плацентарной системы.

Закономерная динамика плацентарного лактогена и хорионического гонадотропина в зависимости от стадии компенсации фетоплацентарной недостаточности позволяет использовать их как референтные маркеры функционального состояния системы «мать-плацента-плод» при исследовании другими методами.

Уровень дегидроэпиандростерона сульфата в контрольной группе беременных составил 0,6(0,3-1,0) мкг/мл, в группе с компенсированной ФПН — 1,9(1,3-2,3) мкг/мл, в группе с субкомпенсированной ФПН — 2,3(1,8-3,2) мкг/мл. Значения во всех группах статистически

значимо отличаются, достигнутый уровень значимости $p < 0,05$. Повышение уровня гормона коррелирует с развитием дисфункциональных изменений плаценты. Параллельное измерение уровня тестостерона позволяет надежно выявить гиперандрогению, сопровождающуюся выраженными изменениями плацентарного кровотока в целом, нарушением микроциркуляции и системной метаболической дисфункцией. Гиперандрогения является одним из наиболее тревожных признаков нарушения течения беременности. В наших исследованиях, несмотря на статистически достоверные отличия концентрации андрогенов, степень выраженности гиперандрогении была умеренной и находилась в пределах допустимых физиологических вариаций, не приводящих к тяжелой патологии течения беременности.

Указанные наблюдения закономерно свидетельствуют о наличии выраженного воздействия на плод, прежде всего, со стороны системы плацентарного кровообращения, что, в свою очередь, приводит к снижению поступления кислорода к плоду и служит пусковым механизмом для развития адаптационной реакции. Для подтверждения изменений плацентарного кровообращения были проведены исследования плацентарного кровотока методом ультразвуковой доплерографии. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5. Данные доплеровского исследования кровотока в плаценте (33 неделя беременности)

Показатели	Группы исследования			Уровень значимости		
	Контроль (1) (n=30)	ФПН стадии компенсации (2А) (n=23)	ФПН стадии субкомпенсации (2Б) (n=18)	p_{1-2a}	$p_{1-2б}$	$p_{2a-2б}$
Толщина плаценты (мм.)	13 (12-14)	13 (12-14)	13 (12-14)	>0,05	>0,05	>0,05
ИР в правой маточной артерии (усл. ед.)	0,65 (0,62-0,68)	0,68 (0,65-0,69)	0,76 (0,64-0,79)	>0,05	<0,05	<0,05
ПИ в правой маточной артерии (усл. ед.)	1,37 (1,28-1,48)	1,44 (1,38-1,54)	1,77 (1,3-2,31)	>0,05	<0,05	<0,05
СД в правой маточной артерии (усл. ед.)	2,81 (2,66-3,06)	3,11 (2,87-3,23)	3,93 (2,77-4,89)	>0,05	<0,05	<0,05
ИР в левой маточной артерии (усл. ед.)	0,65 (0,63-0,68)	0,66 (0,64-0,69)	0,68 (0,63-0,72)	>0,05	<0,05	<0,05
ПИ в левой маточной артерии (усл. ед.)	1,36 (1,26-1,52)	1,41 (1,29-1,47)	1,47 (1,30-1,76)	>0,05	<0,05	<0,05
СД в левой маточной артерии (усл. ед.)	2,74 (2,52-3,20)	2,98 (2,66-3,11)	3,24 (2,65-3,56)	>0,05	<0,05	<0,05

Согласно табл. 5 средняя толщина плаценты во всех трех группах (контрольной, с компенсированной и субкомпенсированной стадией ФПН) соответствовала среднестатистической величине 13(12-14) мм, и не было обнаружено значимых различий между группами. Это свидетельствует о том, что наблюдаемая фетоплацентарная недостаточность не была вызвана нарушениями анатомических структур, а обусловлена преимущественно функциональными отклонениями. Показатели кровотока в маточных артериях, вычисленные на основании данных ультразвуковой доплерографии, в контрольной группе беременных соответствуют среднестатистическим показателям: индекс резистентности (ИР) составляет 0,65(0,62-0,68) усл.ед., симметричный в левой и правой маточных артериях, систолодиастолическое отношение (СД) справа составляет 2,81(2,66-3,06) усл. ед, слева — 2,74(2,52-3,20) усл.ед, незначительные различия между левой и правой маточными артериями находятся в пределах допустимой погрешности, поэтому также можно считать показатели симметричными слева и справа. Пульсационный индекс (ПИ) составляет 1,37(1,28-1,48) усл.ед. справа и 1,36(1,26-1,52) усл.ед слева, асимметрии нет, отклонения находятся в пределах допустимой погрешности (Рис. 5). Показатели маточного кровотока, измеренные в группе беременных с компенсированной фетоплацентарной недостаточностью, статистически значимо не отличаются от показателей контрольной группы, симметричны слева и справа. Это является отражением того факта, что в компенсированной стадии ФПН отклонения функционального состояния системы «мать-плацента-плод» минимальны, что достигается за счет адаптационной активности регуляторных контуров, обеспечивающих необходимые показатели гомеостаза.

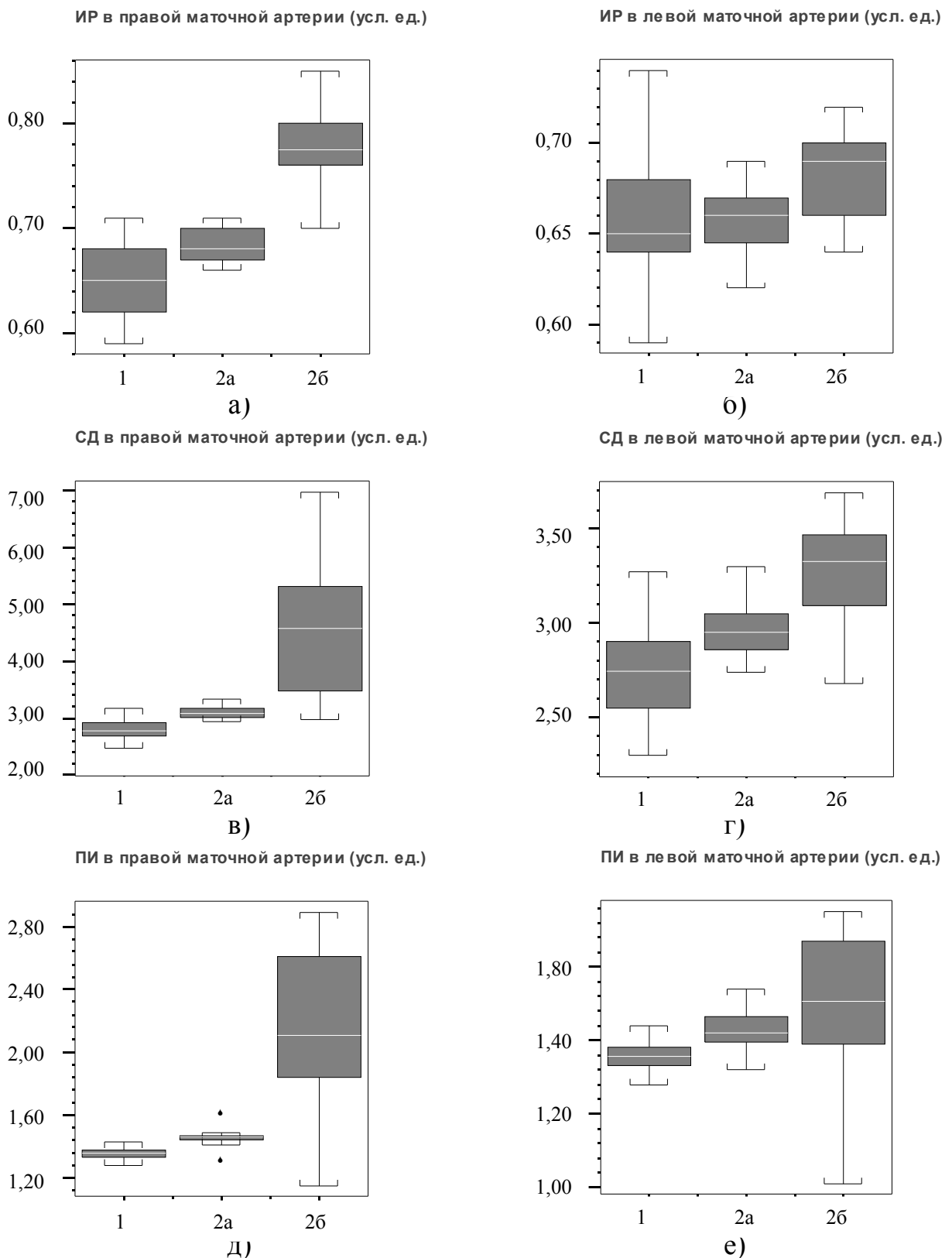


Рисунок 5 - Данные доплеровского исследования кровотока в плаценте (33 неделя беременности) для групп: контроль (1), ФПН стадии компенсации (2), ФПН стадии субкомпенсации (3): а) ИР в правой маточной артерии (усл. ед.), б) ПИ в правой маточной артерии (усл. ед.), в) СД в правой маточной артерии (усл. ед.), г) ИР в левой маточной артерии (усл. ед.), д) ПИ в левой маточной артерии (усл. ед.), е) СД в левой маточной артерии (усл. ед.)плацентарный лактоген (мг\л).

В группе беременных с субкомпенсированной стадией фетоплацентарной недостаточности все показатели кровообращения статистически значимо отличаются от значений в контрольной группе и группе с компенсированной ФПН. Кроме того, наблюдается значительная латеральная асимметрия, что является дополнительным признаком существенного изменения кровообращения в плаценте по сравнению с неосложненным течением беременности. Однако абсолютные величины показателей незначительно выходят за граничные значения, что свидетельствует не столько о развитии патологии беременности, сколько об активном протекании адаптационного процесса и напряжении регуляторных систем. Появление признаков гипоксии плода при субкомпенсированной ФПН может быть обусловлено как недостаточными адаптационными возможностями, так и отклонениями в работе регуляторных систем, обеспечивающих кровообращение в плаценте.

Исходя из данных в табл. 4 и табл. 5, можно рассматривать различные стадии фетоплацентарной недостаточности как физиологическую модель воздействия на плод неблагоприятных факторов, вызывающих развитие адаптационной реакции. Неосложненное протекание беременности и компенсированная стадия ФПН характеризуются сбалансированностью регуляторных систем, обеспечивающих гомеостаз в системе «мать-плацента-плод», различие между ними состоит в том, что компенсация ФПН осуществляется с помощью механизма адаптации и должна сопровождаться небольшими изменениями основных маркеров функционального состояния. Стадия субкомпенсации ФПН сопровождается напряжением регуляторных систем и более значительными вариациями функционального состояния плода.

В табл. 6 приведены результаты исследования функционального состояния плода по данным кардиоинтервалографии и кардиотокографии плода.

Таблица 6. Данные исследования функционального состояния плода (32-33 неделя беременности)

Показатели	Группы исследования			Уровень значимости		
	Контроль (1) (n=30)	ФПН стадии компенсации (2А) (n=23)	ФПН стадии субкомпенсации (2Б) (n=18)	p_{2a-1}	$p_{2б-1}$	$p_{2a-2б}$
Показатели КИГ плода						
Mo (с)	0,36 (0,33-0,46)	0,46 (0,28-0,49)	0,36 (0,34-0,37)	<0,05	>0,05	<0,05
dX (с)	0,35 (0,35-0,35)	0,35 (0,35-0,35)	0,3 (0,28-0,32)	>0,05	<0,05	<0,05
АМо (%)	15 (13-19)	15 (13-20)	20 (19-21)	>0,05	<0,05	<0,05
ИН (усл. ед.)	56 (44-76)	61 (47-73)	94 (89-101)	>0,05	<0,05	<0,05
ЧСС (уд\мин)	143 (137-151)	142 (139-148)	158 (150-166)	>0,05	<0,05	<0,05
Показатели КТГ						
Частота базального ритма (уд\мин)	140 (135-146)	142 (134-143)	159 (155-162)	>0,05	<0,05	<0,05
Акцелерации >10 уд\мин 15 сек	12 (11-13)	10 (8-15)	17 (15-18)	>0,05	<0,05	<0,05
Акцелерации >15 уд\мин 15 сек	6 (5-7)	4 (2-9)	8 (7-9)	>0,05	<0,05	<0,05
Децелерации	0	0	0			
Высокие эпизоды (мин.)	15 (10-20)	13 (8-26)	27 (22-32)	>0,05	<0,05	<0,05
Низкие эпизоды (мин.)	4 (3-5)	0 (0-7)	4 (3-5)	>0,05	>0,05	<0,05
Вариабельность (уд\мин)	8,9 (8,2-9,5)	8,4 (6,7-11,3)	5,3 (4,6-8,5)	>0,05	<0,05	<0,05

Параметры variability сердечного ритма плода на 32-33 неделе беременности, вычисленные на основе электрического сигнала полученного с абдоминальных электродов, в контрольной группе (неосложненная беременность) таковы: мода (Mo) 0,36(0,33-0,46) с, вариационный размах (dX)0,35(0,35-0,35) с, амплитуда моды (AMo) 15(13-19) %, индекс напряжения 56(44-76) усл.ед. В целом, параметры вариационной пульсометрии плода при неосложненном течении беременности соответствуют состоянию эйтонии, при котором индекс напряжения должен находиться в пределах от 30 до 90 усл.ед. (Рис. 6). В этом случае нет преобладания какого-либо отдела вегетативной нервной системы плода, наблюдается сбалансированное поведение. Это состояние наиболее оптимально с точки зрения резерва адаптации и обеспечивает наибольшую вероятность развития здорового ребенка. Аналогичная ситуация и в группе беременных с компенсированной ФПН. За исключением моды вариационного ряда, остальные показатели статистически значимо не отличаются от контрольной группы. Повышение моды (наиболее часто встречающегося RR-интервала) до 0,46(0,28-0,49) с, может быть объяснено незначительным снижением частоты сердечных сокращений и стабилизацией ритма сердца плода как начальными проявлениями адаптационной реакции. Отсутствие значимых изменений объясняется, прежде всего, слабой выраженностью реакции и небольшим воздействием, которое укладывается в естественный физиологический резерв и может быть компенсировано без существенной перестройки параметров гемодинамики, метаболических и регуляторных систем.

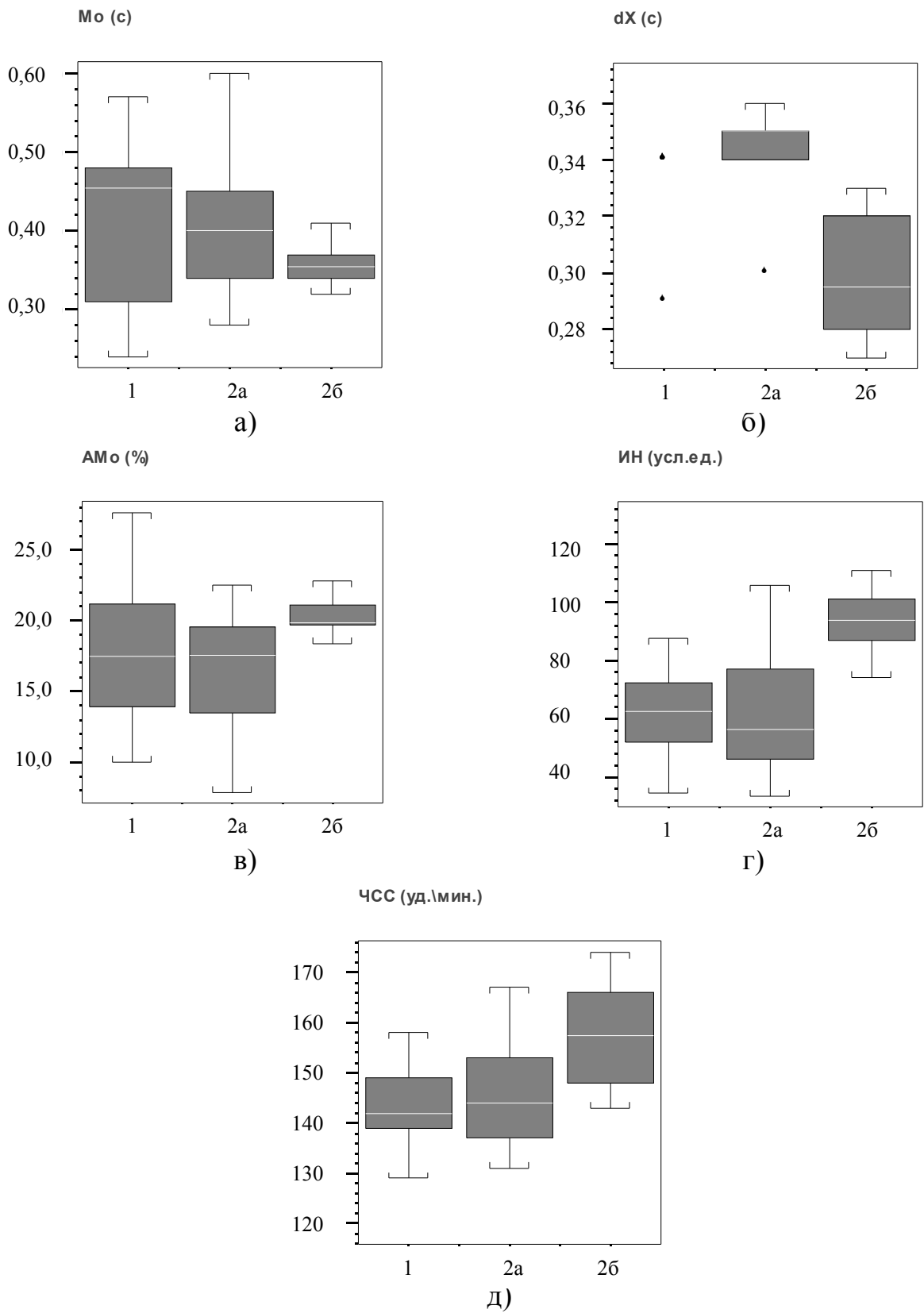


Рисунок 6 - Данные исследования функционального состояния плода (32-33 неделя беременности) для групп: контроль (1), ФПН стадии компенсации (2), ФПН стадии субкомпенсации (3): а) мода (с.), б) (%) вариационный размах (с), в) амплитуда моды, г) индекс напряжения (усл. ед.), д) частота сердечных сокращений (уд\мин).

Исследование variability сердечного ритма плода в этих двух группах совместно с данными гормонального статуса (табл.4) и показателями плацентарной гемодинамики (табл.5) позволяет сделать вывод о том, что статистические показатели вариационного ряда RR-интервалов по Р.М. Баевскому закономерно отражают функциональное состояние плода в норме и при компенсированной фетоплацентарной недостаточности.

В группе беременных, у которых была выявлена субкомпенсированная ФПН, статистические параметры сердечного ритма существенно отличаются: вариационный размах (dX) 0,3(0,28-0,32) с, амплитуда моды (АМо) 20(19-21) %, индекс напряжения 94(89-101) усл.ед. Состояние вегетативной нервной системы плода в этом случае можно оценить как симпатикотония (индекс напряжения от 90 до 160 усл.ед), преобладает симпатический отдел вегетативной нервной системы. Это сопровождается стабилизацией сердечного ритма плода (уменьшение вариационного размаха, увеличение амплитуды моды) и является отражением развивающейся адаптационной реакции плода в ответ на уменьшение доставки кислорода.

Параметры кардиотокограммы также свидетельствуют о том, что в стадии субкомпенсированной фетоплацентарной недостаточности плод находится в состоянии активной адаптации. По сравнению с неосложненной беременностью статистически значимо возрастает частота базального ритма, количество акцелераций и уменьшается variability (Рис. 7) .

Частота базального сердечного ритма плода составила 140(135-146) уд/мин в группе неосложненной беременности, 142(134-143) уд/мин на фоне компенсированной фетоплацентарной недостаточности и 159(155-162) уд/мин при субкомпенсированной ФПН. В группе субкомпенсированной ФПН частота базального ритма статистически значимо отличается от контрольной группы и группы с компенсированной ФПН, достигнутый уровень значимости $p < 0,05$.

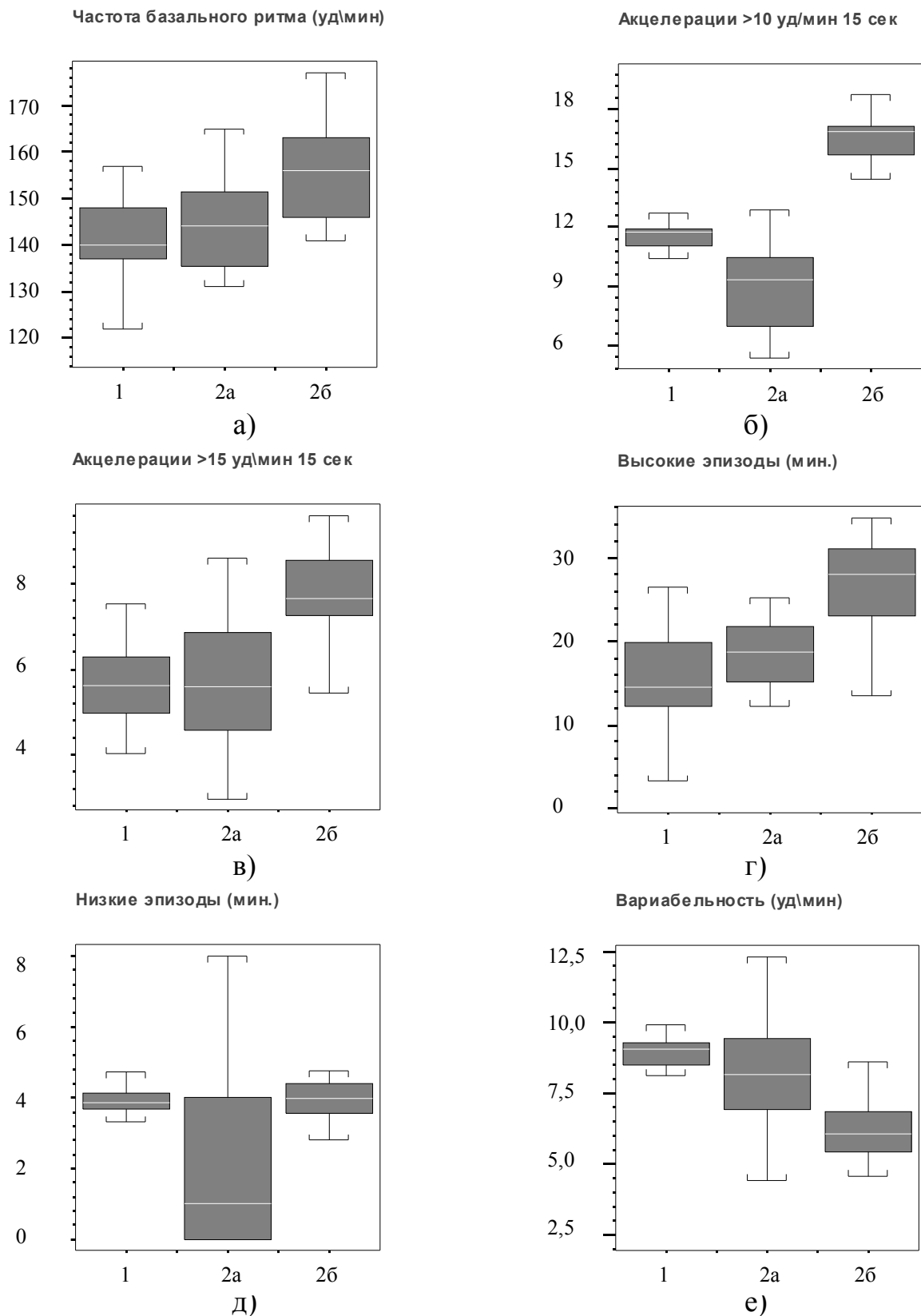


Рисунок 7 - Данные исследования функционального состояния плода (32-33 неделя беременности) для групп: контроль (1), ФПН стадии компенсации (2), ФПН стадии субкомпенсации (3): а) частота базального ритма (уд\мин), б) акцелерации (>10 уд\мин 15 сек), в) акцелерации (>15 уд\мин 15 сек), г) высокие эпизоды (мин), д) низкие эпизоды(мин.), е) вариабельность (уд\мин).

Количество акцелераций с увеличением частоты ритма свыше 10 уд/мин и продолжительностью до 15 секунд в группе неосложненной беременности составило 12(11-13), в группе компенсированной ФПН — 10(8-15), на фоне субкомпенсации — 17(15-18). Количество акцелераций с увеличением частоты ритма свыше 15 уд/мин и продолжительностью до 15 секунд в группе неосложненной беременности составило 6(5-7), в группе компенсированной ФПН — 4(2-9), на фоне субкомпенсации — 8(7-9). Количество акцелераций в группе субкомпенсированной ФПН статистически значимо превышало значение в группах неосложненной беременности и компенсированной фетопланцетарной недостаточности, достигнутый уровень значимости $p < 0,05$.

Показатели variability сердечного ритма в группе неосложненной беременности — 8,9(8,2-9,5) уд/мин, в группе компенсированной ФПН — 8,4(6,7-11,3) уд/мин, в группе субкомпенсированной ФПН — 5,3(4,6-8,5) уд/мин.

Общая оценка КТГ при субкомпенсированной фетоплацентарной недостаточности свидетельствует о начальных стадиях гипоксии плода и активном протекании ответной адаптационной реакции.

При сравнении двух методов регистрации сердечного ритма плода (фетальной кардиоинтервалограммы и кардиотокограммы) выявляются однонаправленные закономерные изменения показателей, характеризующих степень активации симпатического отдела вегетативной нервной системы плода при стрессовых воздействиях, в частности, на начальных стадиях гипоксии.

Использованная нами физиологическая модель адаптационной реакции плода на начальных (компенсированной и субкомпенсированной) стадиях фетоплацентарной недостаточности дает возможность проследить закономерные изменения параметров variability сердечного ритма при возрастании интенсивности воздействия на плод неблагоприятных факторов и оценить выраженность адаптационной реакции плода.

Измеренные значения показателей фетальной КИГ и КТГ укладываются в рамки естественных физиологических вариаций, начальные стадии фетоплацентарной недостаточности не приводят к развитию патологии плода. Это было показано при исследовании новорожденных на начальных этапах неонатального развития (табл.7 - 11, рис.8-15).

Таблица 7. Данные первичного осмотра новорожденных детей, показатели физического развития новорожденных (1 сутки жизни)

Показатели	Группы исследования			Уровень значимости		
	Контроль (1) (n=30)	ФПН стадии компенсации (2А) (n=23)	ФПН стадии субкомпенсации (2Б) (n=18)	P_{1-2a}	$P_{1-2б}$	$P_{2a-2б}$
Оценка по шкале Апгар (баллы)	9 (9-9)	7 (6-7)	6 (6-7)	<0,05	<0,05	>0,05
Масса тела ребенка (гр.)	3435 (3109-3595)	3320 (2150-4280)	3260 (2400-4120)	<0,05	<0,05	>0,05
Длина тела ребенка (см.)	54 (51-54)	54 (48-59)	53 (49-57)	>0,05	>0,05	>0,05
Окружность головы ребенка (см.)	34 (34-35)	33 (32-37)	33 (31-37)	>0,05	>0,05	>0,05
Окружность груди ребенка (см.)	33 (32-34)	32 (31-36)	31 (30-36)	>0,05	>0,05	>0,05

В табл. 7 приведены общепринятые замеры и суммарная оценка состояния новорожденного по шкале Вирджинии Апгар [57]. Оценка детей контрольной группы составила 8-9 баллов, а новорожденных от беременностей осложненных ФПН составила 6-7 баллов. Это свидетельствует о том, что наличие внутриутробной гипоксии вследствие

ФПН, может усугубляться среднетяжелой асфиксией в родах. Антропометрические показатели новорожденных (длина тела, окружность груди, окружность головы) статистически значимо не различаются во всех трех группах, масса тела ребенка несколько ниже при протекании беременности на фоне субкомпенсированной фетоплацентарной недостаточности, однако эти различия также не выходят за принятые границы (Рис. 8).

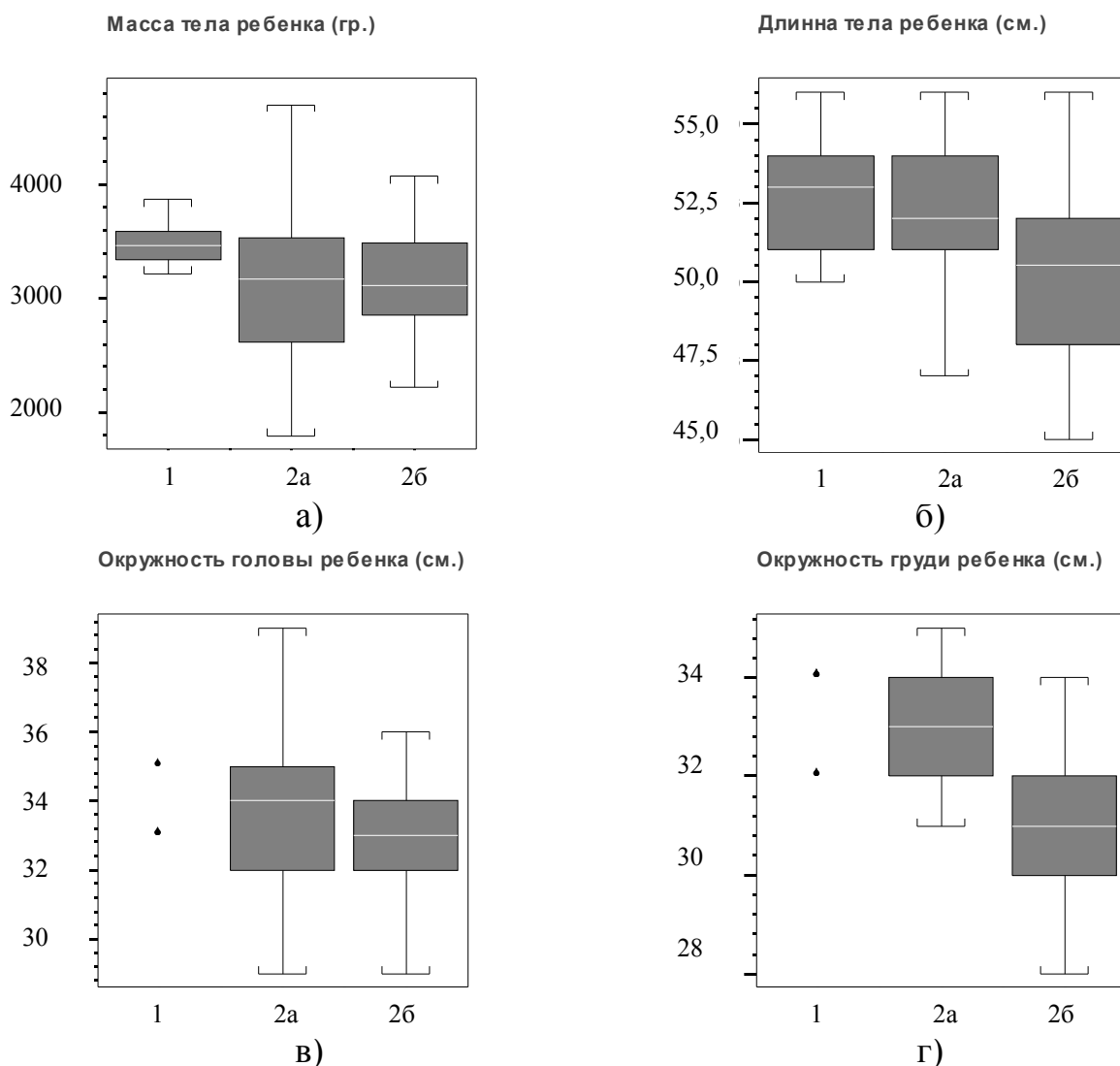


Рисунок 8 - Данные первичного осмотра новорожденных детей, показатели физического развития новорожденных (1 сутки жизни) для групп: контроль (1), ФПН стадии компенсации (2), ФПН стадии субкомпенсации (3): а) масса тела ребенка (гр.), б) длина тела ребенка (см.), в) окружность головы ребенка (см.), г) окружность груди ребенка (см.).

В периоде ранней адаптации нами проведена оценка адаптационно-компенсаторных реакций новорожденных с использованием метода кардиоинтервалографии (КИГ).

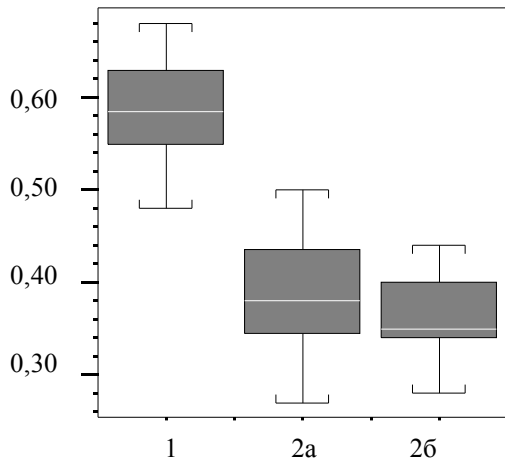
Таблица 8. Данные исследования функционального состояния новорожденных (1 и 3 сутки жизни)

Показатели	Группы исследования			Уровень значимости		
	Контроль (1) (n=30)	ФПН стадии компенсации (2А) (n=23)	ФПН стадии субкомпенсации (2Б) (n=18)	P_{1-2a}	$P_{1-2б}$	$P_{2a-2б}$
Показатели КИГ новорожденных 1 контрольная точка (1 сутки жизни)						
Mo (с)	0,58 (0,56-0,65)	0,41 (0,39-0,49)	0,39 (0,31-0,39)	<0,05	<0,05	>0,05
dX (с)	0,28 (0,26-0,31)	0,12 (0,11-0,20)	0,05 (0,05-0,07)	<0,05	<0,05	>0,05
АМо (%)	23 (20-25)	27 (22-35)	46 (46-53)	<0,05	<0,05	<0,05
ИН (усл. ед.)	70 (65-78)	269 (141-362)	1311 (795-1710)	<0,05	<0,05	<0,05
ЧСС (уд\мин)	112 (109-122)	141 (120-150)	159 (151-189)	<0,05	<0,05	<0,05
Показатели КИГ новорожденных 2 контрольная точка (3 сутки жизни)						
Mo (с)	0,63 (0,58-0,65)	0,41 (0,39-0,50)	0,37 (0,33-0,39)	<0,05	<0,05	>0,05
dX (с)	0,28 (0,25-0,31)	0,12 (0,06-0,15)	0,11 (0,06-0,25)	<0,05	<0,05	>0,05
АМо (%)	21 (17-24)	31 (26-53)	43 (41-47)	<0,05	<0,05	<0,05
ИН (усл. ед.)	56 (46-61)	257 (197-1003)	716 (286-1057)	<0,05	<0,05	<0,05

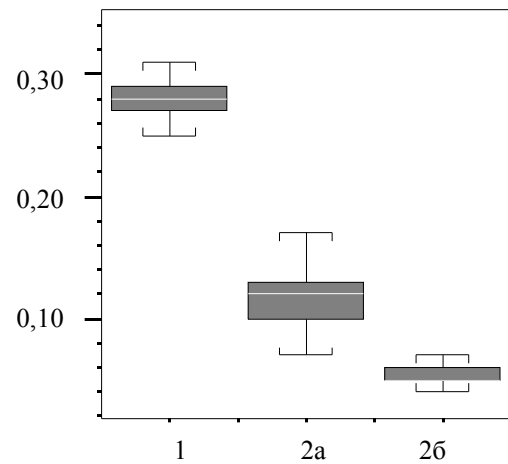
ЧСС (уд\мин)	117 (109-122)	138 (121-150,75)	160 (160-175)	<0,05	<0,05	<0,05
---------------------	------------------	---------------------	------------------	-------	-------	-------

Мо (с) 1 сутки жизни

dX (с) 1 сутки жизни



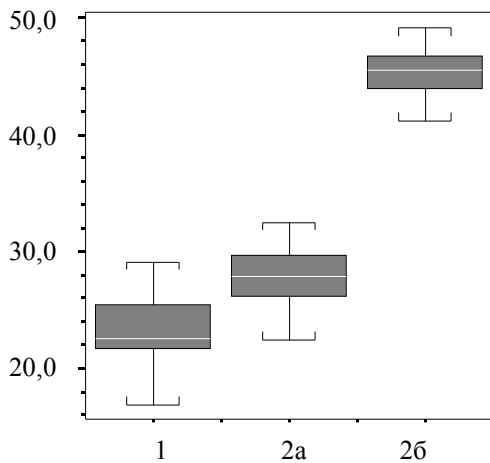
а)



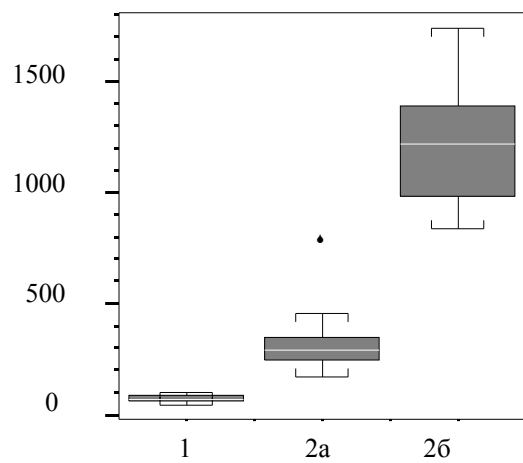
б)

АМо (%) 1 сутки жизни

ИН (усл.ед.) 1 сутки жизни

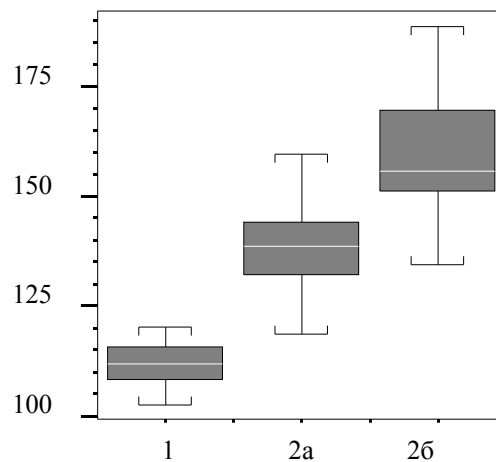


в)



г)

ЧСС (уд.\мин.) 1 сутки жизни



д)

Рисунок 9 - Данные исследования функционального состояния новорожденного (1 сутки жизни) для групп: контроль (1), ФПН стадии компенсации (2), ФПН стадии субкомпенсации (3): а) мода 71

(с.), б) (%) вариационный размах (с), в) амплитуда моды, г) индекс напряжения (усл. ед.), д) частота сердечных сокращений (уд\мин).

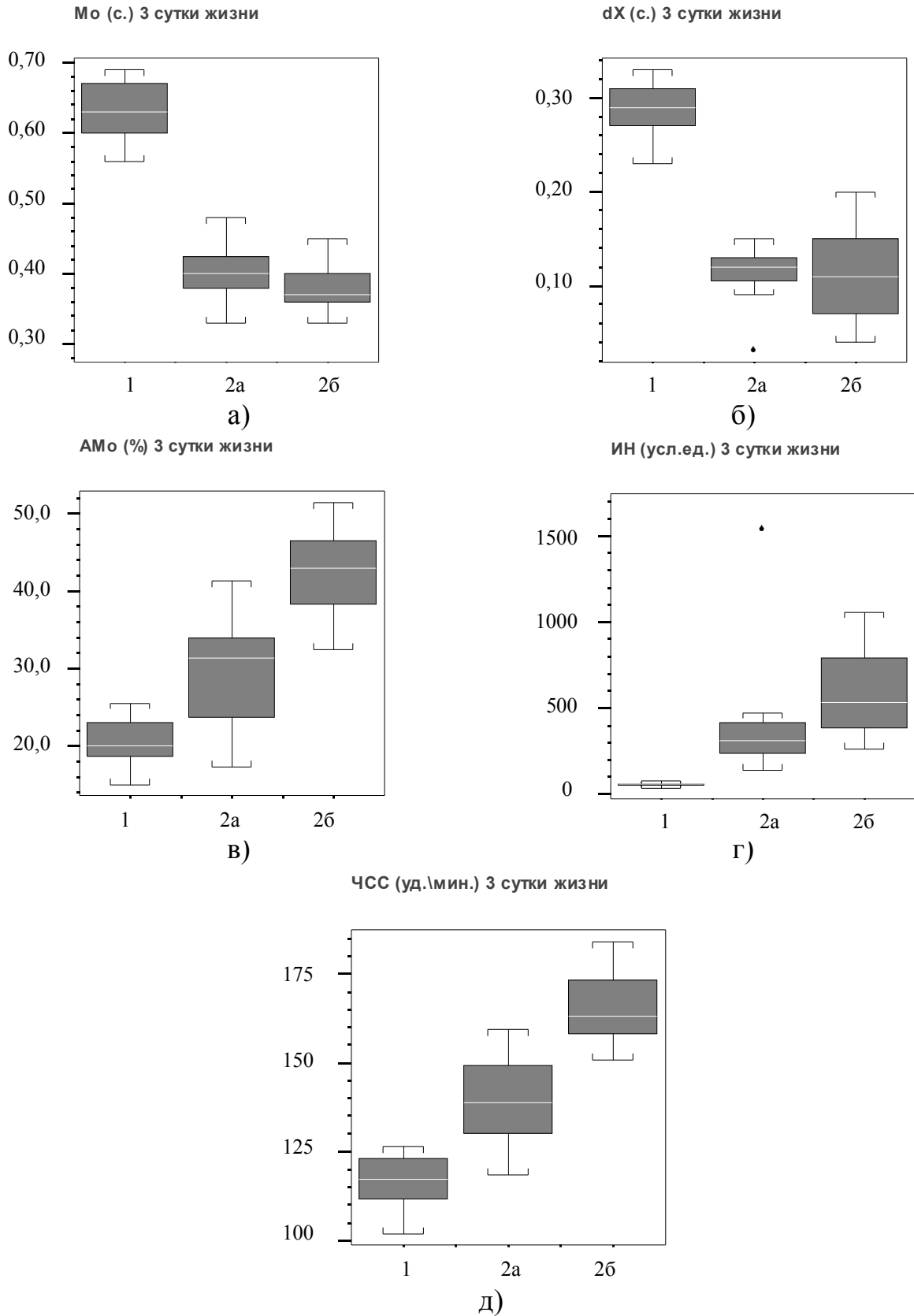


Рисунок 10 - Данные исследования функционального состояния новорожденного (3 сутки жизни) для групп: контроль (1), ФПН стадии компенсации (2), ФПН стадии субкомпенсации (3): а) мода

(с.), б) (%) вариационный размах (с), в) амплитуда моды, г) индекс напряжения (усл. ед.), д) частота сердечных сокращений (уд\мин).

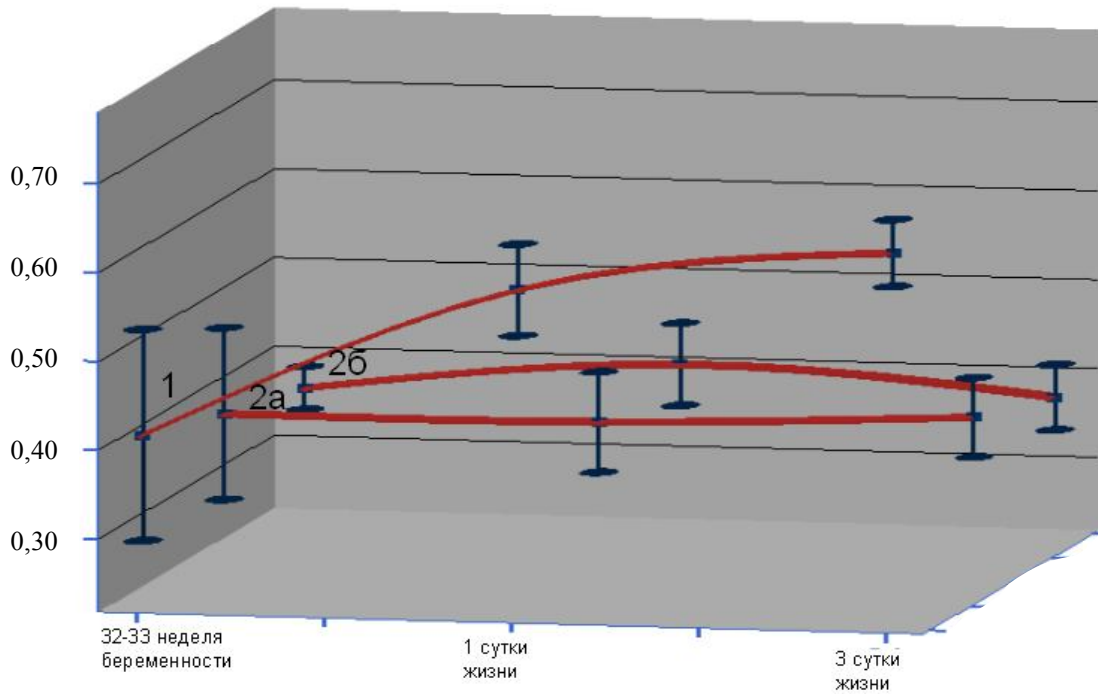


Рисунок 11 Динамика M_o (с.) (32-33 неделя внутриутробного развития, 1 и 3 сутки жизни) для групп контроль (1), ФПН стадии компенсации (2а), ФПН стадии субкомпенсации (2б)

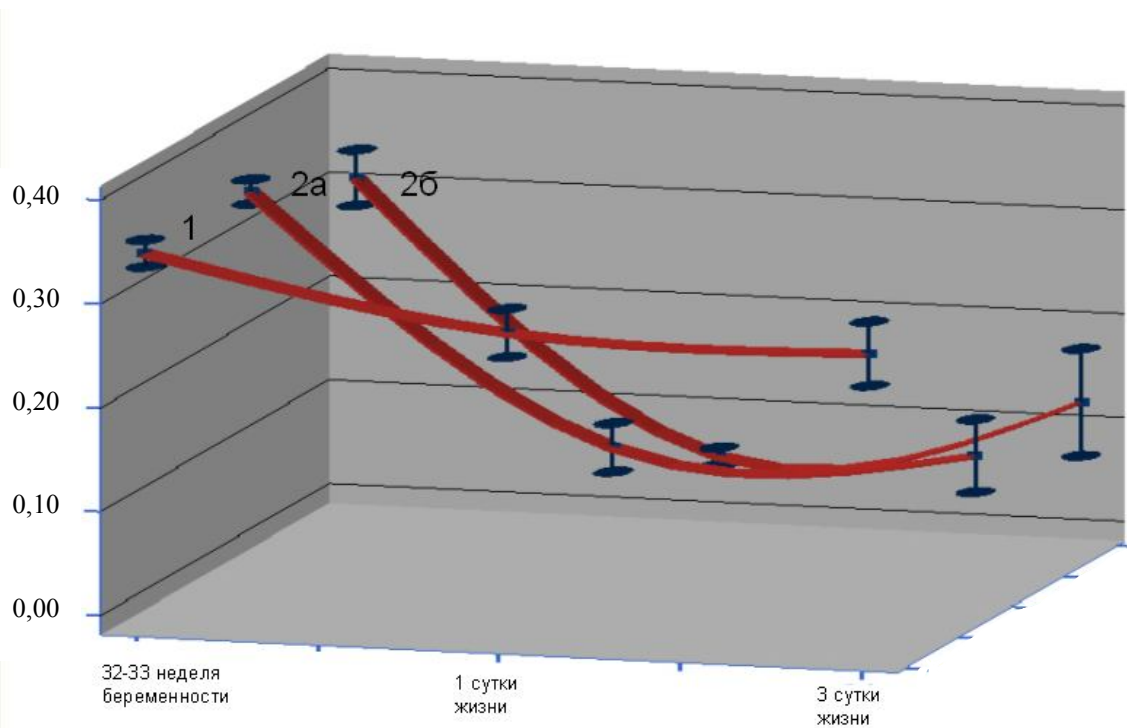


Рисунок 12 Динамика dX (с.) (32-33 неделя внутриутробного развития, 1 и 3 сутки жизни) для групп контроль (1), ФПН стадии компенсации (2а), ФПН стадии субкомпенсации (2б)

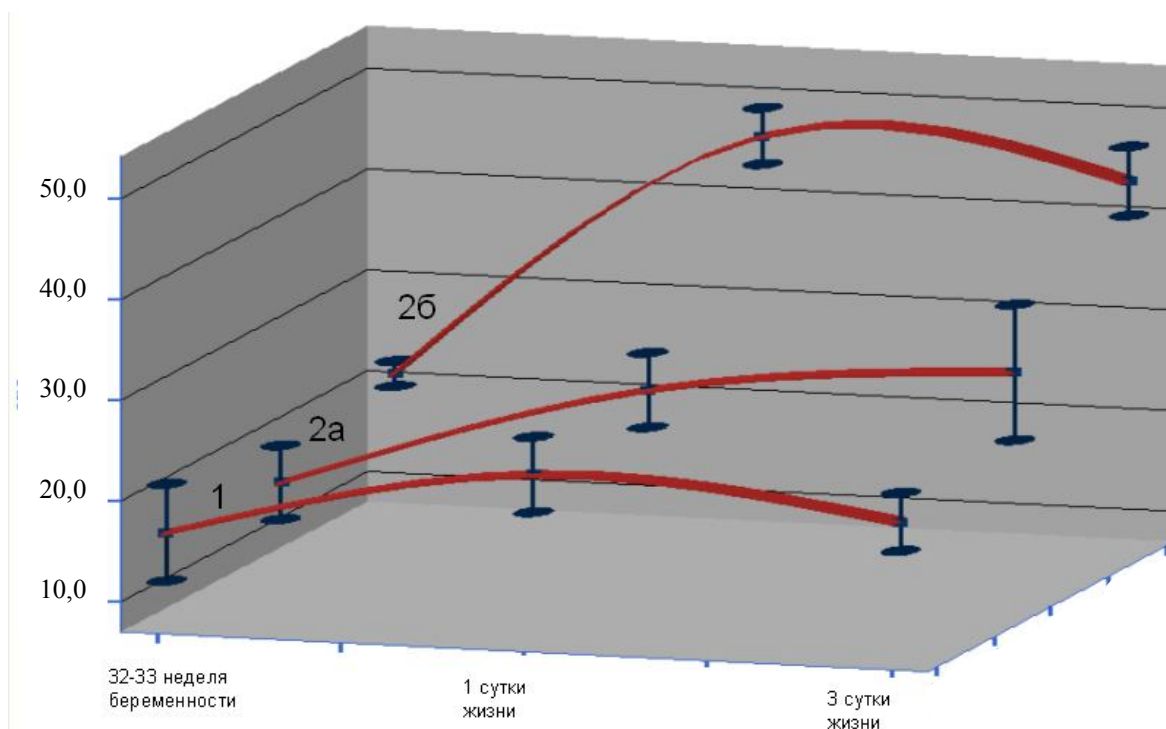


Рисунок 13 Динамика АМо (%) (32-33 неделя внутриутробного развития, 1 и 3 сутки жизни) для групп контроль (1), ФПН стадии компенсации (2а), ФПН стадии субкомпенсации (2б)

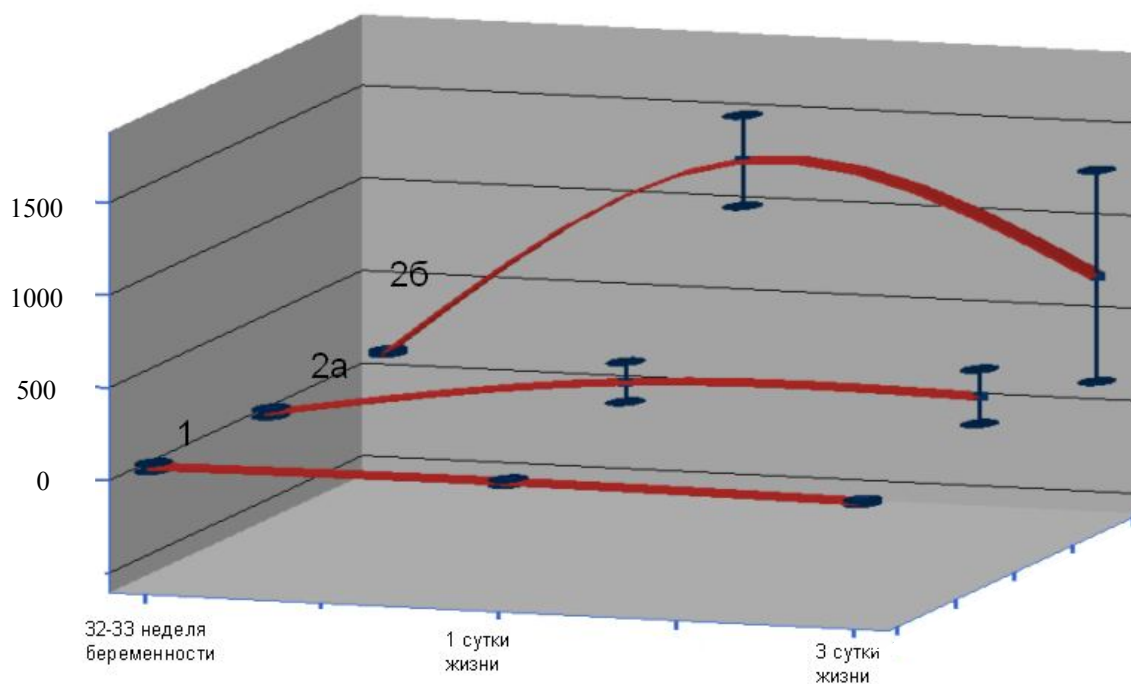


Рисунок 14 Динамика ИН (32-33 неделя внутриутробного развития, 1 и 3 сутки жизни) для групп контроль (1), ФПН стадии компенсации (2а), ФПН стадии субкомпенсации (2б)

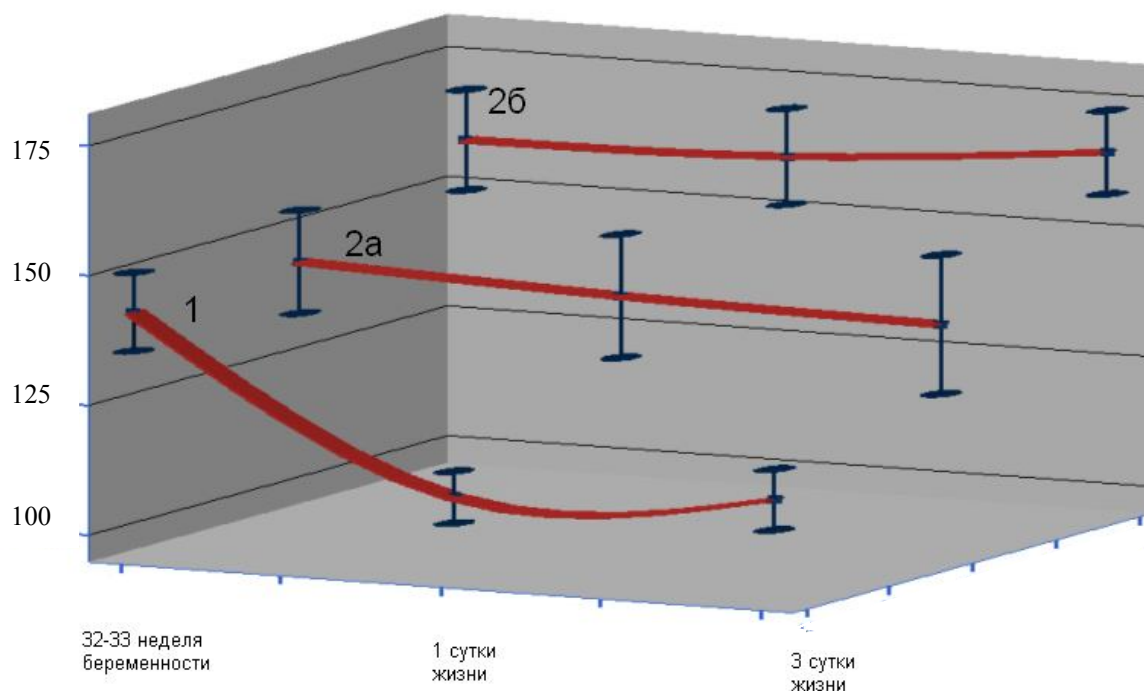


Рисунок 15 Динамика ЧСС (32-33 неделя внутриутробного развития, 1 и 3 сутки жизни) для групп контроль (1), ФПН стадии компенсации (2а), ФПН стадии субкомпенсации (2б)

Выбор сроков исследования связан со временем наибольшего напряжения компенсаторно-приспособительных реакций у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Параметры variability сердечного ритма новорожденных на 1 сутки жизни (табл. 8,9), в контрольной группе неосложненная беременность (1) таковы: мода (M_0) 0,58(0,56-0,65) с, вариационный размах (dX) 0,28(0,26-0,31) с, амплитуда моды (AM_0) 23(20-25) %, индекс напряжения 70(65-78) усл.ед. (Рис 9, 11-15)

В целом, параметры вариационной пульсометрии новорожденного при неосложненном течении беременности соответствуют состоянию эйтонии, при котором индекс напряжения должен находиться в пределах от 30 до 90 усл.ед. В этом случае нет преобладания какого-либо отдела вегетативной нервной системы, наблюдается сбалансированное поведение.

Это состояние наиболее оптимально с точки зрения резерва адаптации и обеспечивает наибольшую вероятность развития здорового ребенка.

Таблица 9. Динамика статистических характеристик сердечного ритма для контрольной группы

Показатели	Контрольная группа (n=30)			Уровень значимости		
	Показатели антенатальной КИГ (32-33 нед.)	Показатели КИГ новорожденных 1 контрольная точка (1 сутки)	Показатели КИГ новорожденных 2 контрольная точка (3 сутки)	p_{0-1}	p_{0-2}	p_{1-2}
Mo (с)	0,36 (0,33-0,46)	0,58 (0,56-0,65)	0,63 (0,58-0,65)	<0,05	<0,05	>0,05
dX (с)	0,35 (0,35-0,35)	0,28 (0,26-0,31)	0,28 (0,25-0,31)	<0,05	<0,05	>0,05
AMo (%)	15 (13-19)	23 (20-25)	21 (17-24)	<0,05	<0,05	>0,05
ИН (усл. ед.)	57 (45 -76)	70 (65-78)	56 (46-61)	<0,05	<0,05	<0,05
ЧСС (уд\мин)	143 (137-151)	112 (109-122)	117 (109-122)	<0,05	<0,05	>0,05

На 3 сутки жизни наблюдалось увеличение активности парасимпатического отдела ВНС, при снижении активности симпатического отдела, что сопровождалось уменьшением показателя ИН ($p < 0,05$). (Рис 10, 11-15) Подобные изменения были описаны в ряде работ и обусловлены продукцией дофамина, экскреция которого к 3 суткам жизни возрастала почти в 2 раза при минимальных сдвигах уровня адреналина и норадреналина. Следует отметить, что дофамин в средних и высоких концентрациях способен возбуждать блуждающий нерв [91]. Более выраженное парасимпатическое влияние на ритм сердца у новорожденных

контрольной группы проявляется умеренным напряжением центрального контура регуляции (эйтонический ИН) указывает на достаточный уровень адаптивных механизмов к окончанию раннего неонатального периода, в его основе лежит завершение элиминации стрессовых адаптивных гормонов материнского происхождения и переход организма новорожденного на собственное гормональное обеспечение.

Таблица 10. Динамика статистических характеристик сердечного ритма для группы ФПН стадии компенсации

Показатели	Группа ФПН стадии компенсации (n=23)			Уровень значимости		
	Показатели антенатально й КИГ (32-33 нед.)	Показатели КИГ новорожден ных 1 контрольная точка (1 сутки)	Показатели КИГ новорожден ных 2 контрольна я точка (3 сутки)	p_{0-1}	p_{0-2}	p_{1-2}
Mo (с)	0,46 (0,28-0,49)	0,41 (0,39-0,49)	0,41 (0,39-0,50)	>0,05	>0,05	>0,05
dX (с)	0,35 (0,35-0,35)	0,12 (0,11-0,20)	0,12 (0,06-0,15)	<0,05	<0,05	>0,05
AMo (%)	15 (13-20)	27 (22-35)	31 (26-53)	<0,05	<0,05	>0,05
ИН (усл. ед.)	61 (47-73)	269 (141-362)	257 (197-1003)	<0,05	<0,05	<0,05
ЧСС (уд\мин)	142 (139-148)	141 (120-150)	138 (121-150,75)	>0,05	>0,05	>0,05

Из таблиц 8, 10 (Рис 11-15) видно, что у детей из группы с компенсированной ФПН (2А) к концу первых суток жизни отмечался гиперсимпатикотония, о чем свидетельствовали достоверно ($p<0,05$)

высокие показатели: АМо 27(22-35) %, ИН 269(141-362) усл. ед., и низкий вариационный размах 0,12(0,11-0,20)с.

В отличие от контрольной группы на 3 сутки в группе новорожденных от женщин с компенсированной ФПН сохраняется гиперсимпатикотония. Об этом свидетельствует повышенный ИН 257(197-398) усл. ед. Выявленные изменения вегетативной регуляции сердечного ритма, характеризуются значительной централизацией управления сердечным ритмом, при снижении влияния автономного контура регуляции.

Таблица 11. Динамика статистических характеристик сердечного ритма для группы ФПН стадии субкомпенсации

Показатели	Группа ФПН стадии субкомпенсации (n=18)			Уровень значимости		
	Показатели антенатально й КИГ (32-33 нед.)	Показатели КИГ новорожден ых 1 контрольная точка (1 сутки)	Показатели КИГ новорожден ных 2 контрольна я точка (3 сутки)	p_{0-1}	p_{0-2}	p_{1-2}
Мо (с)	0,36 (0,34-0,37)	0,39 (0,31-0,39)	0,37 (0,33-0,39)	>0,05	>0,05	>0,05
dX (с)	0,3 (0,28-0,32)	0,05 (0,05-0,07)	0,11 (0,06-0,25)	<0,05	<0,05	<0,05
АМо (%)	20 (20-21)	46 (46-53)	43 (41-47)	<0,05	<0,05	>0,05
ИН (усл. ед.)	94 (89-101)	1311 (795-1710)	716 (286-1057)	<0,05	<0,05	<0,05
ЧСС (уд\мин)	158 (150-166)	159 (151-189)	160 (160-175)	>0,05	>0,05	>0,05

При обследовании на 1 сутки жизни новорожденных, родившиеся у матерей, беременность которых сопровождалась ФПН стадии субкомпенсации (2Б), отмечалась более высокая активность симпатического отдела ВНС в сравнении с контрольной группой. Были снижены показатели dX 0,05(0,05-0,07) с и Mo 0,39(0,31-0,39) с ($p < 0,05$) и достоверно увеличены ($p < 0,05$) показатели: AMo 46(46-53) %, $ИН$ 1311(795-1710) усл.ед., что свидетельствовало о значительном угнетении автономного и усилении функции центрального контура регуляции ритма сердца, вследствие активации симпато-адреналовых влияний. На 3 сутки отмечалось достоверное увеличение dX 0,11(0,06-0,25) с, снижение $ИН$ 716(286-1057) усл. ед., что означает увеличение тонуса парасимпатического отдела нервной системы (Рис. 11-15). Следует отметить, что значения dX и $ИН$ имеют большой разброс, что свидетельствует о появлении неучтенных факторов влияющих на неонатальную адаптацию. При оценке динамики выявленные изменения вегетативной регуляции сердечного ритма, характеризуются значительной централизацией управления сердечным ритмом, при снижении влияния автономного контура регуляции, и отражают степень напряжения адаптационных реакций. При этом наличие у беременной ФПН стадии субкомпенсации является более неблагоприятным фактором, приводящим к перенапряжению центрального контура регуляции ритма сердца, как следствие — истощению компенсаторных механизмов и нарушению адаптации новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Оценивая динамику показателей можно сделать вывод: родовой акт является нагрузкой для плода. В родах ребенок испытывает нарастающую гипоксию в момент схваток, большие физические нагрузки, «болевою» атаку при изгнании его из утробы матери и прохождении по родовым путям. Изменение маточно-плацентарного кровообращения и связанное с ним ухудшение жизнедеятельности плода в родах вызывает у него включение приспособительных механизмов, благодаря которым здоровый плод при нормальных родах не испытывает существенных нарушений функций⁷⁹

органов и систем [79]. Родовой акт рассматривается как стрессовая ситуация, играющая важную роль для приспособления новорожденного к внеутробному существованию [4], что ведет к повышению индекса напряжения сердечного ритма за счет увеличения тонуса симпатического отдела ВНС. Также у новорожденных на третий день жизни наблюдается стабилизация сердечного ритма, что свидетельствует о изменении в работе системы регуляции.

3.4 Проверка решающих правил для определения наличия нарушений функционального состояния плода

На основе контрольной группы (1) и групп ФПН стадии компенсации (2А) и ФПН стадии субкомпенсации (2Б), для однослойной нейронной сети была сформирована тестирующая выборка, содержащая две группы. Первая группа состояла из 30 беременных женщин с неосложненным протеканием беременности без нарушений функционального состояния плода и соответствовала контрольной группе (1). Вторая группа включала 41 беременную женщину, у них выявлялось наличие ФПН в течение беременности, и было определено наличие отклонений функционального состояния плода, соответствует основной группе (2а, 2б).

Проверялись модели принятия решений полученные на первом этапе исследований.

$$D(x) = (-2) \cdot Mo + (-6) \cdot dX + (-1,31) \cdot AMo + (-0,21) \cdot ИИ + 0,35 \cdot ЧСС + 177,88 \quad (1)$$

$$D(x) = 0,1 \cdot Mo + (-15,5) \cdot AMo + (-241,9) \cdot ИИ + (-38,3) \cdot ЧСС + 60528,5 \quad (2)$$

Было проведено распознавание тестовой выборки, при помощи полученных дискриминантных функций.

Качество распознавания для (1) составила 74 %;

Чувствительность $Se=80\%$;

Специфичность $Sr=67\%$.

Для (2) качество распознавания – 62%;

Чувствительность $Se=54\%$;

Специфичность $Sp=73\%$.

Интерпретируя результат можно сказать, что дискриминантные функции могут быть использованы при принятии решения о функциональном состоянии плода. В частности правило 1 лучше выявляет наличие, а правило 2 отсутствие нарушений функционального состояния плода. Таким образом, нами использован коллектив решающих правил, позволяющий принимать более надежные решения о функциональном состоянии плода. Исходя из проверки качества распознавания на тестирующей выборке, был сделан вывод о том, что кардиоритмологические показатели [9] отражают изменение функционального состояния плода.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У женщин с ФПН стадии компенсации и ФПН стадии субкомпенсации выявлена повышенная концентрация дегидро-эпиандростерон сульфата и тестостерона в сыворотке крови по сравнению с женщинами, беременность которых протекала без осложнений. Повышенный уровень мужских половых гормонов означает наличие у женщин с ФПН гиперандрогении. Избыток андрогенов во время беременности ведет к стазу и склеротическим изменениям в микроциркуляторном русле, повышению ломкости сосудов миометрия и плаценты, что неблагоприятно сказывается на состоянии маточно-плацентарного кровотока и приводит, в свою очередь, к нарушению функционирования фетоплацентарной системы, развитию плацентарной недостаточности и внутриутробному страданию плода [11, 46]. Стоит отметить, что у женщин из группы ФПН стадии субкомпенсации концентрация мужских половых гормонов выше, чем у женщин из группы ФПН стадии компенсации, что означает более выраженные нарушения функционирования фетоплацентарной системы.

Также между женщинами с неосложненной беременностью и женщинами с ФПН выявлены достоверные различия в уровнях плацентарного лактогена, хорионического гонадотропина, неконъюгированного эстриола. Данные гормоны являются специфичными для беременности и вырабатываются плацентой. Основными признаками хронической плацентарной недостаточности, наиболее демонстративными в плане лабораторной диагностики, является снижение уровней плацентарного лактогена и половых стероидных гормонов – прогестерона и эстриола, а также хорионического гонадотропина, которые имеют высокую корреляционную связь с характером структурно-функциональных изменений плаценты, а также с массой и степенью выраженности внутриутробной гипоксии плода [79]. Таким образом, снижение плацентарного лактогена и

хорионического гонадотропина у женщин с ФПН свидетельствует о наличии признаков нарушения трофики плода. Также следует указать на достоверное снижение уровня указанных гормонов в сыворотке крови у женщин из группы ФПН стадии субкомпенсации относительно группы ФПН стадии компенсации, что отражает более тяжелую степень гипоксии.

Выявлено, между женщинами с неосложненной беременностью, и женщинами с ФПН наблюдаются достоверные различия для показателей кровотока в плаценте (систолиадиастолическое отношение - СД, пульсационный индекс - ПИ и индекс резистентности - ИР), как в левой, так и в правой маточной артерии. Данные показатели характеризуют уровень гемодинамики в артериях плаценты, увеличение указанных индексов свидетельствует об ухудшении кровоснабжения плода [27, 84]. Кроме того, у женщин субкомпенсированной стадией ФПН наблюдается значительная латеральная асимметрия, что также является признаком изменения кровообращения в плаценте по сравнению с неосложненным течением беременности. Однако абсолютные величины показателей незначительно выходят за граничные значения, что свидетельствует не столько о развитии патологии беременности, сколько об активном протекании адаптационного процесса и напряжении регуляторных систем. Таким образом, у женщин с ФПН стадии субкомпенсации более выражено нарушение плодово-плацентарного кровотока, что может быть связано с гормональными изменениями и нарушением развития плаценты.

Параметры вариабельности сердечного ритма плода (dX , Mo, AMo, ИН), вычисленные на основе фетальной кардиоинтервалограммы при неосложненной беременности на 32-33 неделе значительно отличаются от параметров вариабельности сердечного ритма плода при беременности, осложненной ФПН. Экспериментальные и клинические исследования показали, что структура КИГ плода имеет выраженное сходство с таковой у взрослого человека и аналогичную природу. При развитии гипоксии плода увеличивается централизация управления ритмом сердца и снижается⁸³

автономный уровень регулирования. Ухудшение состояния плода сопровождается снижением variability ритма сердцебиений и увеличением числа интервалов одинаковой длительности. По мнению В.Н. Демидова и соавт. [27], показатели КИГ плода различаются при удовлетворительном и нарушенном состоянии, но по мере ухудшения состояния плода изменяются закономерно [84]. Регуляция ритма сердца плода осуществляется преимущественно адренергическими структурами вегетативной нервной системы и соответствует степени морфологического и функционального развития ЦНС и характеру обмена веществ в организме [53]. Влияние симпатических нервов выражается, в частности, в инотропном эффекте сердца, мобилизации метаболических ресурсов миокарда, что обеспечивает быструю приспособляемость органа к работе в период экстренных напряжений [6]. Таким образом, выявленное увеличение АМо, ЧСС и ИН плода, характеризует усиление тонуса симпатической части ВНС в ответ на стрессовое воздействие, которым является наличие ФПН. Аналогичная взаимосвязь прослеживается при анализе КТГ. Увеличение variability, количества акцелераций, высоких эпизодов и частоты базального ритма, также отражает усиление тонуса симпатической части ВНС. При использовании двух методов получились сходные результаты, что свидетельствует о возможности использования кардиоинтервалометрических характеристик для оценки функционального состояния плода. Измеренные значения показателей фетальной КИГ и КТГ укладываются в рамки естественных физиологических вариаций, начальные стадии фетоплацентарной недостаточности не приводят к развитию патологии плода.

При обследовании новорожденных от неосложненных беременностей и беременностей, осложненных ФПН, были выявлены достоверные различия в показателях: оценка по шкале Апгар, масса тела ребенка. Длительное нарушение трофической функции плаценты, как правило, приводит к выраженной в различной степени внутриутробной гипоксии, которая⁸⁴

лежит в основе синдрома задержки внутриутробного развития плода. Такие дети плохо адаптируются к постнатальным условиям жизни, чаще болеют инфекционными и аллергическими заболеваниями [26]. Достоверное снижение оценки по шкале Апгар свидетельствует о том, что наличие нарушений плодово-плацентарного кровотока вследствие ФПН, может усугубляться среднетяжелой асфиксией в родах.

При исследовании функционального состояния новорожденных от неосложненных беременностей и беременностей, осложненных ФПН, были выявлены достоверные различия в показателях: M_0 , dX , AM_0 , ИН, ЧСС. Следует подчеркнуть, что в структуре синусового сердечного ритма заложена информация, отражающая состояние адаптационно-компенсаторных механизмов целостного организма. Характер защитно-приспособительных реакций определяется, прежде всего, изменениями нервной и гуморальной регуляции кровообращения, которые предшествуют энергетическим сдвигам. В свою очередь, изменение нервно-гуморальной регуляции кровообращения находят отражение в структурных соотношениях показателей синусового сердечного ритма [8]. Указанные характеристики сердечного ритма определяют уровень регуляции системы кровообращения новорожденного, а также характеризуют раннюю неонатальную адаптацию. Стоит отметить, между группами ФПН стадии компенсации и ФПН стадии субкомпенсации наблюдаются достоверные различия для показателей: AM_0 , ИН, ЧСС – отражающих работу преимущественно симпатической части регуляции системы кровообращения новорожденного. Также было выявлено, что с течением времени, в процессе адаптации, происходит улучшение функционального состояния новорожденных из групп беременности осложненной ФПН. О чем свидетельствует уменьшение ИН определяющего уровень функционирования центрального контура регуляции сердечного ритма.

Становление симпатической регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в онтогенезе происходит раньше, чем⁸⁵

холинэргической [75]. Оценивая динамику показателей можно сделать вывод: переход от внутриутробной к внеутробной жизни сопровождается перестройкой кровообращения и родовым стрессом, что ведет к повышению ИН новорожденного за счет увеличения тонуса симпатического отдела ВНС. Также у новорожденных наблюдается стабилизация сердечного ритма, что свидетельствует о изменении в работе системы регуляции.

В целом в онтогенезе выявляется определенная этапность в становлении механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы: от внутрисердечной нервной регуляции, высокой гуморальной чувствительности сердца и сосудов до формирования систем центральной нервной регуляции становлению тонических влияний центра и созреванию рефлекторной саморегуляции.

ВЫВОДЫ

1) Обосновано использование метода кардиоинтервалографии для оценки функционального состояния плода в третьем триместре. Выявлены параметры структуры сердечного ритма (M_o , AM_o , ИИ, ЧСС), позволяющие определять отклонения функционального состояния плода.

2) Функциональное состояние плода на 32-33 неделе при неосложненном течении беременности соответствует эйтонии и характеризуется диапазонами параметров структуры сердечного ритма: M_o - 0,36(0,33-0,46) с, AM_o - 15(13-19) %, ИИ - 56(44-76) усл.ед.

3) Повышение интенсивности неблагоприятных факторов в функционировании фетоплацентарной системы сопровождается увеличением тонуса симпатической нервной системы плода на 32-33 неделе беременности, что отражается в увеличении интегрального показателя вариационной пульсометрии - ИИ до 61(47-73) усл.ед. при компенсированной ФПН и до 94(89-101) усл.ед. при субкомпенсированной ФПН.

4) Показано, что достаточный уровень адаптивных механизмов к окончанию раннего неонатального периода определяется сдвигом dX в сторону увеличения, а ИИ и AM_o - в сторону уменьшения, по сравнению с показателями, измеренными на первые сутки после рождения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абзалова, Н.А. Оценка адаптационных возможностей доношенного плода на основе КИГ / Н.А. Абзалова// - Сибирский медицинский журнал. – 2007. – Т. 22. – № 2. – с. 30–34.
2. Агаркова Л.А., Габитова Н.А., Торопкина Е.Л., Мустафина Л.Р., Толмачев И.В. Прогноз ПН. РОСПАТЕНТ. Свидетельство № 2010617556 от 15.11.2010.
3. Адаптационные характеристики человека: оценка и прогнозирование: монография / А. В. Ротов, Я. С. Пеккер, О. Г. Берестнева, М. А. Медведев. Редактор В. Я. Семке. – Томск: Издательство Томского университета, 1997. – 183 с.
4. Акушерство: Учебник./ В. И. Кулаков, Г. М. Савельева, А. Н. Стрижаков. – М.: Медицина, 2006. – 816 с.
5. Анализ сердечного ритма / Д. Жемайтите., П. Телькснис. - Вильнюс: Мокслас, 1982. - 50 с.
6. Андреева, А. А. Продукция окиси азота и состояние центральной гемодинамики у новорожденных, здоровых и перенесших гипоксию / А. А. Андреева, И. И. Евсюкова, Т. И. Опарина, А. В. Арутюнян// - Педиатрия. – 2004. - № 1. – С. 18-22.
7. Анохин, П. К. Очерки по физиологии функциональных систем./ П. К. Анохин. - М.: Медицина., 1975. - 477 с.
8. Анте- и интранатальная оценка состояния плода. Учебно-методическое пособие / Г.И. Герасимович, Л.С. Гуляева, Л.Ф. Можейко - Минск, 1997. - 35с.
9. Баевский, Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии./ Р.М. Баевский. - М.: Медицина, 1979. – 295 с.
10. Баевский, Р. М. Современное состояние исследований по

вариабельности сердечного ритма в России / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Г. В. Рябыкина.// - Вестн. аритмологии. – 1999. - № 14. – С. 71-75.

11. Барашнев, Ю.И. Гипоксическиишемическая энцефалопатия новорожденных: вклад перинатальных факторов, патогенетическая характеристика и прогноз/ Ю.И. Барашнев// - Рос вестн. перинатол. и педиатр. – 1996. – №2. – с. 29-35.

12. Боровиков, В.П. STATISTICA - Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. – М: Филинь, 1997. - 608 с.

13. Вариабельность сердечного ритма в оценке адаптационных процессов у новорожденных / Е.Г. Цой, Л.Н. Игишева, А.Р. Галеев// - Педиатрия. - 2003. - №1. - С. 23-27.

14. Варианты адаптационных реакций у новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию / М. Г. Елизарова, Е. В. Михалев, Г. П. Филиппов, Я. С. Пеккер, В. А. Желев, С. П. Ермоленко, А. Н. Рыбаков// - Акушерство и гинекология. – 2005. – №4. – с.19-23.

15. Ватолин, К. В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей./ К. В. Ватолин. - М.: Видар, 1995.- 120 с.

16. Вейн, А. М. Вегетососудистая дистония / А. М. Вейн, А. Д. Соловьева, О. А. Колосова. – М.: Медицина, 1981. – 320 с.

17. Воробьев, А.С. Электрокардиография. Новейший справочник. / А.С. Воробьев. – С.Петербург: Сова, 2003. – 560 с.

18. Воскресенский, С.Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль: Учебное пособие./ С.Л. Воскресенский. – Минск: Книжный дом, 2004. – 304с.

19. Галисеев, Г.В. Программирование в среде Delphi 7. Самоучитель. / Г.В. Галисеев.– М.: Издательский дом «Вильямс», 2003. – 288с.

20. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. - Пер. с англ. – М: Практика 1999. – 459 с.

21. Гмурман, В.Е. Теория вероятностей и математической статистики./ В.Е. Гмурман. – М.: Высшая школа, 2001. – 479 с.
22. ГОСТ 12.2.025-76. Изделия медицинской техники. Электробезопасность. Общие технические требования и методы испытания.
23. ГОСТ 25995-83 Электроды для съема биоэлектрических потенциалов. Общие технические требования и методы испытаний.
24. ГОСТ Р 50267.0-92 (МЭК 601-1-88). Изделия медицинские электрические. Часть 1. Общие требования безопасности.
25. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов./ Е.В. Гублер.– Л. : Медицина., 1978. – 296 с.
26. Дементьева, Г.М. Клинико-патогенетическая характеристика и критерии задержки роста и развития у новорожденных детей /Г.М. Дементьева. - Дис. ... д-ра мед. наук. М 1984.
27. Демидов, В.Н., Ультразвуковая компьютерная фетометрия. Определение срока, массы и роста плода в III триместре беременности/ В.Н. Демидов // Ультразвуковая диагностика. – 1996. – №1. – с. 14–19.
28. Диагностические критерии окислительного стресса у новорожденных детей / Л. Ц. Дагбаева, Е.С. Филиппов, Л. С. Колесниченко, В. Э. Грекова // Актуальные вопросы перинатологии: Материалы IV международной науч. конф./ Иркутский гос. мед. ун-т. – Иркутск, 2003. – С. 37-40.
29. Евсеенко, Д. А. Морфологические изменения в плаценте при осложненном течении беременности и состояние здоровья новорожденных / Д. А. Евсеенко, Н. И. Цирельников // Педиатрия. – 2000. - № 3. – С. 11-13.
30. Евсеенко, Д.А., Панова Л.Н., Церельников Н.Н. Оценка постнатальной адаптации новорожденных с различной патологией методом компьютерного анализа ритма сердца // Акушерство и гинекология. 2002. – №1. – с. 31—35.
31. Жуковский, В.Д. Медицинские электронные системы./ В.Д. Жуковский. – М: Медицина, 1976. – 321с.

32. Кальф-Калиф, Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его прогностическом значении/ Я.Я. Кальф-Калиф, // Врач дело. – 1941. – № 1ю –с.31-33.

33. Касицкая, Е.С. Реализация алгоритмов обработки информации о состоянии системы мать-плод/ Е.С. Касицкая, Е.Д. Самбуева, И.В. Толмачев // XIV Международная научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Современные техника и технологии» / Сборник трудов в 3-х томах. Т.1. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2008. – 477 С.

34. Киселева, Е.Ю. Прибор для неинвазивной оценки сердечной деятельности системы мать-плод, системного кровотока и кровотока в плаценте / Е. Ю. Киселева, Е. В. Гайдышева, И. В. Толмачев // XIV Международная научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Современные техника и технологии» / Сборник трудов в 3-х томах. Т.1. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2008. – 538 С.

35. Киселева, Е.Ю. Прибор для неинвазивной оценки состояния плода по электрокардиографическому сигналу матери и плода / Е. Ю. Киселева, Е. Е. Гузова, И. В. Толмачев // XIV Международная научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Современные техника и технологии» / Сборник трудов в 3-х томах. Т.1. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2008. – 538 с.

36. Киселева, Е.Ю. Обзор существующих моделей гемодинамики человека для последующего создания модели кровообращения беременной / Е. Ю. Киселева, Е. Д. Самбуева, И. В. Толмачев // Биотехнические, медицинские и экологические системы и комплексы: материалы конференции / Рязань: РГРТУ, 2010. - С. 252-256.

37. Киселева, Е.Ю. Реализация модели гемодинамики беременной

женщины / Е. Ю. Киселева, Е. Д. Самбуева, И. В. Толмачев // Биотехнические, медицинские и экологические системы и комплексы: материалы конференции / Рязань: РГРТУ, 2010. - С. 303-309.

38. Киселева, Е.Ю. Основные принципы получения и обработки информации о состоянии системы мать-плод / Е. Ю. Киселева, И. В. Толмачев // Вестник аритмологии: тезисы докладов VIII Международного славянского конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии "Кардиостим", X Всероссийской конференции по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца, VIII Всероссийский симпозиум "Диагностика и лечение аритмий у детей", VI Международного симпозиума "Электроника в медицине. Мониторинг, Диагностика, терапия", I Всероссийского симпозиума по проблеме диагностике и лечения диспластического сердца / Санкт-Петербург: 2008. - С. 156.

39. Киселева, Е.Ю., Основные принципы получения информации о состоянии системы мать-плод / Е. Ю. Киселева, И. В. Толмачев // Биомедсистемы-2007: материалы конференции. / Рязань: 2007. - С. 80-84.

40. Киселева, Е.Ю. Поиск дополнительных критериев оценки фетоплацентарной недостаточности с использованием программно-аппаратного комплекса «ФЭКГ-РЕГ» для неинвазивной и пассивной оценки состояния системы «мать-плод» / Е. Ю. Киселева, И. В. Толмачев // Биотехнические, медицинские и экологические системы и комплексы: материалы конференции / Рязань: РГРТУ, 2009. - С. 270-274

41. Киселева, Е.Ю. Разработка носимых приборов для неинвазивной оценки состояния системы мать-плод / Е. Ю. Киселева, И. В. Толмачев // Биотехнические, медицинские и экологические системы и комплексы: материалы конференции / Рязань: РГРТУ, 2009. - С. 48-52

42. Киселева, Е.Ю. Разработка программно-аппаратного комплекса

для мониторинга системы мать-плод/ Е. Ю. Киселева, И. В. Толмачев // Биомедсистемы-2007: материалы конференции. / Рязань: 2007. - С. 165-167.

43. Киселева, Е.Ю. Система мониторинга состояния матери и плода / Е. Ю. Киселева, И. В. Толмачев // Биотехнические, медицинские и экологические системы и комплексы: материалы конференции / Рязань: РГРТУ, 2010. - С. 15-21.

44. Киселева, Е.Ю. Создание системы для оценки состояния матери и плода / Е. Ю. Киселева, И. В. Толмачев // Вестник аритмологии: тезисы докладов VIII Международного славянского конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии "Кардиостим", X Всероссийской конференции по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца, VIII Всероссийский симпозиум "Диагностика и лечение аритмий у детей", VI Международного симпозиума "Электроника в медицине. Мониторинг, Диагностика, терапия", I Всероссийского симпозиума по проблеме диагностики и лечения диспластического сердца / Санкт-Петербург: 2008. - С. 155.

45. Коган, И.Ю. Оценка функционального состояния при беременности и в родах/ И.Ю. Коган, А.А. Полянин, Н.Г. Павлова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. LII. – вып. 2. – с. 110-115.

46. Колгушкина, Т.Н. Основы перинатологии./ Т.Н. Колгушкина. - М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 320с.

47. Комплексная оценка функциональных резервов организма / А. А. Айдаралиев, Р. М. Баевский, А. П. Берсенева и др. – Фрунзе, 1988. – 181 с.

48. Кузнецов, С.Д. Базы данных. Модели и языки./ С.Д. Кузнецов. – М.: Бином, 2008. – 720с.

49. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин М. - Высшая школа, 1980. – 293 с.

50. Левитова, Д.И. Поиск адекватной модели кровообращения человека для разработки модели гемодинамики беременной / Д. И. Левитова, Е. Ю. Киселёва, И. В. Толмачёв // XV Международная научно-93

практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Современные техника и технологии» / Сборник трудов в 3-х томах. Т.1. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2009. – С. 549-550

51. Малыхина, М.П. Базы данных: основы, проектирование, использование: Учебное пособие./ М.П. Малыхина.– Санкт-Петербург: БХВ-Петербург, 2006. – 528с.

52. Малюга, О.М. Прогнозирование течения периода ранней адаптации у новорожденных от матерей с поздними гестозами на основании комплексной оценки системы «мать-плацента-плод-новорожденный»: Диссертация кандидата медицинских наук: 14.00.01; 14.00.09 / О. М. Малюга; Алтайский медицинский университет. — Барнаул: Б. и., 2001. –165 с.

53. Михалев, Е.В. Структура сердечного ритма и клинические аспекты адаптации недоношенных новорожденных с гипоксическим травматическим поражением ЦНС на этапах реабилитации: дисс... кандидата медицинских наук: 14.00.09 / Е. В. Михалев; Сибирский медицинский университет. — Томск: Б. и., 1997. — 172 с.

54. Москвич, М.А. Стационарный прибор для неинвазивной оценки состояния матери и плода/ М. А. Москвич, Е. Ю. Киселева, И. В. Толмачев // XV Международная научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Современные техника и технологии» / Сборник трудов в 3-х томах. Т.1. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2009. – С. 555-556

55. Мужчина и ребенок. / Кочубей Б.И. - М., 1990. -214 с.

56. Мур, Кл. Упрощение медицинских процессов с использованием беспроводных датчиков / Кл. Мур // Беспроводные технологии. – 2006. – №2. – с.53-56.

57. Неонатология: Учебное пособие / Н.Н. Володин, В.Н. Чернышов, Д.Н.Дегтярев и др; Под ред. Н.Н. Володина, В.Н. Чернышова, Д.Н.Дегтярева. – М.: Издательский центр «Академия». – 2005. – 448с.

58. О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 марта 2003 г. № 50.

59. Орлов, Р.С. Нормальная физиология./ Р.С. Орлов, Ноздрачев А.Д. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006 г. – 650 с.

60. Особенности течения беременности и исходы родов при внутриутробном инфицировании плода / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, А. А. Сидоров и др. // Российский вестн. перинатологии и педиатрии. – 1997. - № 1. – С. 15-20.

61. Оценка постнатальной адаптации новорожденных с различной патологией методом компьютерного анализа ритма сердца / Д. А. Евсеенко, Л. Н. Панова, Н. И. Цирельников // Акушерство и гинекология: Научно-практический журнал. – 2002. – №1 . – с. 31-35.

62. Очерки по возрастной физиологии / Аршавский А.И. - Медицина, 1967. 182 с.

63. Пат. 1700564 Европа, МПК А61В5/0444. Electrocardiograph / M.J. Smith, R.W. Penney. – № 06007088.5; заявл. 27.09.2002; опубл. 13.09.2006. Бюл. № 37.

64. Пат. 2269925 РФ, МПК А61В5/0444. Устройство для регистрации биопотенциалов сердца плода / В.Л. Калакутский, Л.И. Калакутский, Ф.А. Белянин, Э.С. Манелис. – № 2004105657/14; заявл. 25.02.2004; опубл. 22.02.2006. Бюл. № 5.

65. Пат. на ПМ 79768 РФ. МПК8 А61В 5/04. Устройство для регистрации сердечного ритма плода с абдоминальных электродов / Я.С. Пеккер, К.С. Бразовский, И.В. Толмачёв, Е.Ю. Киселёва, Л.А. Агаркова, Н.А. Габитова. – Оpubл. 20.01.2009, бюл. № 2.

66. Патологическая физиология. / Зайко Н.Н., Быць Ю.В. - Медицина, 1996 - 644 с.

67. Пеккер, Я.С. Применение фетальной кардиоинтервалометрии как дополнительного критерия оценки тяжести гипоксии плода при⁹⁵

беременности, осложненной гиперандрогенией / Я. С. Пеккер, Е. Ю. Киселева, И. В. Толмачев // **Известия Южного федерального университета**. Технические науки. Тематический выпуск "Медицинские информационные системы". / Таганрог: Изд-во ЮФУ, 2010. - т.109 - № 8. - С. 161-164

68. Пеккер, Я.С. Применение фетальной кардиоинтервалометрии для исследования функционального состояния плода при беременности, осложненной гиперандрогенией. (статья) / Я. С. Пеккер, Е. Ю. Киселева, И. В. Толмачев // **Сибирский медицинский журнал**. / Томск: Изд-во «СТТ», 2010 – т. 25 №4 Выпуск 2 -.С. 70-72.

69. Пеккер, Я.С. Программная часть фетального ЭКГ-монитора «ФЭКГ-РЕГ» для оценки и мониторинга состояния матери и плода. (статья) / Я. С. Пеккер, Е. Ю. Киселева, И. В. Толмачев // Известия Южного федерального университета / Технические науки. – 2009. – Т. 98. – № 9. – С. 252-254.

70. Пеккер, Я.С. Программный комплекс для оценки и мониторинга состояния матери и плода / Я. С. Пеккер, Е. Ю. Киселева, И. В. Толмачев // Известия Томского политехнического университета. – 2009. / Изд-во Томского политехнического университета – Т. 314. – № 5. – С. 196–201.

71. Пеккер, Я.С. Разработка методики и программно-аппаратного комплекса для мониторинга и неинвазивной оценки состояния матери и плода в перинатальный период, на основе анализа электрических сигналов, получаемых с абдоминальных электродов. / Я. С. Пеккер, Е. Ю. Киселева, И. В. Толмачев // **Биотехносфера**. - 2010. / No.1. - С. 12-16

72. Пеккер, Я.С. Устройство для регистрации сердечной деятельности плода / Я. С. Пеккер, Е. Ю. Киселева, И. В. Толмачев // Известия Южного федерального университета / Технические науки. – 2009. – Т. 99. – № 10. – С. 244-246.

73. Пеккер, Я.С. Программно-технические средства и методические аспекты анализа структуры сердечного ритма / Я.С. Пеккер, О.С. Уманский // Сборник тезисов международного симпозиума «Вариабельность ритма: теоретические аспекты и практическое применение». – Ижевск, 1996. – с. 158-159
74. Пеккер, Я.С. Анализ и обработка медико-биологической информации / Я.С. Пеккер, В.А. Фокин. – Томск: Изд-во ТПУ, 2002. – 160 с.
75. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учебное пособие/ О.Н. Аржанов, Н.Г. Кошелева, Т.Г. Ковалева и др; Под ред. Э.К. Айламарян. – СПб.: Нордмед-издат, 2000. – 120с.
76. Попечителей, Е.П. Электрофизическая и фотометрическая медицинская техника. Теория и проектирования / Е.П. Попечителей. – М.: Высшая школа, 2002. – 471 с.
77. Программирование в среде Delphi: Пер. с англ. / Джефф Дантеманн, Джим Мишел, Дон Тейлор. – Киев: НИПФ «ДиаСофт Лтд.», 1995. – 608 с.
78. Рангайян, Р.М. Анализ биомедицинских сигналов. Практический подход./ Р.М. Рангайян – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. – 440 с.
79. Серов, В.Н. Практическое акушерство. Руководство для врачей./ В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, С.А. Маркин - М.: Медицина, 1989. - 512 с.
80. Сидорова, И.С. Внутриутробные инфекции./ И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 176с.
81. Скляр, А.Я. Введение в Interbase./ А.Я. Скляр.– М.: Горячая линия – Телеком, 2002. – 517 с.: ил.
82. Спортивная кардиология. /Земцовский Э.В. // СПб., 1995.- 447 с.
83. Старение и биологические возможности организма. / В.В Фролькис. - М.:Наука, 1975. – 272с.
84. Стрижаков, А.Н. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике./ А.Н. Стрижаков.– М.: Медицина, 1990. – 240с.

85. Суханова, Л.П. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России в переходный период./ Л.П. Суханова. - М.: Канон+, 2006. – 272 с.
86. Толмачев, И.В. Программно-аппаратный комплекс для оценки адаптационных возможностей системы мать-плод /И.В. Толмачев// Международная школа-семинар студентов, аспирантов и молодых ученых «Новые информационные технологии 2007» изд. МИЕМ с. 126-127.
87. Толмачев, И.В. Разработка программно-аппаратного комплекса для мониторинга состояния системы мать-плод. /И.В. Толмачев// Международная школа-семинар студентов, аспирантов и молодых ученых «Новые информационные технологии 2006» изд. МИЕМ с. 190-191.
88. Трофическая функция нервной системы / Я.И. Ажица. - Медицина - 1990. - 672 с.
89. Трусков, Ю.В. Функциональные состояния плода/ Ю.В. Трусков. - М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 120с.
90. Физиология плода и детей: учебное пособие / А. С. Батуев; под ред. В. Д. Глебовского. - М.: Медицина, 1988. - 224 с. : ил.
91. Физиология центральной нервной системы. / Т.А. Кураев - Ростов н/Д: Феникс, 2000- 326 с.
92. Физиология человека. / Г.И. Косицкий 3-е изд. Медицина, 1985 г. - 560 с.
93. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. / Р. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера. - 1998. – 345 с.
94. Химическая передача нервного возбуждения / А.В. Кибяков - М.-Л., 1964.-206с.
95. Цой, Е. Г. Вариабельность сердечного ритма в оценке адаптационных процессов у новорожденных / Е. Г. Цой, Л. Н. Игишева, А. Р. Галеева // Педиатрия. – 2003. - № 1. – С. 23-24.
96. Шкрыль, А.А. Разработка клиент-сервисных приложений в Delphi.- Спб.:БХВ – Петербург,2006. – 480с.:ил.

97. Шульгин, В.И. Использование техники слепого разделения источников для выделения электрокардиограммы плода./ В.И. Шульгин, А.А. Печенин, В.В. Федотенко, К.В. Наседкин // Режим доступа: <http://www.xai-medica.com/articles/report/report.htm> – Загл. с экрана. – Яз. рус., англ.
98. A Probable Case of Superfecundation/ Okamura, K. ; Murotsuki, J. ; Iwamoto, M. ; Endo, H. ; Watanabe// A. Fetal Diagn Ther 1992;7:17-20.
99. Bolz, A. Technik in der Kardiologie./ A. Bolz, W. Urbaszek. - Heidelberg: Springer, 2002. –478 s.
100. Aurel HOME [Электронный ресурс]: база данных содержит информацию о продукции корпорации Aurel. – Электрон. дан. и прог. – Режим доступа: <http://www.aurelwireless.com>, свободный. – Загл. с экрана. – Яз. англ.
101. Bacharakis, E. Foetal ECG extraction using blind source separation methods/ E. Bacharakis, A.K. Nandi, V. Zarzoso // Proc. EUSIPCO'96. – Trieste, Italy, 1996. – p. 395-398.
102. Benson, R. C. Fetal heart rate as a predictor of fetal distress / R. C. Benson // A report from the Collaborative Project. Obstet. Gynecol. 35:529, 1968.
103. Benson, R.C. Fetal heart rate as a predictor of fetal distress./ R.C. Benson, F. Shubeck, J. Deutschberger, W. Weiss, H. Berendes // A report from the collaborative project. Obstet Gynecol. 1968 Aug;32(2):259-66.
104. Bray, J., Bluetooth: connect without cables / J. Bray. – New Jersey: Prentice-Hall, 2001. – 495 p.
105. Brown, R. The nonstress test: how long is enough?/ R. Brown// Am J Obstet Gynecol 1981;141(6):646–51.
106. Callaerts, D. Description of a real-time system to extract the fetoelectrocardiogram / D. Callaerts, W. Sansen, J. Vandewalle, G. Vantrappen, J. Janssens // Clin. Phys. Physiol. Meas. – 1989. – Vol. 10, Suppl. B. – p.7-10.
107. Clapp DW, Kleigman RM, Baley JE, Shenker N, Kyllonen K, Fanaroff AA, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995;72:F151-5

108. Comon P. Independent Component Analysis, a new concept / P.Comon// Signal Processing. – 1994. – Vol. 36, No 3, p. 287-314.
109. Die Technik drahtloser Netzwerke. Режим доступа: <http://www.dafu.de> – Загл. с экрана. – Яз. нем.
110. Fetal electrocardiography / Symonds E.M., Sahota D., Chang A. – London: Imperial College Press, 2001. – 158p.
111. Freeman, R.K. Fetal heart rate monitoring (Ed. 2)/ R.K. Freeman, T.J. Garite, Nageotte. - San Francisco, CA: Williams, pp. 18, 88-91, 116.
112. Freeman, R.K. Fetal heart rate monitoring (Ed. 3). / R.K. Freeman, T.J. Garite, Nageotte. - San Francisco, CA: Williams and Wilkins, pp. 129.
113. Gauthier, R.J. Antepartum fetal heart rate testing: II. Intrapartum fetal heart rate observation and newborn outcome following a positive contraction stress test./ R.J. Gauthier, // 1979 - Am J Obstet Gynecol 133:34-39.
114. Gilstrap III L. C. The bacterial pathogenesis is infection following cesarean section. /Gilstrap III L. C., Cunningham F. G // Obstet. Gynecolog. 1979. -Vol. 53, N 5. -P. 545-549.
115. Guti´errez, D. A Study of Fetal Sympatho-Vagal Balance at Various Gestational Periods Using the Length Transform on Magnetocardiographic Data / D. Guti´errez// Computers in Cardiology. – 2006. – v.34. – p. 685–688.
116. Herman, P. van Geijn. Cardiotocography. Режим доступа: <http://www.obgyn.net/displayarticle.asp?page=/fm/articles/cardiotocographya998-def>. - Загл. с экрана. - Яз. англ.
117. Hon, E. H. Instrumentation of fetal heart rate and electrocardiography: II. A vaginal electrode /E. H. Hon// Am. J. Obstet. Gynecol. 86:772, 1963.
118. Hon, E. H. The electronic evaluation of the fetal heart rate. /E. H. Hon// Am. J. Obstet. Gynecol. 75:1215, 1958.
119. Khandoker, A.H. Non-Invasive Determination of Electromechanical

Time Intervals of Cardiac Cycle Using Abdominal ECG and Doppler Ultrasound Signals from Fetal Hearts/ A.H. Khandoker, Y. Kimura, Ito T., M. Palaniswami// Computers in Cardiology. – 2007. – v.34. p. 657–660.

120. Kubli, F. Observations on heart rate and pH in the human fetus during labor. / F. Kubli// Am. J. Obstet. Gynecol. 104:1190, 1969.

121. Lathauwer, L.D. Fetal electrocardiogram extraction by source subspace separation/L.D. Lathauwer// Proceedings IEEE/ATHOS Signal Processing Conference on Higher-Order Statistics. – Spain, 1995. – p. 134-138.

122. Lee, J. Development of a New Non-Invasive System for Fetal Hypoxia Diagnosis/ J. Lee, S.P. Cho, K.J. Lee // Computers in Cardiology. – 2006. – v.33. – p.477–480.

123. Leveno, K.J. Perinatal outcome in the absence of antepartum fetal heart rate acceleration/ K.J. Leveno// Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // European Heart Journal. – 1996. – Vol. 17(3). – p.114-121.

124. Malik, M. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use / M. Malik, J.T. Bigger// European Heart Journal. – 1996. – Vol. 17(3). – p.354-381.

125. Pathophysiology of perinatal asphyxia / C. E. Williams, E. G. Mallard// Clin. Perinatol. – 1993. – N 20. – P. 305-309.

126. Paul, R.H. Clinical fetal monitoring. VII. The evaluation and significance of intrapartum baseline FHR variability / R.H. Paul, E.H. Hon // Am J Obstet Gynecol 123:206-210, 1975.

127. Peters, M.J. Fetal Magnetocardiography / M.J. Peters, J.G. Stinstra// Advances in Electromagnetic Fields in Living Systems. – 2005. – v. 4. – p. 1-40.

128. Plonsey, R. Bioelectric Phenomena /Plonsey. - R NewYork: McGraw-Hill, 1969. – 380p.

129. Ray, M. Clinical experience with the oxytocin challenge test / M. Ray, R. Freeman//. September 1972 Am. J. Obstet. Gynecol. 114 (1): 1–9.

130. Sikora A., IEEE802.15.2 und ZigBee – Drahtlose Low-Datarate-Mesh-Networks/ A. Sikora // Design&Elektronik. – 2004. – vol. 10. – p. 126-133.
131. Staisch, K.J. Blind Oxytocin challenge test and perinatal outcome / K.J. Staisch, J.R. Westlak // Am. J. Obstet. Gynecol. 1980. -v. 138. - p. 399-403.
132. Stinstra, J. G. The Reliability of the Fetal Magnetocardiogram: Ph.D. thesis / J. G. Stinstra// University of Twente, Netherland. – Enschede, 2001.
133. Tolmachev, I.V. System of monitoring of condition of hemodynamics of system mother-fetus/I.V.Tolmachev// MODERN TECHNIQUE AND TECHNOLOGIES MTT' 2007 Изд-во Томского политехнического университета с. 75-77
134. Vigneron, V. Fetal electrocardiogram extraction based on non-stationary ICA and wavelet denoising / V. Vigneron// Proceedings of Seventh International Symposium “Signal Processing and Its Applications”. – Grenoble, France. – 2003. – Vol.2 – p. 69-72.
135. Viscomi, C.M. Amniotic Fluid Embolism" in Obstetric Anesthesia 2nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999.
136. Vrins, F. Improving independent component analysis performances by variable selection / F. Vrins, J.A. Lee// NNSP'2003 proceedings – Neural Networks for Signal Processing. – Toulouse, France. – 2003. –p. 359-368
137. W. Künzel. Anfänge der Kardiotokographie / W. Künzel // Der Gynäkologe. – 2009. – Heft 5. – s. 328-335.
138. Widrow, B. Adaptive Noise Cancelling: Principles and Applications /B. Widrow // Proceedings of the IEEE. – 1975. – Vol. 63, No. 12. – p. 1692-1716.
139. Zarzoso, V. Non-invasive fetal electrocardiogram extraction: blind separation vs. adaptive noise cancellation / V. Zarzoso // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2001. – Vol. 48, No. 1. – p. 12-18.
140. Zarzoso, V. Fetal ECG extraction from maternal skin electrodes using blind source separation and adaptive noise cancellation techniques /V. Zarzoso // Computers in cardiology. – 2000. – Vol. 27. – p. 431-434.

141. Zarzoso, V. Maternal and Foetal ECG Separation Using Blind Source Separation Methods /V. Zarzoso // IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine & Biology. – 1997. – Vol. 14, No. 3. – p. 207-225.