

На правах рукописи

Толмачев Иван Владиславович

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

Специальность 03.03.01 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

академик РАМН,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой
нормальной физиологии ГБОУ ВПО
СибГМУ Минздравсоцразвития
России

**Медведев
Михаил Андреевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры нормальной физиологии
ГБОУ ВПО КемГМА
Минздравсоцразвития России

**Барбараш
Нина Алексеевна**

доктор медицинских наук, профессор
кафедры медико-биологических
дисциплин ФГБОУ ВПО "ТГПУ".

**Яхонтов
Сергей Владиславович**

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (г. Красноярск)

Защита состоится «__»_____2012 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при в Сибирском государственном медицинском университете (634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2):

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета
Автореферат разослан «__»_____2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Петрова И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Баевский Р.М., 1999; Воробьев А.С., 2003]. Сердечнососудистая система, являющаяся универсальным индикатором всех физиологических процессов, четко отражает состояние регуляторных механизмов и адаптивные возможности организма [Жемайтис Д., 1982]. Учитывая сказанное, при оценке функционального состояния организма в норме и при патологии придается большое значение изучению вариативности синусового сердечного ритма [Сидорова И.С., 1997; Евсеенко Д.А., 2002; Цой Е.Г., 2003].

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 [Андреева А. А., 2004; Елизарова М. Г., 2005; Сидорова И. С., 1997; Benson R., 1968], 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 E.N. Hon и S.T. Lee 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 начато 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 [Дагбаева Л. Ц., 2003, Демидов В.Н., 1996].

Согласно литературным данным кардиоинтервалография является идеальным скрининг-методом, который может быть использован для оценки функционального состояния плода [Сидорова И. С., 1997; Benson R., 1968], 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

Для достижения этой цели решались следующие 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 Опубл. 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.

Основные положения, выносимые на защиту:

1) Параметры структуры сердечного ритма (Мо, dX, АМо, 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 (Мо, dX, АМо, 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 и молодых учёных «Современные техника и технологии», г. Томск, 2004; Новые информационные технологии 2006, г. Судак; 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; VI съезд акушеров-гинекологов России, г. Москва, 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; XXIII Всероссийская научно-техническая конференция студентов, молодых ученых и специалистов «Биотехнические, медицинские и экологические системы и комплексы» (БИОМЕДСИСТЕМЫ – 2010), г.

Рязань; V Всероссийская научно-практическая конференция «Здоровье девочки, девушки, женщины», г. Томск, 2010

Публикации. По теме диссертации опубликовано 25 работ, из них 3 в журналах рекомендованных ВАК, 1 патент на полезную модель, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Работа поддержана грантами. Грант РГНФ № 03-06-00511a/T «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.).

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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 включало 2 этапа, всего обследовано 148 беременных в третьем триместре и 71 новорожденный ребенок.

На **первом этапе** при обследовании беременных применялся программно-аппаратный комплекс «ФЭКГ-РЕГ» (Рис. 1). В основе данной методики лежит метод кардиоинтервалографии, 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.

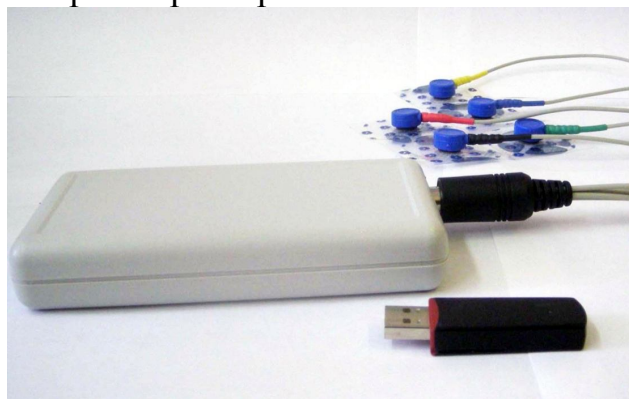


Рисунок 1 - Внешний вид стационарного варианта прибора для неинвазивной оценки состояния матери и плода

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

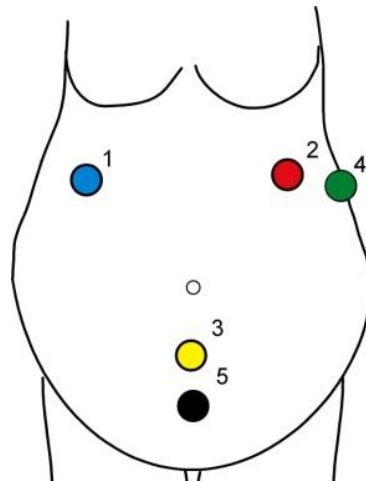


Рисунок 2 – Способ наложения электродов в программно-аппаратном комплексе для неинвазивной оценки состояния матери и плода: 1,2,3 - потенциальные электроды, 4 – референтный электрод, 5 – выравнивающий электрод

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 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.

Оценивались ритмические характеристики КИГ плода, т.е. временные промежутки сокращения сердца плода и характер распределения этих интервалов во времени [Кулаков В. И., Савельева Г. М., Стрижаков А. Н., 2006].

- 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;

Параллельно при помощи аппарата SONICAID Team S8000 Oxford (Англия) проводились исследования стандартным методом кардиотокографии (КТГ). Этот метод исследования считался референтным. При помощи КТГ определялось функциональное состояние плода в третьем триместре (32-35 нед.), 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 [Künzel W., 2009].

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 включались лица с субкомпенсированными и декомпенсированными заболеваниями внутренних органов, наличием доброкачественных опухолей мочеполового тракта.

На **втором этапе** исследований 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.

В зависимости от степени тяжести фетоплацентарной недостаточности (ФПН) 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 [Аржанов О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г., 2000]. 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-фетопротеином (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 IIБ - 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.
- 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.

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. 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). Допплеровское исследование кровотока проводилось в стволах маточных артерий беременной и артерии срединного отрезка пуповины плода. При оценке кривых скоростей кровотока исследовались «уголнезависимыми» индексы (систолидиастолическое отношение – СД, пульсационный индекс – ПИ и индекс резистентности – ИР). Степень нарушения маточно-плацентарного кровотока оценивалась по классификации, предложенной А.Н. Стрижаковым с соавт. (2002).

- 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 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». Новорожденным запись КИГ выполняли на первые (1 контрольная точка) и третьи (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 первые сутки жизни ребенка, характеризуют реализацию неблагоприятных факторов анте- и интранатального периодов; исследования на третьи сутки дают представление о степени напряжения компенсаторно-приспособительных реакций функциональных систем в условиях внеутробной жизни.

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) [Гланц С., 1999; Гублер Е.В., 1978; Флетчер Р., 1998]

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Первый этап исследований проводился с целью поиска значимых параметров, по которым возможно определение функционального состояния плода. Результаты обработки данных, полученных на первом этапе исследований, представлены в таблице 1.

Таблица 1

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 ₃)		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 таблице 1 показатели вычислены в соответствии с методикой Р.М. Баевского. 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 развитие адаптационной реакции плода в ответ на изменения внешних и внутренних условий, что сопровождается активацией симпатического отдела ВНС. 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 сердечнососудистой системы плода. Существенное снижение вариационного размаха 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.

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. В данной работе мы использовали простой классификатор на основе линейной дискриминантной функции, который позволяет выделить два основных функциональных состояния: «нет отклонений», «есть отклонения». 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 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:

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

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

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 и показатели КТГ по модифицированной методике Fischer et al., отражают, по существу, одни и те же физиологические процессы и чувствительны к изменениям функционального состояния плода.

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

Второй этап исследований проводился с целью поиска дополнительных критериев оценки 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. ФПН в стадии компенсации приводит к существенно меньшему страданию плода от гипоксии по сравнению с ФПН в стадии субкомпенсации. Таким образом, стадию ФПН можно рассматривать как интенсивность фактора, вызывающего гипоксию.

При исследовании уровня гормонов, играющих наиболее существенную роль в процессе протекания беременности, было выявлено, что уровень плацентарного лактогена группе с неосложненной беременностью составил 5,9 (4,7-9,9)мг/л, в группе беременных с компенсированной ФПН - 5,2(4,6-6,1)мг/л, в группе с субкомпенсированной ФПН - 4,6 (3,9-5,7)мг/л (Рис. 3). Во всех трех группах значения статистически достоверно различаются между собой, достигнутый уровень значимости $p < 0,05$. 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.

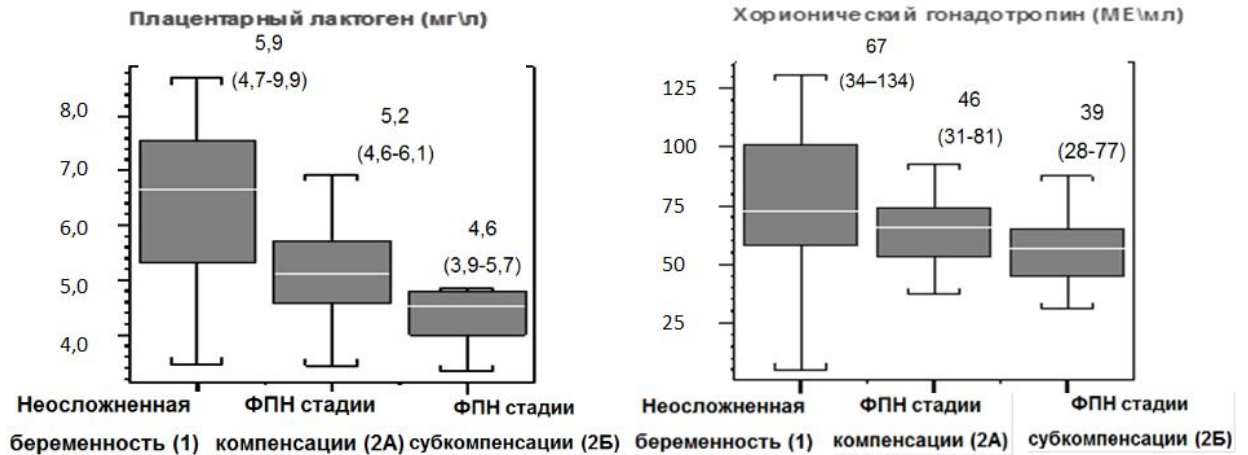


Рисунок 3 - Показатели гормонального статуса беременной в сыворотке крови (32 неделя беременности) для групп: контроль (1), ФПН стадии компенсации (2), ФПН стадии субкомпенсации (3): плацентарный лактоген (мг\л), хорионический гонадотропин (МЕ\мл)

Концентрация хорионического гонадотропина группе беременных без отклонений протекания беременности составила 67(34–134) МЕ/мл. В группе беременных с ФПН в стадии компенсации - 46(31-81)МЕ/мл, а в группе с ФПН стадии субкомпенсации - 39(28-77) МЕ/мл (Рис. 3). 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 группе с неосложненной беременностью 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 [Аржанов О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г., 2000]. 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.

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. Систолидиастолическое 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. Показатели маточного кровотока, измеренные в группе беременных с компенсированной фетоплацентарной недостаточностью, статистически значимо не отличаются от показателей контрольной группы, симметричны слева и справа. Это отражает факт, что в компенсированной стадии ФПН отклонения функционального состояния системы «мать-плацента-плод» минимальны, это достигается за счет адаптационной активности регуляторных контуров, обеспечивающих необходимые показатели гомеостаза.

В группе беременных с субкомпенсированной стадией фетоплацентарной недостаточности все показатели кровообращения статистически значимо отличаются от значений в контрольной группе и группе с компенсированной ФПН: ИР составляет 0,76(0,64-0,79) усл.ед. в правой и 0,68(0,63-0,72) усл.ед. в левой маточных артериях; СД - справа 3,93(2,77-4,89) усл. ед., слева - 3,24(2,65-3,56) усл.ед.; ПИ - 1,77(1,3-2,31) усл.ед. справа и 1,47(1,30-1,76) усл.ед. слева. 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.

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.

Параметры вариабельности сердечного ритма плода на 32-33 неделе беременности, вычисленные на основе фетальной электрокардиограммы, в контрольной группе (неосложненная беременность) таковы: мода (M_0) 0,36(0,33-0,46)с, вариационный размах (dX) 0,35(0,35-0,35)с, амплитуда моды (AM_0) 15(13-19)%, индекс напряжения 56(44-76)усл.ед (Рис. 4). 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. 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 плода. 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 (Рис. 4) 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.

Исследование вариабельности сердечного ритма плода в этих двух группах совместно с данными гормонального статуса и показателями плацентарной гемодинамики позволяет сделать вывод о том, что статистические показатели вариационного ряда RR-интервалов закономерно отражают функциональное состояние плода в норме и при компенсированной фетоплацентарной недостаточности.

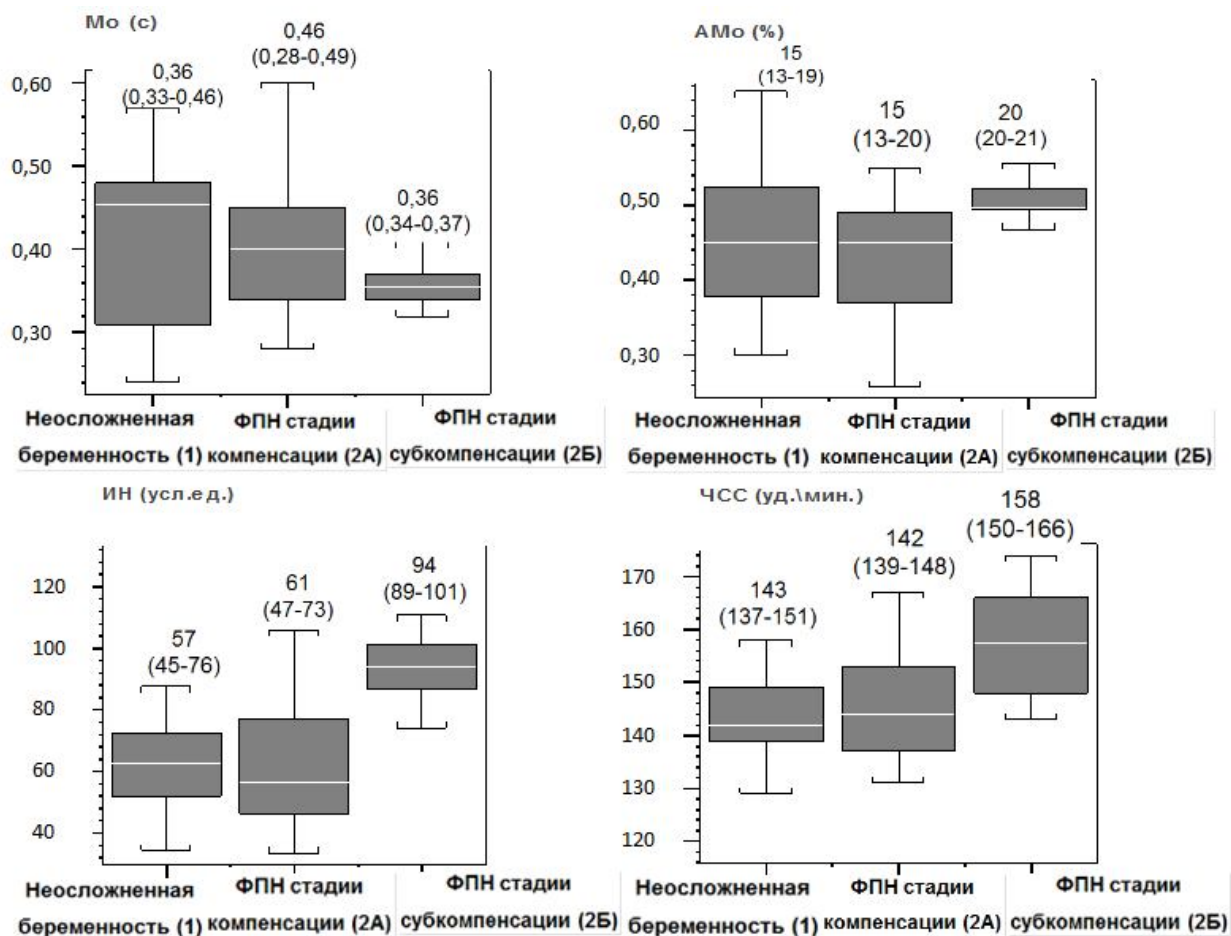


Рисунок 4 - Данные исследования функционального состояния плода (32-33 неделя беременности) для групп: неосложненная беременность (1), ФПН стадии компенсации (2), ФПН стадии субкомпенсации (3): мода (с), амплитуда моды (%), индекс напряжения (усл. ед.), частота сердечных сокращений (уд\мин).

В группе беременных, у которых была выявлена субкомпенсированная ФПН, статистические параметры сердечного ритма существенно отличаются: вариационный размах (dX) 0,3(0,28-0,32)сек, 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.) (Рис 4), 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 вариабельность.

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 $p < 0,05$.

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 вариабельности сердечного ритма составлял 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 системы плода при стрессовых воздействиях, в частности, на начальных стадиях гипоксии.

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.

Оценка функционального состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде

В периоде ранней адаптации нами проведена оценка адаптационно-компенсаторных реакций новорожденных с использованием метода кардиоинтервалографии. Выбор сроков исследования связан со временем наибольшего напряжения компенсаторно-приспособительных реакций у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Параметры вариабельности сердечного ритма новорожденных на первые сутки жизни, 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 (AM₀) 23(20-25)%, индекс напряжения 70(65-78) усл.ед.

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.

На третьи сутки жизни наблюдалось увеличение активности парасимпатического отдела ВНС, при снижении активности симпатического отдела, что сопровождалось уменьшением показателя ИН ($p < 0,05$). Более выраженное парасимпатическое влияние на ритм сердца у новорожденных контрольной группы проявляется умеренным напряжением центрального контура регуляции (Рис. 5). Эйтонический ИН указывает на достаточный уровень адаптивных механизмов к окончанию раннего неонатального периода, в основе которого лежит завершение элиминации стрессовых адаптивных гормонов материнского происхождения, и переход организма новорожденного на собственное гормональное обеспечение [Кураев Т.А., 2000].

У детей из группы с компенсированной ФПН 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 о чем свидетельствует повышенный ИН 257(197-398)усл. ед. (Рис. 5). Выявленные изменения вегетативной регуляции сердечного ритма, характеризуются значительной централизацией управления сердечным ритмом, при снижении влияния автономного контура регуляции.

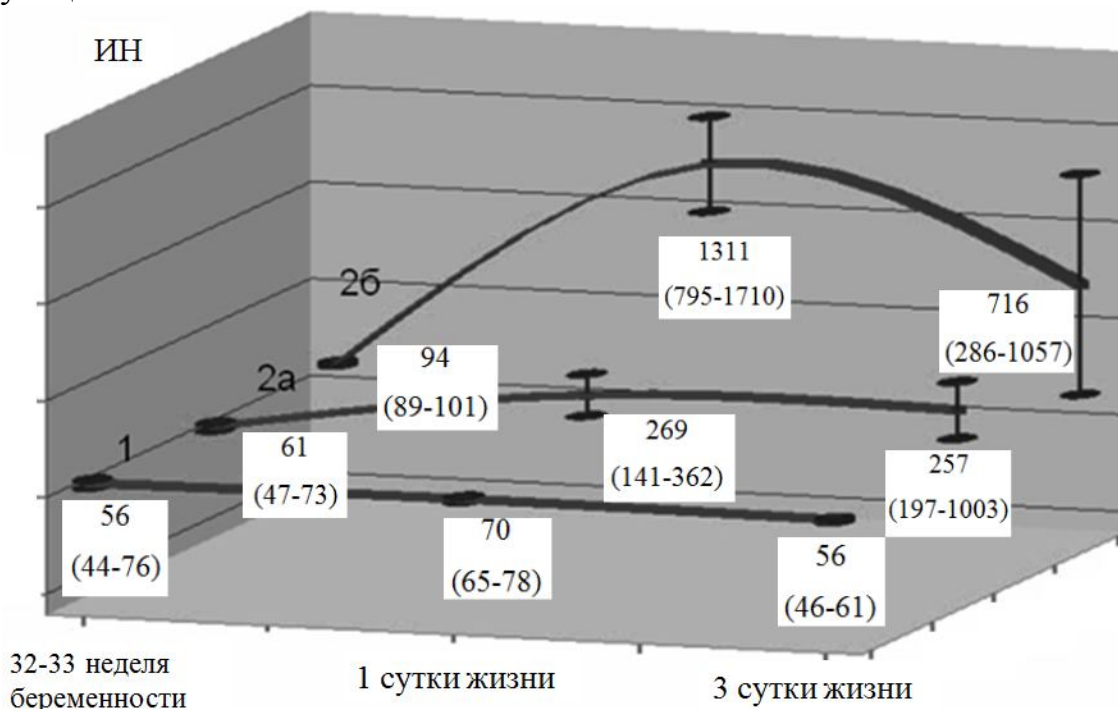


Рисунок 5 - Динамика ИН (32-33 неделя внутриутробного развития, 1 и 3 сутки жизни) для групп контроль (1), ФПН стадии компенсации (2а), ФПН стадии субкомпенсации (2б)

При обследовании на первые сутки жизни новорожденных, родившихся у матерей, беременность которых сопровождалась ФПН стадии субкомпенсации, отмечалась более высокая активность симпатического

отдела ВНС в сравнении с контрольной группой: были снижены показатели dX $0,05(0,05-0,07)c$ и Mo $0,39(0,31-0,39)c$ ($p<0,05$) 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 третьи сутки отмечалось достоверное увеличение dX $0,11(0,06-0,25)c$ и снижение $ИН$ $716(286-1057)усл.ед.$ (Рис 5), что означает увеличение тонуса парасимпатического отдела нервной системы. Следует отметить, что значения dX и $ИН$ имеют большой разброс, свидетельствующий о появлении неучтенных факторов, влияющих на неонатальную адаптацию. При оценке динамики выявленные изменения вегетативной регуляции сердечного ритма характеризуются значительной централизацией управления сердечным ритмом и снижением влияния автономного контура регуляции, что отражают степень напряжения адаптационных реакций. При этом наличие у беременной ФПН стадии субкомпенсации является наиболее неблагоприятным фактором, приводящим к перенапряжению центрального контура регуляции ритма сердца, и, как следствие, истощению компенсаторных механизмов и нарушению адаптации новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Проверка адекватности модели принятия решения о функциональном состоянии плода

На основе проведенных исследований для модели принятия решения 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.

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

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

Качество распознавания для (1) составило 74 %; чувствительность $Se=80\%$; специфичность $Sr=67\%$. Для (2) качество распознавания – 62%; чувствительность $Se=54\%$; специфичность $Sr=73\%$.

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 отражают изменение функционального состояния плода.

ВЫВОДЫ

1) Обосновано использование метода кардиоинтервалометрии для оценки функционального состояния плода в третьем триместре. Выявлены параметры структуры сердечного ритма (Мо, АМо, ИН, 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: Мо - 0,36(0,33-0,46) с, АМо - 15(13-19) %, ИН - 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 - ИН 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 ИН и АМо - в сторону уменьшения, по сравнению с показателями, измеренными на первые сутки после рождения.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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, 2006 С. 190-191.
2. 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, 2007 С. 126-127.
3. 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
4. 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.
5. 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.
6. 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 диагностике и лечения диспластического сердца / Санкт-Петербург: 2008. - С. 155.
7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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

13. 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-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

14. 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

15. 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

16. 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.

17. 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.

18. Пеккер, Я.С. Применение фетальной кардиоинтервалометрии как дополнительного критерия оценки тяжести гипоксии плода при 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
19. 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.
20. Киселева, Е.Ю. Система мониторингования 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.
21. 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.
22. 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.
23. Пеккер, Я.С. Разработка методики и программно-аппаратного комплекса для мониторингования 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
24. 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.
25. Агаркова Л.А., Габитова Н.А., Торопкина Е.Л., Мустафина Л.Р., Толмачев И.В. Прогноз ПН. РОСПАТЕНТ. Свидетельство № 2010617556 от 15.11.2010.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АМо – амплитуда моды;
 АФП – альфа-фетопротеин;
 ВНС – вегетативная нервная система;
 ДГЭАС - дегидроэпиандростерон сульфат;
 ЕЗ - неконъюгированный эстриол;
 ИН – индекс напряжения;
 ИР - индекс резистентности;
 КИГ – кардиоинтервалография;
 КТГ – кардиотокография;
 Мо – мода;
 ПИ - пульсационный индекс;
 ПЛ – плацентарный лактоген;
 РАРР - ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы;
 СД - систолидиастолическое отношение;
 СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита;
 ФПН – фетоплацентарная недостаточность;
 ХГ - хорионический гонадотропин;
 ЦНС – центральная нервная система;
 ЧСС – частота сердечных сокращений;
 dX – вариационный размах длительности кардиоинтервалов;
 R-R ср – среднее значение интервалов R-R.