

**Особенности рефлекторной
регуляции кардиореспираторной
системы при беременности:
систематический обзор литературы**

Р.В. Шадрин^{1,2}, Н.В. Трембач^{1,3}, С.В. Григорьев^{1,3},
И.Б. Заболотских^{1,3,4,*}

- ¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия
- ² ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ КК, Краснодар, Россия
- ³ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» МЗ КК, Краснодар, Россия
- ⁴ НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Врачу — анестезиологу-реаниматологу при составлении плана анестезиологического обеспечения операции кесарева сечения необходимо знать о том, какие физиологические и функциональные особенности имеет беременная пациентка в том или ином сроке гестации. Правильное составление плана анестезии и тактики ведения пациенток в периоперационном периоде помогает снизить риск гемодинамических, респираторных и других критических инцидентов. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Поиск данных о способах и результатах оценки кардиореспираторного статуса беременных с использованием методов, задействующих такие ключевые механизмы рефлекторной регуляции, как артериальный барорефлекс (АБР) и периферический хеморефлекс (ПХР). **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Мы провели систематический обзор литературы в соответствии с рекомендациями PRISMA. Поиск был проведен в декабре 2022 г. в базах Medline (Pubmed), «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ, eLibrary.ru) и Cochrane Library. Поиск производился по запросам: «произвольное пороговое апноэ беременность», «хеморефлекс беременность», «барорефлекс беременность», «проба Вальсальвы беременность», «pregnancy breath holding test», «pregnancy chemoreflex», «pregnancy baroreflex», «Valsalva test pregnancy». **РЕЗУЛЬТАТЫ:**

**Reflex regulation and the functional
assessment possibility
of the cardiorespiratory system
in pregnancy: a systematic review**

R.V. Shadrin^{1,2}, N.V. Trembach^{1,3}, S.V. Grigoryev^{1,3},
I.B. Zabolotskikh^{1,3,4,*}

- ¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia
- ² Child Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russia
- ³ Regional Clinical Hospital No 2, Krasnodar, Russia
- ⁴ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

Abstract

INTRODUCTION: Anesthesia planning for cesarean section requires knowledge of physiological and functional features a pregnant patient has in her gestational age. Proper planning reduced the perioperative critical incidents risk. **OBJECTIVE:** Search for data on the methods and results of assessing the cardiorespiratory status of pregnant women using methods that involve such key mechanisms of arterial baroreflex (ABR) and peripheral chemoreflex (PCR) mechanisms. **MATERIAL AND METHODS:** We performed a systematic review of the literature in accordance with the PRISMA guidelines. The bibliographic search was performed in December 2022 in the Medline (Pubmed), RSCI (eLibrary.ru) and Cochrane Library databases. The search keywords were: “pregnancy breath holding test”, “pregnancy chemoreflex”, “pregnancy baroreflex”, “Valsalva test pregnancy”. **RESULTS:** 110 documents were found, after deleting 68 papers for various reasons 42 full-text sources were analyzed, including a detailed comparative analysis of 8 sources that met totally the inclusion criteria. The design, objectives, methods, data availability, and outcomes of the studies were heterogeneous, so a meta-analysis was not performed. Were extracted and summarized data on functional changes in the work of cardiorespiratory system during pregnancy and changes in the sensitivity of the baroreflex and chemoreflex.

Было найдено 110 работ, после удаления по различным причинам 68 работ было проанализировано 42 полнотекстовых источника, в том числе проведен подробный сравнительный анализ 8 источников, полностью соответствующих критериям включения. Дизайн, цели, методы, доступность данных и конечные результаты исследований были неоднородными, поэтому метаанализ данных не проводился. Были извлечены и обобщены данные о функциональных изменениях в работе кардиореспираторной системы, происходящих при беременности и отражающихся в изменении чувствительности АБР и ПХР. **Выводы:** Чувствительность ПХР у беременных можно оценивать с помощью вдыхания гипероксической, гиперкапнической и изооксически-гиперкапнической газовой смеси (варианты пробы с возвратным дыханием). Чувствительность АБР у беременных можно оценивать с помощью фенилэфринового теста пробы Вальсальвы, ортостатической пробы, а также спектрального анализа последовательностей значений артериального давления и интервала R–R. Чувствительность ПХР при доношенной беременности увеличивается. Чувствительность АБР у беременных прогрессивно снижается от начала беременности до конца II триместра и повышается в послеродовом периоде до исходного уровня; в III триместре беременности изменения чувствительности АБР носят индивидуальный характер и не имеют единой тенденции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, функциональные тесты, кардиореспираторная система, артериальный барорефлекс, хеморефлекс, произвольное пороговое апноэ, проба Вальсальвы, систематический обзор

* *Для корреспонденции:* Заболотских Игорь Борисович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, руководитель анестезиолого-реанимационной службы ГБУЗ ККБ №2 МЗ КК, главный научный сотрудник НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), Краснодар, Россия; e-mail: pobeda_zib@mail.ru

✉ *Для цитирования:* Шадрин Р.В., Трембач Н.В., Григорьев С.В., Заболотских И.Б. Особенности кардиореспираторной и нейровегетативной регуляции при беременности: систематический обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;2:66–76. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-2-66-76>

📅 *Поступила:* 04.12.2022

📅 *Принята к печати:* 28.02.2023

📅 *Дата онлайн-публикации:* 28.04.2023

CONCLUSIONS: The sensitivity of PCR in pregnant women can be assessed by inhalation of hyperoxic, hypercapnic and isooxic-hypercapnic gas mixtures (rebreathing test). The sensitivity of ABR in pregnant can be assessed by phenylephrine test, Valsalva test, orthostatic test, and spectral analysis of the sequences of blood pressure values and the R-R interval. The sensitivity of PCR in full-term pregnancy increases. The sensitivity of ABR in pregnant progressively decreases from the beginning of pregnancy to the end of the second trimester and increases in the postpartum period to initial level; in the third trimester of pregnancy, changes in ABR sensitivity are individual and do not have a single trend.

KEYWORDS: pregnancy, functional tests, cardiorespiratory system, arterial baroreflex, chemoreflex, breath holding test, Valsalva maneuver, systematic review

* *For correspondence:* Igor B. Zabolotskikh — Dr. Med. Sci., professor, head of Department of Anesthesiology, Intensive Care and Transfusiology, Kuban State Medical University; Head of the anesthesiology and intensive care department of Regional Clinical Hospital No 2; Chief Researcher of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology; Krasnodar, Russia; e-mail: pobeda_zib@mail.ru

✉ *For citation:* Shadrin R.V., Trembach N.V., Grigoryev S.V., Zabolotskikh I.B. Reflex regulation and the functional assessment possibility of the cardiorespiratory system in pregnancy: a systematic review. Annals of Critical Care. 2023;2:66–76. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-2-66-76>

📅 *Received:* 04.12.2022

📅 *Accepted:* 28.02.2023

📅 *Published online:* 28.04.2023

Введение

В периоперационном периоде у пациентов могут возникать различные нежелательные явления, связанные с нарушениями нормального функционирования кардиореспираторной системы (КРС), такие как артериальная гипотензия, гипертензия, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, десатурация и т. д. При значимом отклонении параметров от нормы и достаточно длительном времени существования эти ситуации могут стать критическими инцидентами (КИ), а затем — и осложнениями периоперационного периода. Эти КИ не всегда связаны непосредственно с самой анестезией, но степень их выраженности и длительность персистенции напрямую связаны с рефлекторной регуляцией КРС, с уровнем чувствительности регуляторных рефлексов [1, 2].

Рефлекторная регуляция КРС — это совокупность рефлексов, обеспечивающих быструю стабилизацию гемодинамики и функции внешнего дыхания при воздействии на организм факторов, нарушающих физиологическое равновесие. Важнейшими рефлексами, составляющими основу данной регуляции, являются артериальный барорефлекс (АБР) и периферический хеморефлекс (ПХР) [3, 4].

Беременность, хотя и не является патологическим состоянием, вызывает значительные изменения в работе КРС. У беременных увеличиваются сердечный выброс и минутный объем дыхания, триггерные точки рефлекторной регуляции ключевых параметров дыхания и гемодинамики у них тоже отличаются от общей популяции пациентов [5, 6].

Каждый срок гестации по-своему уникален в плане таких изменений, а значит, уникален и в плане риска КИ и компенсаторных возможностей организма в периоперационном периоде. Врачу — анестезиологу-реаниматологу при составлении плана анестезиологического обеспечения операции кесарева сечения необходимо знать и учитывать физиологические и функциональные особенности беременных пациенток. Правильное планирование анестезии помогает снизить риск развития КИ и осложнений в периоперационном периоде [7].

Целью данного систематического обзора являлся поиск данных о методах оценки кардиореспираторного статуса беременных, задействующих такие ключевые механизмы рефлекторной регуляции, как АБР и ПХР, а также о возможности безопасного применения данных методов у беременных.

Материалы и методы

При проведении данного обзора были поставлены следующие вопросы:

1. Какими способами можно безопасно и эффективно оценивать чувствительность АБР и ПХР у беременных?

2. Как изменяется чувствительность АБР и ПХР у беременных в разные сроки гестации и в послеродовом периоде по сравнению с исходным состоянием?

Исследование было выполнено в соответствии с рекомендациями по написанию систематических обзоров и метаанализов «Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses» (PRISMA) [8, 9] (рис. 1). На первом этапе (в ноябре 2022 г.) был проведен поиск литературных источников в базах Medline (Pubmed), Cochrane Library и «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ, eLibrary). В базах Pubmed и Cochrane Library поиск производился по следующим запросам: «pregnancy breath holding test», «pregnancy chemoreflex», «pregnancy baroreflex», «Valsalva test pregnancy»; в базе данных eLibrary — «произвольное пороговое апноэ беременность», «хеморефлекс беременность», «барорефлекс беременность», «проба Вальсальвы беременность». В поиск были включены исследования любого дизайна, опубликованные и проиндексированные в указанных базах за период с 1982 по 2022 г. Первично было найдено 110 работ. После удаления дубликатов, тезисных публикаций и резюме статей без доступной полнотекстовой версии осталось 77 работ.

Второй этап заключался в просмотре резюме статей и исключении публикаций, не соответствующих критериям исследования.

Критерии включения в обзор:

- 1) объектом исследования были беременные женщины на любом сроке гестации;
- 2) у беременных оценивалась чувствительность АБР одним или несколькими из описанных в литературе для общей популяции пациентов способов (фенилэфриновый тест, проба Вальсальвы, ортостатическая проба, спектральный анализ последовательностей значений артериального давления (АД) и интервала R–R, а также модификации и сочетания указанных способов);
- 3) у беременных оценивалась чувствительность ПХР одним или несколькими из описанных в литературе для общей популяции пациентов способов (вдыхание гипоксической газовой смеси, вдыхание гипероксической газовой смеси, возвратное дыхание, проба с задержкой дыхания на вдохе, а также модификации и сочетания указанных способов);
- 4) язык публикации — русский либо английский.

После удаления 35 статей, полностью не соответствующих критериям включения, было проанализировано 42 оставшихся полнотекстовых статьи, в том числе был проведен подробный сравнительный анализ 8 литературных источников, полностью соответствующих критериям включения.

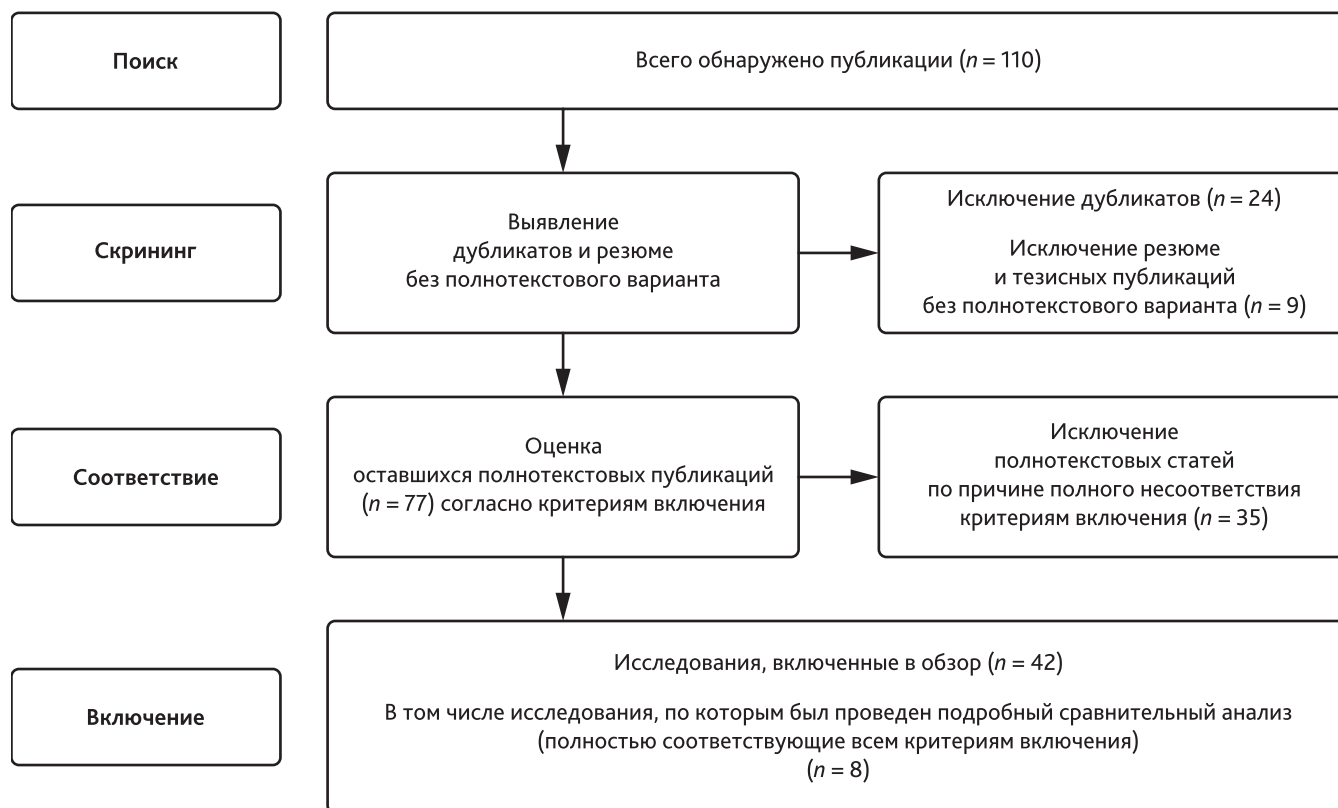


Рис. 1. Блок-схема алгоритма поиска литературы (PRISMA)

Fig. 1. Literature search algorithm (PRISMA)

Результаты исследования

В результате поиска и последующего поэтапного отсева литературных источников согласно указанному выше алгоритму были выделены 8 источников, полностью соответствующих критериям включения. Из них 6 были посвящены оценке чувствительности АБР [10–15]; 2 источника — оценке чувствительности ПХР [16, 17].

Сравнительная характеристика двух исследований, посвященных оценке чувствительности ПХР у беременных [16, 17], приведена в табл. 1.

Полученные данные говорят о том, что чувствительность ПХР в III триместре беременности достоверно выше, чем у небеременных пациенток, причем при сопутствующем гестационном сахарном диабете (ГСД) увеличение чувствительности ПХР наиболее выражено.

Сравнительная характеристика шести исследований, посвященных оценке чувствительности АБР у беременных [10–15], приведена в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что чувствительность АБР, если принять за точку отсчета состояние до беременности, прогрессивно снижается от самого начала беременности, достигая минимальных значений к концу II триместра. От конца II триместра до доношенного срока беременности чувствительность АБР сложно прогнозировать в силу ее неоднородности (может как медлен-

но снижаться, так и оставаться на прежнем уровне или повышаться), но в послеродовом периоде у всех пациенток чувствительность АБР постепенно увеличивается и достигает исходных значений. При этом снижение чувствительности АБР более выражено при наличии гипертензивных расстройств (гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия), чем при нормотензивной беременности [15].

Обсуждение и результаты

Полученные результаты согласуются с описанными для общей популяции пациентов данными, которые говорят о том, что между АБР и ПХР существует нелинейный, но вполне определенный антагонизм [18, 20]. Усиление чувствительности одного из рефлексов, как правило, сопровождается ослаблением чувствительности другого, и, если при острых состояниях этот антагонизм может не наблюдаться, то при хронических, длительно персистирующих состояниях (в том числе при беременности) он чаще всего есть [18]. Такая особенность связана с тем, что во время своей реализации АБР задействует преимущественно парасимпатические физиологические механизмы, а ПХР — симпатические.

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических исследований, нацеленных на определение изменений чувствительности ПХР при беременности

Table 1. Comparative characteristics of clinical studies aimed at determining changes in the sensitivity of PCR during pregnancy

Авторы, год исследования	Дизайн исследования, объем выборки	Особенности исследования	Метод(ы) мониторинга показателей; способ(ы) оценки чувствительности ПХР	Результаты исследования, выводы
Jensen D. et al., 2005 [16]	Проспективное сравнительное когортное исследование ($n = 22$)	Исследование двух когорт пациенток: 1) беременные в сроке беременности $36,5 \pm 0,4$ нед. ($n = 11$); 2) контрольная группа небеременных женщин с аналогичными физическими и демографическими параметрами ($n = 11$)	Повторное возвратное дыхание двумя способами: 1) гипероксически-гиперкапнической газовой смесью (оценка чувствительности ЦХР); 2) изооксически-гиперкапнической газовой смесью (оценка чувствительности ПХР)	Увеличение чувствительности и ПХР, и ЦХР у беременных по сравнению с контрольной группой небеременных
Reyes L.M. et al., 2020 [17]	Проспективное сравнительное когортное исследование ($n = 36$)	Исследование двух когорт беременных пациенток в III триместре беременности: 1) беременные с ГСД ($n = 18$); 2) контрольная группа беременных с нормогликемией ($n = 18$)	Определение мышечной симпатической нервной активности (малоберцовая микронейрография) при пробе с гипероксией (дыхание 100 % кислородом через маску в течение 3 мин)	Более выраженное снижение мышечной симпатической нервной активности при пробе с гипероксией у женщин с ГСД, но не у женщин с нормогликемией, что говорит о повышенной чувствительности ПХР у женщин с ГСД по сравнению с контрольной группой беременных с нормогликемией

ГСД — гестационный сахарный диабет; ПХР — периферический хеморефлекс; ЦХР — центральный хеморефлекс.

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических исследований, нацеленных на определение чувствительности АБР при беременности

Table 2. Comparative characteristics of clinical studies aimed at determining the sensitivity of ABR in pregnancy

Авторы, год исследования	Дизайн исследования, объем выборки	Особенности исследования	Метод(ы) мониторинга показателей; способ(ы) оценки чувствительности АБР	Результаты исследования, выводы
Leduc L. et al., 1991 [10]	Проспективное когортное исследование ($n = 9$)	Исследование одной и той же когорты пациенток в сроке беременности $38 \pm 0,3$ нед. и через 6–8 нед. после родов, пациентки без гипертензивных расстройств	Спектральный анализ последовательностей изменений Δ ЧСС/ Δ АДср; фенилэфриновый тест, Finapres-мониторинг	Увеличение чувствительности АБР при доношенной беременности по сравнению с 6–8-й неделей послеродового периода (при беременности — урежение ЧСС на 0,9 уд/мин при увеличении АДср на 1 мм рт. ст., в послеродовом периоде — урежение ЧСС на 0,5 уд/мин при увеличении АДср на 1 мм рт. ст., $p < 0,007$). Ослабление прессорного ответа на фенилэфрин при беременности по сравнению с 6–8-й неделей послеродового периода ($p < 0,05$)

Авторы, год исследования	Дизайн исследования, объем выборки	Особенности исследования	Метод(ы) мониторинга показателей; способ(ы) оценки чувствительности АБР	Результаты исследования, выводы
Blake M.J. et al., 2000 [11]	Проспективное сравнительное когортное исследование ($n = 26$)	Исследуемая группа беременных ($n = 16$, исследование во время каждого триместра беременности) и контрольная группа небеременных женщин ($n = 10$), пациентки без гипертензивных расстройств	Спектральный анализ последовательностей Δ ЧСС/ Δ САД; ортостатическая проба, Finapres-мониторинг	Снижение чувствительности АБР по сравнению с контрольной группой в сроках гестации от 16 до 36 нед. при измерении в положении лежа ($p < 0,001$)
Lucini D. et al., 1999 [12]	Проспективное сравнительное когортное исследование ($n = 14$)	Исследование одной и той же когорты пациенток в сроке беременности до 6-й недели и затем в сроке 32–34 нед., пациентки без гипертензивных расстройств	Спектральный анализ последовательностей Δ ЧСС/ Δ САД, Finapres-мониторинг	Снижение чувствительности АБР на поздних сроках беременности по сравнению с ранними сроками
Гугова Ф.К. и соавт., 2008 [13]	Проспективное когортное исследование ($n = 23$)	Исследование одной и той же когорты пациенток в сроке беременности 12–14 нед. и затем в повторно сроке 26–30 нед., пациентки без гипертензивных расстройств	Спектральный анализ последовательностей Δ ЧСС/ Δ САД, ортостатическая проба, Finapres-мониторинг	На ранних сроках беременности — сохранение или повышение чувствительности АБР в положении лежа и выраженное его снижение в ортостазе, при дальнейшем прогрессировании беременности — снижение чувствительности АБР и одновременное восстановление ортостатической толерантности ($p < 0,05$)
Visontai Z. et al., 2002 [14]	Проспективное когортное исследование ($n = 23$)	Исследование одной и той же когорты пациенток во время каждого триместра беременности и в послеродовом периоде, пациентки без гипертензивных расстройств	Спектральный анализ последовательностей Δ ЧСС/ Δ САД, Finapres-мониторинг; дополнительно проводилась ультразвуковая оценка коэффициента растяжимости сонных артерий (в % от исходного)	Чувствительность АБР значительно снижалась от I ко II триместру беременности, затем продолжала незначительно снижаться от II к III триместру. В послеродовом периоде чувствительность АБР возвращалась к значениям, сопоставимым с таковыми в I триместре беременности. Кроме того, обнаружено, что у беременных наблюдается локальное снижение растяжимости стенки сонных артерий, в то время как растяжимость всего артериального русла в целом у них увеличивается

Авторы, год исследования	Дизайн исследования, объем выборки	Особенности исследования	Метод(ы) мониторинга показателей; способ(ы) оценки чувствительности АБР	Результаты исследования, выводы
Silver H.M. et al., 2001 [15]	Проспективное сравнительное когортное исследование (n = 80)	Исследование 4 подгрупп пациенток: 1) 20 беременных с нормотензией; 2) 20 беременных с гестационной АГ; 3) 20 беременных с преэклампсией; 4) 20 небеременных женщин. Сроки гестации у всех беременных соответствовали III триместру	Спектральный анализ последовательностей ΔR-R интервала/ ΔСАД, Finapres-мониторинг; проба Вальсальвы; проба с медленным глубоким дыханием	Чувствительность АБР у беременных с нормотензией была ниже, чем у небеременных (ΔR-R/ ΔСАД = 15,8 ± 7,2 vs 10,8 ± 4,1 мс/мм рт. ст.; p = 0,001). Чувствительность АБР еще больше снижалась у беременных с преэклампсией (ΔR-R/ ΔСАД = 10,8 ± 4,1 vs 7,2 ± 2,6 мс/мм рт. ст.; p = 0,003) и при гестационной АГ (10,8 ± 4,1 vs 6,5 ± 2,7 мс/мм рт. ст.; p = 0,001) по сравнению с показателями при нормальной беременности
АБР — артериальный барорефлекс; АГ — артериальная гипертензия; АДср — среднее артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.				

Афферентное звено АБР заключается в поступлении нервных импульсов от барорецепторов дуги аорты и каротидных телец в вазомоторный центр продолговатого мозга [4]. Данные импульсы влияют как на тонус самого вазомоторного центра, так и на тонус ядер блуждающих нервов. Эфферентное звено АБР реализуется двумя путями — сосудистым (изменением тонуса периферических сосудов) и хронотропным (изменением ЧСС) [19]. Таким образом, в целом АБР реализуется по двум возможным сценариям:

1. Внешний фактор, вызывающий снижение АД, → рефлекторная тахикардия и увеличение артериального тонуса → увеличение АД до исходного уровня.
2. Внешний фактор, вызывающий повышение АД, → рефлекторная брадикардия и снижение артериального тонуса → снижение АД до исходного уровня.

Периферический хеморефлекс — второй важнейший регуляторный механизм КРС. Периферические хеморецепторы, как и барорецепторы, расположены преимущественно в каротидных тельцах и в области дуги аорты. Они реагируют на изменение концентрации ионов водорода (оцениваемой через показатель pH), напряжения кислорода (PaO₂) и напряжения углекислого газа (PaCO₂) артериальной крови, а именно на ацидоз, гипоксию и гиперкапнию [20]. Афферентный путь ПХР проходит по волокнам нерва Геринга (часть IX пары черепномозговых нервов) и волокнам артериальной ветви

блуждающего нерва (X пара) до дыхательного центра в продолговатом мозге. Активация нейронов дыхательного центра увеличивает частоту и глубину дыхания, т. е. вызывает увеличение минутного объема дыхания, пропорциональное сдвигу pH, PaO₂ и PaCO₂, которое направлено на компенсацию значений указанных параметров в обратном направлении, до определенных точек равновесия [21].

Индивидуальные особенности пациента, в частности наличие сопутствующих заболеваний и состояний, могут изменять баланс «настроек по умолчанию» для чувствительности АБР и ПХР. Имеющиеся литературные данные говорят о том, что артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, обструктивное сонное апноэ увеличивают чувствительность ПХР и снижают чувствительность АБР [22–25]. При острых состояниях высокая чувствительность ПХР является скорее благоприятным фактором, который помогает быстрее запустить компенсаторные механизмы в ответ на гипоксию и гиперкапнию и быстрее достичь состояния компенсации. Но при длительно персистирующих заболеваниях постоянное увеличение чувствительности ПХР приводит к хронической гиперактивации симпатической части вегетативной нервной системы, что способствует прогрессированию заболеваний КРС и в итоге ухудшает компенсаторные возможности организма [26–32].

Нормально протекающая беременность характеризуется увеличением минутного объема дыхания (пре-

имущественно за счет увеличения глубины дыхания, а не за счет частоты дыхательных движений), сопутствующим снижением напряжения CO_2 (PaCO_2) в артериальной крови на 5–10 мм рт. ст., а также снижением уровня бикарбоната плазмы и pH крови [5]. При этом такие параметры, как инспираторное усилие (инспираторный драйв), сопротивление дыхательных путей, пиковая скорость выдоха, объем форсированного выдоха за первую секунду и функциональная жизненная емкость легких, у беременных обычно не имеют значимых отличий от таковых в общей популяции пациентов [33].

Проба с произвольной задержкой дыхания на вдохе вызывает транзиторную гипоксию и гиперкапнию, активируя при этом ПХР, и длительность задержки дыхания в секундах обратно коррелирует с чувствительностью ПХР: чем больше время — тем ниже чувствительность ПХР. Кроме того, гиперкапния сама по себе увеличивает активность дыхательного центра (активирует ЦХР), расширяет сосуды мозга и увеличивает церебральный кровоток [34]. Особенность данных процессов при беременности заключается в снижении порога хеморефлекторного ответа и, таким образом, повышении чувствительности ПХР [16].

Jensen et al. в ретроспективном анализе данных беременных пациенток [5, 35] установили, что точка равновесия PaCO_2 , являющаяся триггером запуска ПХР и последующего увеличения минутного объема дыхания, при беременности смещается вниз, в сторону значений, соответствующих гипокапнии для небеременных. Таким образом, вариабельность дыхательной реакции на физическую нагрузку и сопутствующее субъективное ощущение одышки у здоровых беременных женщин также могут быть связаны с индивидуальным изменением чувствительности ПХР.

Концентрация прогестерона в крови беременной женщины имеет сильную обратную корреляцию с уровнем PaCO_2 в покое [36, 37]. Женские половые гормоны не только усиливают чувствительность центральных и периферических хеморецепторов к концентрации ионов водорода, но и способствуют увеличению минутного объема дыхания у беременных через активацию эстроген-зависимых прогестероновых рецепторов ЦНС, при этом второй механизм не зависит от pH крови [37]. В увеличении чувствительности ПХР (и сопутствующем ему снижении чувствительности АБР) у беременных участвуют нейроактивные стероиды прогестеронового ряда (аллопрегнанолаон) [38].

На чувствительность ПХР при беременности влияют и другие сопутствующие факторы, такие как нарушения углеводного обмена [17] и курение [39]. Reyes et al. [17], сравнивая симпатическую нервную активность у 18 беременных пациенток с ГСД и 18 беременных с нормогликемией, установили, что у женщин с ГСД базальная симпатическая нервная активность была аналогична таковой в контрольной группе, но чув-

ствительность ПХР у пациенток с ГСД была выше, чем в контрольной группе. Пренатальное воздействие никотина у беременных, напротив, снижает чувствительность ПХР [39].

Вследствие снижения чувствительности АБР беременные больше склонны к ортостатической гипотензии по сравнению с небеременными [40, 41]. Этот же механизм может провоцировать развитие КИ во время нейроаксиальной анестезии при операции кесарева сечения, в частности артериальной гипотензии.

Существует несколько способов оценки чувствительности АБР, но они требуют либо медикаментозного вмешательства (фенилэфриновый тест), либо специальной аппаратуры для мониторинга и расчета вариабельности спонтанных колебаний АД и интервалов R-R (метод последовательностей, спектральный метод). Наиболее неинвазивным и доступным методом определения чувствительности АБР является проба Вальсальвы, модифицированные версии которой с успехом применялись у беременных пациенток [42–45].

Физиологическая суть классической пробы Вальсальвы заключается в следующем: в результате напряжения на фоне фиксированного сопротивления выдоху увеличивается внутригрудное давление, которое передается на сердце и магистральные сосуды и вызывает преходящее повышение артериального давления. По мере продолжения сопротивления выдоху снижается венозный возврат к правым отделам сердца, что приводит к снижению пульсового давления. На падение пульсового давления реагируют барорецепторы сосудов, что проявляется увеличением ЧСС; одновременно с этим возникает периферическая вазоконстрикция. После резкого выдоха происходит столь же резкое увеличение венозного возврата к правым отделам сердца и увеличение выброса левого желудочка. Увеличенный сердечный выброс, попадающий в артериальное русло, вызывает значительное повышение артериального давления и рефлекторную брадикардию. Затем гемодинамика восстанавливается и показатели достигают исходных значений [42–45].

Souma et al. проводили серию проб Вальсальвы у 282 беременных и 37 небеременных пациенток (замедленный выдох через сопротивление, т. е. через ртутный манометр с узким отверстием для выдоха, с поддержанием давления на отметке 40 мм рт. ст. в течение 30 с и последующий резкий выдох мимо манометра) [42]. Коэффициент Вальсальвы в данном исследовании рассчитывался как отношение максимальной зарегистрированной тахикардии к максимально выраженной брадикардии, выраженных в уд/мин. Коэффициент Вальсальвы также может рассчитываться как отношение самого длинного RR-интервала в пределах от 1 до 20-го сердечного сокращения после прекращения пробы к самому короткому RR-интервалу во время пробы. Величина полученного отношения характеризует не только чувствительность АБР, но и степень влияния

парасимпатических отделов нервной системы на сердце. Средний коэффициент Вальсальвы в контрольной группе (небеременные) оказался выше, чем в любой из подгрупп беременных (разделенных по срокам гестации), при этом наблюдалась явная тенденция к снижению коэффициента Вальсальвы с 29-й по 32-ю неделю гестации [42]. Таким образом, проба Вальсальвы может быть использована вместо классического фенилэфринового теста для неинвазивной оценки чувствительности АБР при беременности, протекающей без гипертензивных расстройств, при этом величина коэффициента Вальсальвы прямо коррелирует с чувствительностью АБР.

Начало беременности связано с относительной гиперреактивностью симпатической части вегетативной нервной системы, тогда как для второй половины беременности характерно увеличение стабильности гемодинамики при ортостатическом напряжении. Реакция сердечного ритма на пробу Вальсальвы в середине беременности притупляется (до 29-й недели гестации, затем чувствительность вновь увеличивается и к доношенному сроку сравнивается с таковой у небеременных), что связано с увеличением объема циркулирующей крови и напрямую коррелирует с динамикой чувствительности АБР, описанной ранее и измеряемой другими, более сложными способами. Вариабельность сердечного ритма значительно снижается во II триместре беременности [42].

В целом сердечно-сосудистые рефлекторные пробы можно использовать для неинвазивного изучения влияния препаратов на материнское кровообращение [43]. Ekholm et al. провели в 1998 году исследование, цель которого заключалась в оценке возможности неинвазивного измерения чувствительности АБР у беременных с помощью пробы Вальсальвы [45]. Чувствительность АБР измерялась у девяти беременных (сроки гестации от 24 до 33 нед., отсутствие сопутствующих гипертензивных расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний) двумя способами: 1) по рефлекторному ответу на инъекцию 150 мкг фенилэфрина; 2) с помощью пробы Вальсальвы. В данном исследовании проба Вальсальвы проводилась как замедленный выдох через манометр с узким отверстием для выдоха, с поддержанием давления на отметке 40 мм рт. ст. в течение 15 с. Оба теста дали сходные оценки чувствительности АБР: 9,3 (4,1) мс/мм рт. ст. при фенилэфриновом тесте против 8,0 (5,2) мс/мм рт. ст. при пробе Вальсальвы, коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,81$, $p < 0,008$. Оба теста показали сопоставимые изменения ЧСС и АД. Авторы резюмировали, что проба Вальсальвы может быть использована для неинвазивного измерения чувствительности АБР во время беременности.

При сравнении данных, полученных от одних и тех же пациенток в разные сроки гестации, коэффициент Вальсальвы был достоверно меньше во II триместре, чем до беременности ($p = 0,02$), и меньше, чем в I три-

местре беременности ($p = 0,004$) [45]. Это говорит о том, что чувствительность АБР постепенно снижается в период от начала беременности до конца II триместра.

Выявленные закономерности чувствительности АБР и ПХР делает актуальными дальнейшие исследования у беременных, направленные на выявление факторов риска критических инцидентов при операции кесарева сечения у группы пациенток высокого риска. Кроме того, значительная разница в динамике чувствительности АБР у пациенток с нормотензией и гипертензивными расстройствами беременности делает актуальным поиск ранних предикторов риска развития преэклампсии, которые могут помочь выявить данные нарушения до их клинической манифестации.

Заключение

Обобщение извлеченных и проанализированных данных позволяет сделать следующие выводы:

- чувствительность ПХР у беременных можно оценивать с помощью таких методов, как вдыхание гипероксической газовой смеси, вдыхание гиперкапнической газовой смеси, вдыхание изооксически-гиперкапнической газовой смеси (вариант пробы с возвратным дыханием);
- чувствительность АБР у беременных можно оценивать с помощью таких методов, как фенилэфриновый тест, проба Вальсальвы, ортостатическая проба, спектральный анализ последовательностей значений АД и интервала R-R;
- чувствительность ПХР при беременности увеличивается, при этом происходит сдвиг точки равновесия PaCO_2 в сторону гипокпапии по сравнению с исходным состоянием до беременности;
- чувствительность АБР у беременных всегда прогрессивно снижается от начала беременности до конца II триместра и всегда повышается в послеродовом периоде до исходного уровня; в III триместре беременности изменения чувствительности АБР носят индивидуальный характер и не имеют единой тенденции.

Конфликт интересов. И.Б. Заболотских — первый вице-президент Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. I.B. Zabolotskikh is the First Vice-President of the all-Russian public organization “Federation of anesthesiologists and reanimatologists”. Other authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе

фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ORCID авторов:

Шадрин Р.В. — 0000-0002-0249-6615

Трембач Н.В. — 0000-0002-0061-0496

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, находятся в открытом доступе в репозитории Mendeley Data, по адресу: <https://doi.org/10.17632/sfg9vmscmj.2>

Data Availability Statement. The data that support the findings of this study are openly available in repository Mendeley Data at <https://doi.org/10.17632/sfg9vmscmj.2>

Григорьев С.В. — 0000-0002-9753-7351

Заболотских И.Б. — 0000-0002-3623-2546

Литература/References

- [1] Ferré F., Martin C., Bosch L., et al. Control of Spinal Anesthesia-Induced Hypotension in Adults. *Local Reg Anesth.* 2020; 13: 39–46. DOI: 10.2147/LRA.S240753
- [2] Kinsella S.M., Tuckey J.P. Perioperative bradycardia and asystole: relationship to vasovagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex. *Br J Anaesth.* 2001; 86(6): 859–68. DOI: 10.1093/bja/86.6.859
- [3] Sleight P., La Rovere M.T., Mortara A., et al. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin Sci (Lond).* 1995; 88(1): 103–9. DOI: 10.1042/cs0880103
- [4] Bernardi L., Gabutti A., Porta C., et al. Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *J Hypertens.* 2001; 19(12): 2221–9. DOI: 10.1097/00004872-200112000-00016
- [5] Jensen D., Webb K.A., O'Donnell D.E. The increased ventilatory response to exercise in pregnancy reflects alterations in the respiratory control systems ventilatory recruitment threshold for CO₂. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010; 171(2): 75–82. DOI: 10.1016/j.resp.2010.03.009
- [6] Fu Q., Levine B.D. Autonomic circulatory control during pregnancy in humans. *Semin Reprod Med.* 2009; 27(4): 330–7. DOI: 10.1055/s-0029-1225261
- [7] Gaba D.M. Anaesthesiology as a model for patient safety in health care. *BMJ.* 2000; 320(7237): 785–8. DOI: 10.1136/bmj.320.7237.785
- [8] Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62(10): 1–34. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006
- [9] Page M.J., Moher D., Bossuyt P.M., et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n160. DOI: 10.1136/bmj.n160
- [10] Leduc L., Wasserstrum N., Spillman T., et al. Baroreflex function in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165(4 Pt 1): 886–90. DOI: 10.1016/0002-9378(91)90433-r
- [11] Blake M.J., Martin A., Manktelow B.N., et al. Changes in baroreceptor sensitivity for heart rate during normotensive pregnancy and the puerperium. *Clin Sci (Lond).* 2000; 98(3): 259–68. DOI: 10.1042/cs0980259
- [12] Lucini D., Strappazzon P., Dalla Vecchia L., et al. Cardiac autonomic adjustments to normal human pregnancy: insight from spectral analysis of R-R interval and systolic arterial pressure variability. *J Hypertens.* 1999; 17(12 Pt 2): 1899–904. DOI: 10.1097/00004872-199917121-00019
- [13] Гугова Ф.К., Мамонтов О.В., Богомолова О.А. и др. Неинвазивная оценка чувствительности барорефлекса при беременности. Артериальная гипертензия. 2008;14(1):49–52. [Gugova F.K., Mamontov O.V., Bogomolova O.A., et al. Non-invasive assessment of baroreflex sensitivity during pregnancy. *Arterial'naya gipertenziya.* 2008; 14(1): 49–52. (In Russ)]
- [14] Visontai Z., Lenard Z., Studinger P., et al. Impaired baroreflex function during pregnancy is associated with stiffening of the carotid artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 20(4): 364–9. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2002.00820.x
- [15] Silver H.M., Tahvanainen K.U., Kuusela T.A., et al. Comparison of vagal baroreflex function in nonpregnant women and in women with normal pregnancy, preeclampsia, or gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184(6): 1189–95. DOI: 10.1067/mob.2001.112871
- [16] Jensen D., Wolfe L.A., Slatkovska L., et al. Effects of human pregnancy on the ventilatory chemoreflex response to carbon dioxide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005; 288(5): R1369–R1375. DOI: 10.1152/ajpregu.00862.2004
- [17] Reyes L.M., Khurana R., Usselman C.W., et al. Sympathetic nervous system activity and reactivity in women with gestational diabetes mellitus. *Physiol Rep.* 2020;8(13):e14504. DOI: 10.14814/phy2.14504
- [18] Francis D.A., Coats J.S., Ponikowski P. Chemoreflex-baroreflex interactions in cardiovascular disease. In: Sleep apnea. Implication in cardiovascular and cerebrovascular disease. Bradley T.D., Floras J.S., editors. New York: Marcel Dekker, 2000: 261–83.

- [19] Parati G., Omboni S., Fratolla A., et al. Dynamic evaluation of baroreflex in ambulant subjects. In: Blood pressure and heart rate variability. Ed by M. Di Rienzo et al. Amsterdam: IOS Press, 1992: 123–37.
- [20] Покровский В.М. Физиология человека. Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротко. 3-е изд. М.: Медицина, 2011. [Pokrovskiy V.M. Human physiology. Ed. by V.M. Pokrovskiy, G.F. Korot'ko. 3rd Ed. M.: Medicine, 2011. (In Russ)]
- [21] Gonzalez C., Almaraz L., Obeso A., et al. Carotid body chemoreceptors: from natural stimuli to sensory discharges. *Physiol Rev.* 1994; 74(4): 829–98. DOI: 10.1152/physrev.1994.74.4.829
- [22] Coats A.J., Clark A.L., Piepoli M., et al. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J.* 1994; 72(2 Suppl): S36–S39. DOI: 10.1136/hrt.72.2_suppl.s36
- [23] Piepoli M.F., Coats A.J. The skeletal muscle hypothesis in heart failure revised. *Eur Heart J.* 2013; 34(7): 486–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs463
- [24] Frattola A., Parati G., Gamba P., et al. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1997; 40(12): 1470–5. DOI: 10.1007/s001250050851
- [25] Ducher M., Cerutti C., Gustin M.P., et al. Noninvasive exploration of cardiac autonomic neuropathy. Four reliable methods for diabetes? *Diabetes Care.* 1999; 22(3): 388–93. DOI: 10.2337/diacare.22.3.388
- [26] Schultz H.D., Sun S.Y. Chemoreflex function in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2000; 5(1): 45–56. DOI: 10.1023/A:1009846123893
- [27] Schultz H.D., Marcus N.J., Del Rio R. Mechanisms of carotid body chemoreflex dysfunction during heart failure. *Exp Physiol.* 2015; 100(2): 124–9. DOI: 10.1113/expphysiol.2014.079517
- [28] Schultz H.D., Marcus N.J., Del Rio R. Role of the Carotid Body Chemoreflex in the Pathophysiology of Heart Failure: A Perspective from Animal Studies. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 860: 167–85. DOI: 10.1007/978-3-319-18440-1_19
- [29] Somers V.K., Dyken M.E., Clary M.P., et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995; 96(4): 1897–904. DOI: 10.1172/JCI118235
- [30] Paton J.F., Sobotka P.A., Fudim M., et al. The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases. *Hypertension.* 2013; 61(1): 5–13. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00064
- [31] Porzionato A., Macchi V., De Caro R. Role of the carotid body in obesity-related sympathoactivation. *Hypertension.* 2013; 61(6): e57. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01248
- [32] Del Rio R., Andrade D.C., Toledo C., et al. Carotid Body-Mediated Chemoreflex Drive in The Setting of low and High Output Heart Failure. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 8035. DOI: 10.1038/s41598-017-08142-3
- [33] Kolarzyk E., Szot W.M., Lyszczarz J. Lung function and breathing regulation parameters during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 272(1): 53–8. DOI: 10.1007/s00404-004-0691-1
- [34] van Veen T.R., Panerai R.B., Haeri S., et al. Effect of breath holding on cerebrovascular hemodynamics in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Appl Physiol* (1985). 2015; 118(7): 858–62. DOI: 10.1152/jappphysiol.00562.2014
- [35] Jensen D., O'Donnell D.E. The impact of human pregnancy on perceptual responses to chemoreflex vs. exercise stimulation of ventilation: a retrospective analysis. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011; 175(1): 55–61. DOI: 10.1016/j.resp.2010.09.007
- [36] Jensen D., Webb K.A., O'Donnell D.E. Chemical and mechanical adaptations of the respiratory system at rest and during exercise in human pregnancy. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007; 32(6): 1239–50. DOI: 10.1139/H07-120
- [37] Jensen D., Duffin J., Lam Y.M., et al. Physiological mechanisms of hyperventilation during human pregnancy. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008; 161(1): 76–86. DOI: 10.1016/j.resp.2008.01.001
- [38] Brooks V.L., Fu Q., Shi Z., et al. Adaptations in autonomic nervous system regulation in normal and hypertensive pregnancy. *Handb Clin Neurol.* 2020; 171: 57–84. DOI: 10.1016/B978-0-444-64239-4.00003-5
- [39] Campos M., Bravo E., Eugenin J. Respiratory dysfunctions induced by prenatal nicotine exposure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009; 36(12): 1205–17. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05214.x
- [40] Brooks V.L., Cassaglia P.A., Zhao D., et al. Baroreflex function in females: changes with the reproductive cycle and pregnancy. *Gend Med.* 2012; 9(2): 61–7. DOI: 10.1016/j.genm.2012.02.004
- [41] Brooks V.L., Dampney R.A., Heesch C.M. Pregnancy and the endocrine regulation of the baroreceptor reflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 299(2): R439–R451. DOI: 10.1152/ajpregu.00059.2010
- [42] Souma M.L., Cabaniss C.D., Nataraj A., et al. The Valsalva maneuver: a test of autonomic nervous system function in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 145(3): 274–8. DOI: 10.1016/0002-9378(83)90710-x
- [43] Ekholm E.M., Erkkola R.U. Autonomic cardiovascular control in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996; 64(1): 29–36. DOI: 10.1016/0301-2115(95)02255-4
- [44] Ekholm E.M., Vesalainen R.K., Tahvanainen K.U., et al. Valsalva manoeuvre can be used to study baroreflex sensitivity in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998; 76(2): 153–6. DOI: 10.1016/s0301-2115(97)00179-6
- [45] Ekholm E.M., Piha S.J., Erkkola R.U., et al. Autonomic cardiovascular reflexes in pregnancy. A longitudinal study. *Clin Auton Res.* 1994; 4(4): 161–5. DOI: 10.1007/BF01826181