

УДК 616.12-073.97

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИНАМИКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЛОДА ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПРЕНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ

Гудков Георгий Владимирович
к.м.н.

*Краснодарский краевой перинатальный центр
МУЗ ГБ №2 «КМЛДО», Краснодар, Россия*

Большой интерес представляет проблема оценки физиологической сложности временных рядов variability сердечного ритма плода. Традиционный подход не дает адекватной оценки сложности физиологической variability ритма со свойственной ей мультимасштабной временной структурой. Метод масштабного анализа энтропии (MSE-анализ) позволяет эффективно выполнить дискриминацию групп с различным функциональным состоянием плода

Ключевые слова: ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЛОДА, МАСШТАБНЫЙ АНАЛИЗ ЭНТРОПИИ

UDC 616.12-073.97

NEW APPROACHES TO THE ESTIMATION OF PATHOLOGICAL DYNAMICS OF HEART RATE VARIABILITY OF A FETUS IN FORECASTING OF PRENATAL OUTCOME

Gudkov Georgy Vladimirovich
Cand. Med. Sci

*Krasnodar Regional Perinatal Centre of Municipal public health institution, City hospital #2 «KMLDO»,
Krasnodar, Russia*

There has been considerable interest in quantifying the complexity of physiologic time series, such as heart rate variability of a fetus. Conventional algorithms fail to account for the multiple time scales inherent in healthy physiologic dynamics. We introduce a method to calculate multiscale entropy (MSE) for complex time series. We find that MSE robustly separates healthy and pathologic groups of a fetus

Keywords: FETUS HEART RATE VARIABILITY, MULTISCALE ENTROPY ANALYSIS

Введение

Для измерения сложности физиологических процессов представимых в виде временных рядов (вариабельность сердечного ритма, электроэнцефалограмма и пр.) широко используются алгоритмы, основанные на вычислении их энтропии [1, 2]. Литературные данные указывают на информативность данного показателя для установления различий между состояниями здоровья и болезни [3, 4, 5]. Однако в традиционном применении, непосредственное использование энтропии часто приводит к ошибочным заключениям в связи с тем, что понятие классической энтропии и концепция физиологической сложности процесса не имеют прямого соответствия [1].

Энтропия характеризует степень случайности (непредсказуемости) во временном ряде и поэтому она максимальна для полностью некоррелированных случайных сигналов (белого шума). Фактически энтропийное содержание случайных последовательностей максимизируется несмотря на то, что, как обычно считается, у совершенно упорядоченных и у максимально беспорядочных систем отсутствует какая-либо сложная внутренняя структура. Поэтому, для этих двух экстремальных вариантов физиологическая значимость полученной сложности должна стираться.

Общепринятое определение сложности отсутствует. Интуитивно, сложность ассоциируется со "значимым структурным богатством", связанным с присутствием отдаленной корреляции на протяжении многочисленных пространственно-временных масштабах (фрактальностью). Ни полностью регулярные сигналы (например, периодические), для которых значение энтропии минимально, ни полностью непредсказуемые (например, белый шум), для которых энтропия максимально высокая в действительности не являются сложными процессами, т.к. они имеют простое описание.

Например, значение энтропии временного ряда междударных интервалов при фибрилляции предсердий намного выше, чем для синусового рит-

ма здорового человека, поскольку первый в большей степени непредсказуем. С другой стороны, в норме, сердечный ритм имеет намного более сложную корреляционную структуру, чем в условиях такой патологии как фибрилляция. В данной ситуации использование показателя классической энтропии для характеристики физиологической сложности процесса неприемлемо и ведет к ошибочным заключениям.

Эта несогласованность может быть связана с тем фактом, что широко используемые традиционные методы определения энтропии основаны на анализе временного ряда с позиции единственного масштаба, без учета мультимасштабных свойств характерных для физиологических систем управления. С целью преодоления этих трудностей в интерпретации физиологической сложности и непредсказуемости сердечного ритма плода нами был использован мультимасштабный анализ энтропии, MSE-анализ (Multiscale Entropy – MSE) [6, 7] для прогнозирования перинатальных исходов.

Методы исследования

Для достижения цели исследования с применением новых методов анализа кардиоритмограмм нами было обследовано 520 беременных с различным функциональным состоянием плода, начиная со сроков гестации 29-30 недель, среди которых 120 - составили группу контроля, а остальные, соответственно, основную (ретроспективную) группу - 400. Средний возраст беременных контрольной группы составил $25,7 \pm 3,18$ лет, основной - $26,5 \pm 4,76$ лет, из них старше 30 лет было 24 (6,0%) женщины.

Контрольная группа была сформирована из здоровых беременных, проходящих антенатальный скрининг в 3-м триместре. У этих беременных перед родами состояние доношенного плода ($39,8 \pm 1,03$ недель) расценивалось как нормоксическое, дети родились с оценкой по шкале Апгар не ме-

нее 8/10 баллов и массой тела $3242,5 \pm 196,2$ г., также отмечалось благоприятное течение раннего неонатального периода.

Беременные основной группы поступали на госпитализацию в отделение патологии беременности в сроках гестации 29-30 недель. Возраст беременных варьировал в пределах 19-34 лет ($26,1 \pm 5,34$ лет). У всех беременных, по результатам комплексного обследования, была выявлена хроническая внутриутробная гипоксия плода разной степени выраженности, в зависимости от тяжести которой, а также исхода беременности (при ретроспективном анализе) они были подразделены на соответствующие подгруппы:

1-я подгруппа основной группы включала 200 беременных с субкомпенсированным состоянием плода, позволяющим пролонгировать беременность до доношенного срока и родивших детей с признаками дезадаптации в виде тремора конечностей, замедленной прибавки массы тела, акроцианоза и др.

2-я подгруппа основной группы включала 150 беременных также с субкомпенсированным состоянием плода на момент госпитализации, которое по мере прогрессирования беременности (более 2-х недель) осложнилось декомпенсацией адаптационных резервов по типу угрожающего или критического состояний, что требовало экстренного родоразрешения с рождением детей в состоянии средней тяжести;

3-я подгруппа основной группы состояла из 50 беременных, исходно поступивших с декомпенсированным функциональным состоянием плода по типу угрожающего, либо критического, что требовало экстренного решения вопроса о целесообразности дальнейшего пролонгирования беременности и родивших детей в тяжелом состоянии, либо они погибли анте-, интранатально или в первые 7 суток жизни.

Из исследования были исключены беременные с тяжелой декомпенсированной экстрагенитальной патологией, прерыванием беременности у

которых была угроза жизни или здоровью матери, пациентки с маркерами наследственной или хромосомной патологией у плода, беременные с патологией плаценты (отслойка) и/или пуповины (обвитие, узел), а также те, у которых дезадаптация плода была связана с патологическим течением родового акта. Основная и контрольная группы были статистически однородны по возрасту, весу, сроку гестации и акушерско-гинекологическому анамнезу.

Среди осложнений в течении настоящей беременности в основной группе наиболее часто встречался гестоз разной степени тяжести, причем его манифестация до средне-тяжелых форм отмечалась у 98 (24,5%) беременных. Другие осложнения были представлены ранним токсикозом (20,0%), угрозой прерывания беременности (19,5%), АБО или Rh сенсibilизацией (11,5%), анемией беременных (12,3%), урогенитальной инфекцией (6,8%), пиелонефритом (7,0%).

В основной группе у 220 (55,0%) женщин роды произошли в срок, у 161 (40,3%) - в 33-36 недель, и у 19 (4,8%) - в 32-33 недели. Самостоятельно родили 158 (39,4%) женщин, с помощью кесарева сечения - 242 (60,5%). Среди показаний к оперативному родоразрешению в 220 (55,0%) случаях они были связаны с состояниями плода (прогрессирующая внутриутробная гипоксия плода), в 137 (34,3%) - с состояниями матери (нарастание тяжести гестоза при неподготовленности родовых путей) и в 115 (28,8%) - с сочетанными показаниями как со стороны матери, так и плода. Данная патология встречалась как изолированно, так и в сочетании с другими показаниями, такими как слабость родовой деятельности, рубец на матке, узкий таз, экстрагенитальная патология, задержка развития плода, неправильное положение плода.

В основной группе оценка состояния новорожденных в первые минуты жизни по шкале Апгар у 51 (12,8%) женщин составила 8-10 баллов, у 260 (65,0%) - 7 баллов, у 80 (20,0%) - 5-6 баллов и у 9 (2,3%) - 4 балла и

менее. Два плода погибли антенатально, 1 - интранатально, 1 - на 5-е сутки после рождения. У 42 (10,5%) новорожденных установлена гипотрофия, в том числе I степени у 20 (5,0%), II-III степени у 22 (5,5%). У 39 (9,8%) новорожденных была диагностирована внутриутробная пневмония, из них у двух - в сочетании с омфалитом и гнойным трахеобронхитом. Масса детей при рождении колебалась от 953 до 4060 г. и составила в среднем по основной группе 2486 ± 719 г.

Регистрация сердечного ритма плода осуществлялась при помощи фетального кардиомонитора «Corometrics-120» в положении беременной лежа на спине (или на боку) трансабдоминально, с максимальной продолжительностью записи до 90 минут (не менее 60 минут). Мониторная запись фетального ритма сердца в виде временного ряда междурядных интервалов обрабатывалась на персональном компьютере с использованием программного пакета "Matlab 6.5". Обработывались участки кардиомониторной кривой, соответствующие периоду активности плода (положительный нестрессовый тест). Анализу подвергались только те записи, в которых доля артефактов была менее 5%.

Для практической реализации расчета энтропии при анализе ограниченных и зашумленных временных рядов кардиоинтервалов использовался алгоритм расчета аппроксимированной ($ApEn$) и выборочной ($Sample Entropy - SamEn$) энтропии, предложенный S.M. Pincus [5, 8]. Подробности алгоритма вычисления $ApEn$ и $SamEn$ можно найти в работах [5, 8, 9], поэтому приведем только краткие замечания применительно к вычислению для временного ряда сердечного ритма – $HR(i)$. Входными аргументами для вычисления $ApEn$ являются исходный временной ряд RR-интервалов, а также два параметра, m и r , т.е. $ApEn(HR, m, r)$. Параметр m характеризует размерность вложения, а r – является пороговым критерием позволяющим рассматривать два произвольных вектора одинаковыми ("фильтрующий фактор").

Следует отметить, что величина $ApEn$ очень чувствительна к наличию во временном ряде линейного тренда, так как при определении различий векторов производятся вычисления с абсолютными значениями ряда; при наличии тренда сравнение может неоправданно интерпретироваться как значимое. В этой связи, предварительно производилось вычитание общего линейного тренда из всего временного ряда.

Две произвольные точки аттрактора с радиус-векторами X_i и X_j в пространстве вложения размерности m считаются похожими если расстояние между ними менее чем r , т.е.

$$\|X_{i+k} - X_{j+k}\| < r \text{ ДЛЯ } 0 \leq k \leq m.$$

Определяют функцию $C_{im}(r)$ как долю числа всех векторов размерности m , сходных (с погрешностью задаваемой критерием r) с i -м вектором X_i :

$$C_{im}(r) = \frac{n_{im}(r)}{N - m + 1},$$

где $n_{im}(r)$ – число векторов сходных с i -м вектором. Величина $C_{im}(r)$ определялась для каждого i -го вектора, после чего вычислялось ее среднее значение $C_m(r)$, характеризующее долю похожих векторов в m -мерном фазовом пространстве. Аппроксимированная энтропия $ApEn$ вычислялась как функция размерности m при заданной величине порогового критерия r по формуле:

$$ApEn(HR, m, r) = \ln \left[\frac{C_m(r)}{C_{m+1}(r)} \right],$$

то есть, натуральный логарифм отношения средней доли похожих векторов в m и $(m+1)$ -мерных фазовых пространствах соответственно.

При расчете $ApEn$ использовалось значение $m = 2$, что позволяет интерпретировать $ApEn$ как различие вероятностей обнаружить сходные векторы при размерностях вложения $m = 2$ и $m = 3$ соответственно с толерантностью задаваемой параметром $r = 0,20$.

Высокая степень регулярности временного ряда дает низкие значения $ApEn$, так как естественно ожидать, что вероятность встретить сходные векторы при размерности равной 2 почти равна таковой при размерности равной 3, поэтому разность логарифмов будет минимальной.

Идея определения выборочной энтропии – $SamEn$ очень похожа на используемую для расчета $ApEn$, однако имеется небольшое различие [3, 5]. При определении $ApEn$ сравнение выбранного i -го вектора со всеми остальными включало также и сравнение его с самим собой. Это гарантировало то, что вероятность $c_i^m(r)$ никогда не принимала нулевых значений и поэтому всегда можно было вычислить логарифм этой вероятности. Поскольку сравнение шаблонного вектора с самим собой приводит к снижению величины $ApEn$, то сигнал мог интерпретироваться как более регулярный, чем являлся на самом деле. При определении $SamEn$ включение в сумму результата сравнения шаблона с самим собой исключалось.

Демонстрация процедуры вычисления $SamEn$ для временного ряда представлена на рис.1. Две точки ряда считались похожими (неразличимыми), если абсолютная разность между ними была $\leq r$. Обычно r выбирают равной 10-20% от величины стандартного отклонения ряда. Маркером (●-зеленый) обозначены точки ряда неразличимые с тонностью до r от задаваемого порога $u[1]$; аналогично маркером (■-красный) и маркером (■-синий) обозначены точки, неотличимые от порогов $u[2]$ и $u[3]$ соответственно.

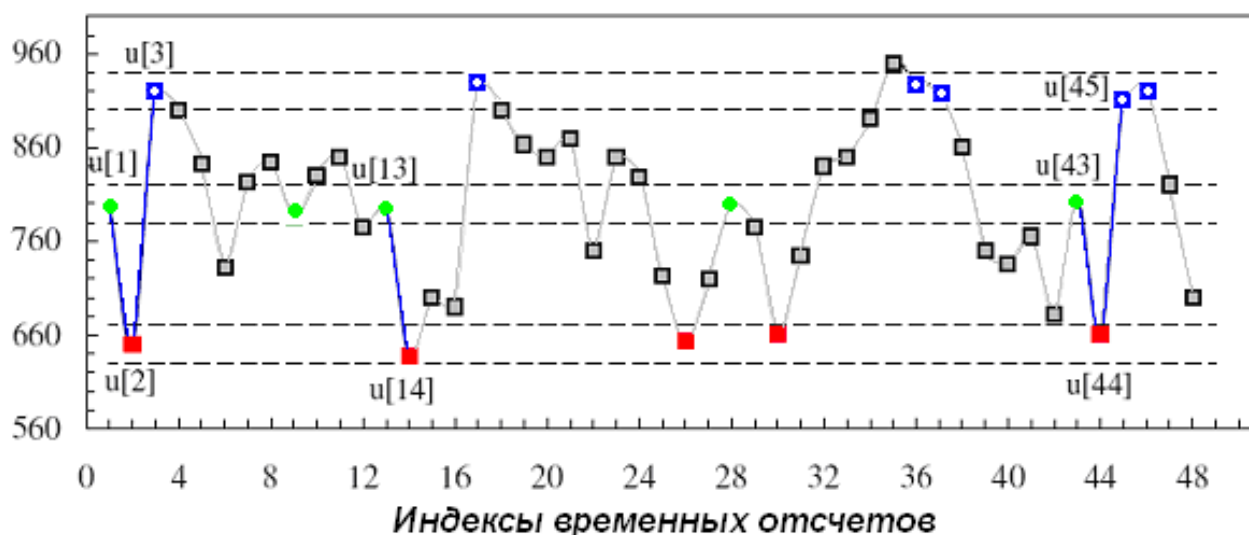


Рис.1. Демонстрация процедуры вычисления $SamEn$ для временного ряда состоящего из отсчетов $u[1], u[2], \dots, u[N]$ при значении $m = 2$ и $r = 20$. Горизонтальный пунктир представляет штрафную окрестность около значений

$$u[1], u[2] \text{ и } u[3], \text{ т.е. } u[1] \neq r, u[2] \neq r \text{ и } u[3] \neq r.$$

Рассмотрим в качестве шаблонов двухкомпонентную – 'зеленый-красный' $\{u[1], u[2]\}$ и трехкомпонентную – "зеленый-красный-синий" $\{u[1], u[2], u[3]\}$ подпоследовательности. Среди двухкомпонентных подпоследовательностей близких к шаблону $\{u[1], u[2]\}$ следует выделить два 'зелено-красных' сегментов $\{u[13], u[14]\}$ и $\{u[43], u[44]\}$, а из трехкомпонентных близких к шаблону $\{u[1], u[2], u[3]\}$ только один – $\{u[43], u[44], u[45]\}$. Таким образом, число подпоследовательностей близких к 2-х компонентному шаблону составило 3, а к 3-х компонентному – 1. Такие же вычисления повторяются для следующих 2-х и 3-х компонентных подпоследовательностей выбранных в качестве шаблонных – $(u[2], u[3])$ и $(u[2], u[3], u[4])$ соответственно и т.д. Аналогично определяются близкие к этим шаблонам подпоследовательности, число которых суммируется с ранее полученными. Эту процедуру повторяют так, чтобы выполнить сравнения для всех 2-х и 3-х компонентных подпоследовательностей выбираемых в качестве шаблонов.

В конечном итоге вычисляется отношение всех близких 3-х компонентных субпоследовательностей к общему числу 2-х компонентных. $SamEn$ есть отрицательный натуральный логарифм этого отношения, и характеризует вероятность того, что близкие субпоследовательности из первых 2-х компонент будут оставаться близкими после добавления очередной 3-й компоненты.

Как и энтропия Колмогорова-Синая оценки энтропии, предложенные S.M. Pincus ($ApEn$ и $SamEn$) функционально зависят от одного шага дифференцирования, т.е. отражают меру неопределенности нового очередного отсчета, который мы прогнозируем по предшествующей истории процесса. Иначе говоря, это вид энтропии описывает меру потери информации на каждом последующем шаге относительно предыдущего. По этой причине такие параметры не могут быть применимы к анализу явлений, имеющих в своей структуре масштаб, отличающийся от единицы.

Для преодоления этих трудностей был предложен прием, составляющий суть масштабного анализа энтропии (Multiscale Entropy Analysis – MSE) [6, 7], где в качестве меры энтропии на разных масштабах декомпозиции исходного временного ряда кардиоинтервалов использовался параметр выборочной энтропии ($SamEn$). Метод MSE включал две последовательные выполняемые процедуры: 1) процесс "грубого дробления" ("грануляции") исходного временного ряда – усреднения данных на непересекающихся сегментах, размер которых (окно усреднения) увеличивался на единицу при переходе на следующий по крупности масштаб; 2) вычисление на каждом из масштабов показателя $SamEn$ с построением соответствующего графика.

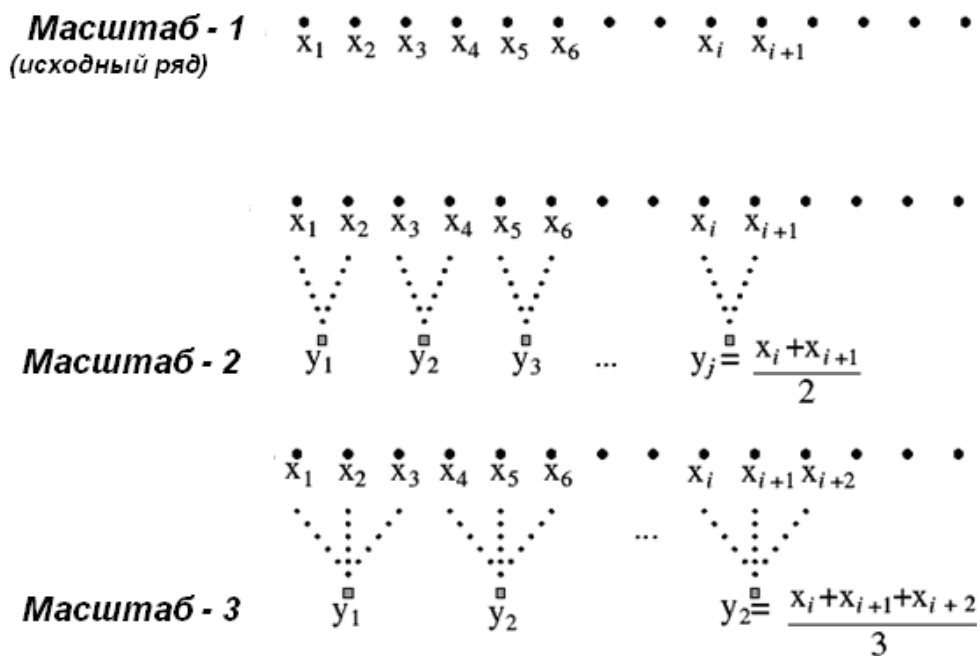


Рис.2. Схематическая иллюстрация процесса грубого дробления ("грануляции") исходного временного ряда для масштабов 2 и 3.

Процесс "грубого дробления" ("грануляции") заключался в усреднении последовательных отсчетов ряда в пределах не перекрывающихся окон, размер которых – τ увеличивается при переходе от масштаба к масштабу (рис.2). Каждый элемент "гранулированного" временного ряда $y_j^{(\tau)}$ определялся в соответствии с выражением:

$$y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \cdot \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i, \quad 1 \leq j \leq N/\tau,$$

где τ характеризует масштабный фактор. Длина каждого "гранулированного" ряда зависит от размера окна и равна N/τ . Для масштаба равного 1 "гранулированный" ряд просто тождественен оригинальной последовательности.

Для каждого из полученных "гранулированных" временных рядов вычислялась $SamEn$, а полученные значения затем графически отображались как функция масштаба.

Результаты

Результаты MSE-анализа кардиоритмограмм здоровых плодов контрольной группы в сравнении с динамикой $SamEn$ для некоррелированного белого шума демонстрирует рис.3. Как можно видеть, на масштабе 1 наиболее высокое значение $SamEn$ было получено для белого шума, чем для сердечного ритма, представляющего собой коррелированный 1/f-шум (1,93 и $0,58 \pm 0,18$ соответственно).

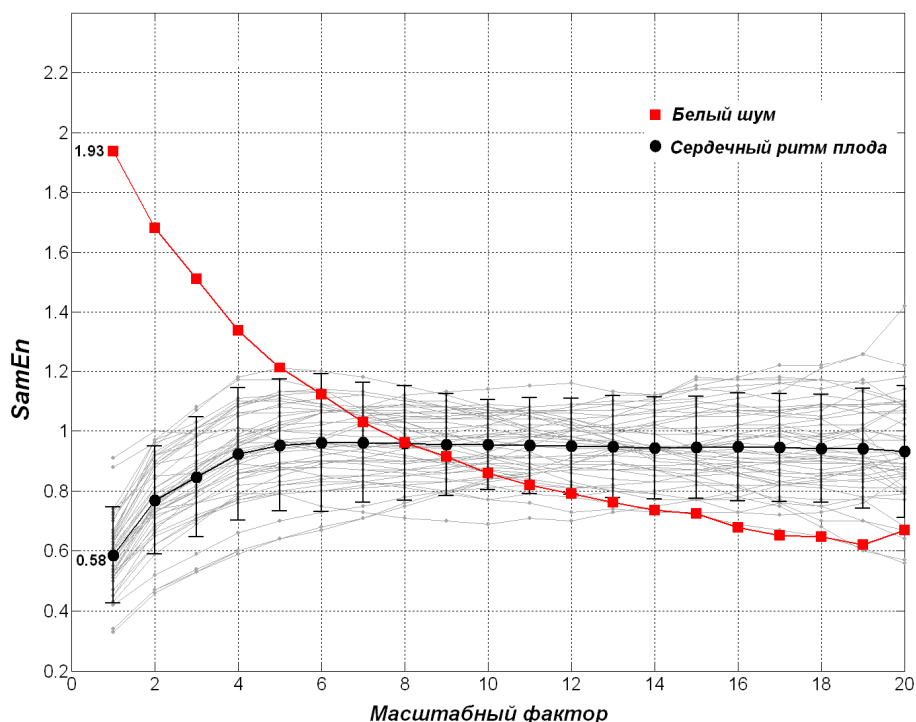


Рис.3. Результаты MSE-анализа в виде динамики средних значений $SamEn$ для сердечного ритма здоровых плодов контрольной группы (круглые маркеры) и некоррелированного белого шума (квадратные маркеры) с указанием погрешности в виде одного стандартного отклонения. Тонкими линиями показаны индивидуальные зависимости $SamEn$ от масштабного фактора для каждого наблюдения в контрольной группе.

Если значения энтропии для серии "гранулированных" рядов, получаемых из исходных временных рядов сердечного ритма плода после небольшого роста (до 6-го масштаба) далее почти не изменялись, то значения

энтропии для "гранулированных" вариантов белого шума монотонно снижались, причем на масштабах больше 8 становились меньше соответствующих значений для сердечного ритма. В отличие от заключения о величине энтропии при одномасштабном анализе результат поведения энтропии при MSE-анализе полностью согласуется с тем фактом, что сердечный ритм плода в норме сохраняет корреляционные свойства на многих масштабах и поэтому имеет более высокую внутреннюю сложность, чем белый шум.

Таким образом, в контроле, в процессе последовательного укрупнения масштаба энтропия возрастала, а затем на больших масштабах стабилизировалась, колеблясь на уровне значений $SamEn \approx 1$. Используя эту выборку здоровых плодов в качестве обучающей, мы определили и обозначили диапазон физиологических значений энтропии для разных масштабов. Верхняя и нижняя границы этого диапазона определяли как отклонения от среднего на величину одного стандартного отклонения ($\pm SD$). Индивидуальные кривые энтропии "изгибающиеся" подобно изображенным на рис.3, которые попадали в пределы обозначенного "физиологического диапазона" в одно стандартное отклонение считались принадлежащими временным рядам с физиологической вариабельностью сердечного ритма.

При прогностически благоприятном исходе внутриутробной гипоксии плода (1-я подгруппа основной группы) значение $SamEn$ на масштабе один (т.е. для исходного временного ряда сердечного ритма) было достоверно выше относительно контроля – $0,897 \pm 0,22$ против $0,58 \pm 0,18$ соответственно (рис.4). При увеличении масштабного фактора динамика значений $SamEn$ стабилизировалась примерно на одних и тех же значениях, причем если в контрольной группе значения $SamEn$ колебались на уровне ~ 1 , то в 1-й подгруппе на достоверно более высоком уровне $\sim 1,55$. Таким образом, в данных наблюдениях (контроль и 1-я подгруппа основной группы) в целом сохранялась однотипная динамика величины $SamEn$ – характерное на-

сыщение после небольшого роста, но отмечалась достоверное количественное различие на каждом значении масштабного фактора.

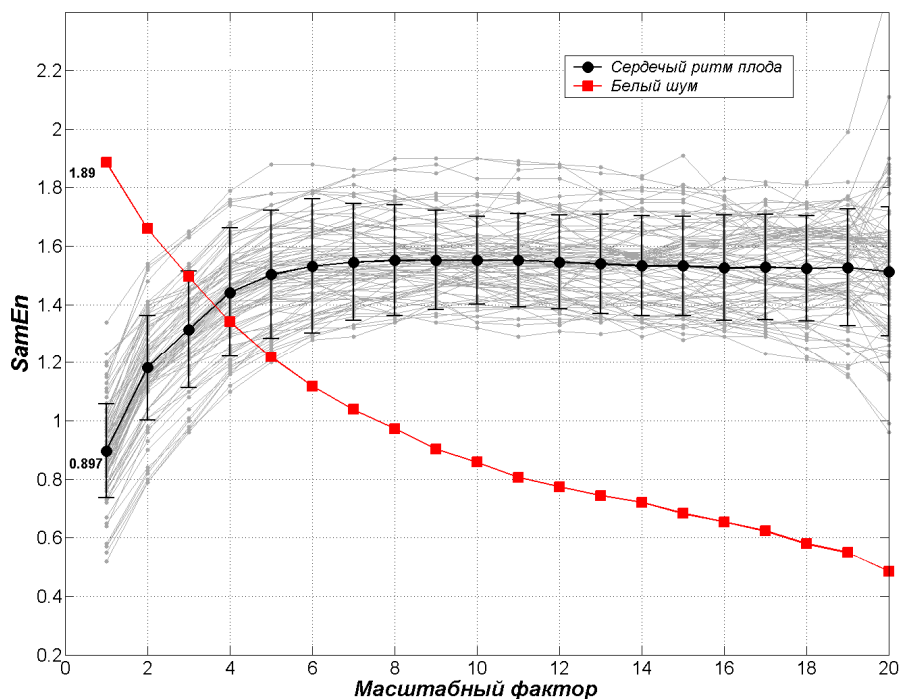


Рис.4. Результаты MSE-анализа сердечного ритма в 1-й подгруппе (круглые маркеры) – и некоррелированного белого шума (квадратные маркеры) с указанием погрешности в виде одного стандартного отклонения. Тонкими линиями показаны индивидуальные зависимости $SamEn$ от масштабного фактора для каждого наблюдения.

Принципиально другими были результаты MSA-анализа во 2-й и 3-й подгруппах основной группы (рис.5). Общим для этих групп было то, что при масштабном факторе равном 1 величина $SamEn$ принимала максимально высокие значения ($1,09 \pm 0,18$ и $1,35 \pm 0,18$ соответственно) но далее, с ростом масштаба, поведение энтропии отличалось противоположным образом.

Во 2-й подгруппе на мелких масштабах (до 5-го) энтропия резко снижалась (с 1,09 до 0,6), а затем постепенно монотонно увеличивалась (с 0,6 до 0,8), однако находясь при этом на всем протяжении ниже соответствующих значений энтропии у здоровых плодов.

В 3-й подгруппе исходно высокое значение энтропии ($1,35 \pm 0,17$) прогрессивно снижалось, причем начиная с 4-го масштаба динамика снижения уже была неотличима от соответствующего поведения энтропии для белого шума. Этот результат позволял предполагать, что в основе рассмотренных временных рядов сердечного ритма плодов 3-й подгруппы лежит случайная структура. Следует отметить, что на масштабе 1 имело место самое плохое разделение между подгруппами основной группы, а именно этот масштаб используется при традиционном анализе значений энтропии.

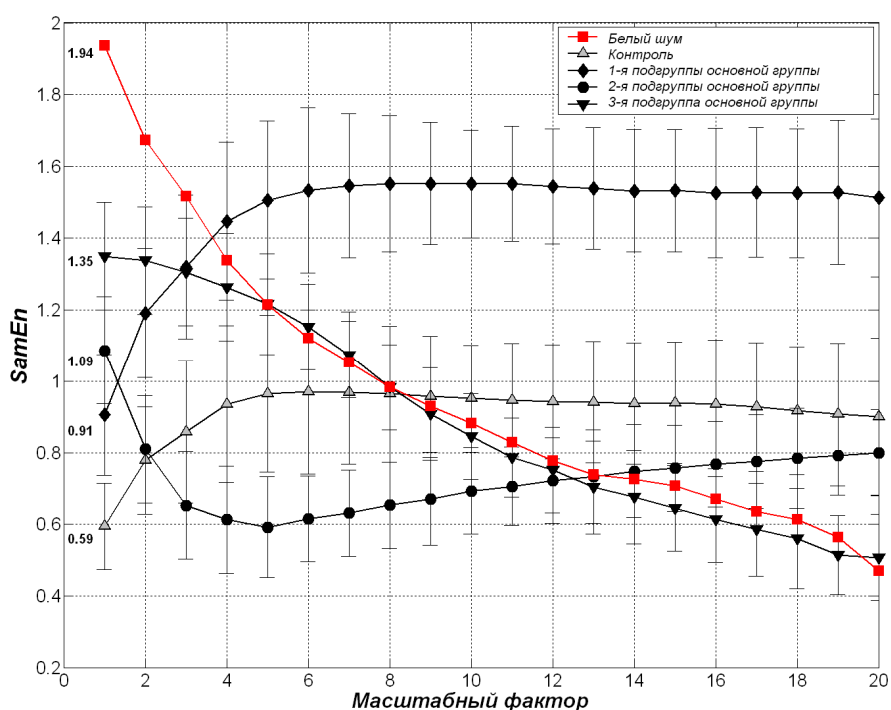


Рис.5. Результаты MSE-анализа в контроле и основной группе в виде динамики средних значений SamEn для сердечного ритма плода с различным прогнозом исхода беременности и некоррелированного белого шума (квадратные маркеры) с указанием погрешности в виде одного стандартного отклонения.

Обсуждение

Основой для применения MSA-анализа является тот факт, что сложные физиологические системы управления обычно демонстрируют поведение не имеющее тривиальное описание в виде крайних вариантов дина-

мики по типу строго регулярного процесса, либо по типу полной случайности. Напротив, в понятие физиологической сложности процесса вкладывается смысл такой его динамической организации, при котором имеет место пространственная и временная мультимасштабность, т.е. фрактальность. Данные свойства сложных процессов игнорируются при обычных способах вычисления энтропии, что делает MSA-анализа энтропии адекватным методом для изучения физиологически сложных, фрактальных процессов.

Полученные результаты MSE анализа согласуются с концепцией, о том, что наибольшая сложность сердечного ритма характерна для здоровых плодов и плодов с относительно благоприятным прогнозом жизнеспособности (1-я подгруппа). Результат MSE анализа сердечного ритма здоровых плодов показал рост энтропии на мелких масштабах с дальнейшей её стабилизацией на постоянном уровне по мере укрупнения масштаба.

Для всех рассмотренных случаев патологической динамики сердечного ритма плода значения энтропии выходили за границы физиологического диапазона как в сторону больших, так и меньших значений, однако на 1-ом масштабе они достоверно превышали соответствующую величину в контрольной группе. Причем, в динамике патологического поведения энтропии по мере роста масштабного фактора имела место одна из следующих трех ситуаций: а) исходно высокая энтропия на мелких масштабах монотонно увеличивалась, выходя по мере роста масштаба на стабильный и постоянный уровень достоверно превышающий физиологический (в 1-й подгруппе); б) исходно высокая энтропия на мелких масштабах несколько снижалась, а затем монотонно увеличивалась, но находясь на всем протяжении ниже нижней границы физиологического диапазона (во 2-й подгруппе); в) максимально высокая энтропия на мелких масштабах прогрессивно снижалась подобно поведению свойственному белому шуму (в 3-й подгруппе).

При анализе рис.5 можно заключить, что наибольшая степень различий в значениях энтропии между подгруппами и контролем отмечается при масштабе крупности равном 5. На более крупных масштабах значение энтропии сердечного ритма у здоровых плодов была существенно выше чем у плодов 2-й и 3-й подгруппы. Кроме того, как видно из полученных данных, дискриминация подгрупп и контроля по величине энтропии на экстремальных масштабах становится крайне затруднительной, несмотря на то, что их сердечные ритмы сильно отличались по структуре своей вариабельности.

Таким образом, полученные данные показали, что физиологическая сложность динамической организации сердечного ритма плода фундаментально связана с "мощностью" его адаптационных возможностей и является следствием мультимасштабной организации нормально функционирующих регуляторных систем. Напротив, в состоянии внутриутробного страдания деятельность регуляторно-адаптационных систем демонстрирует патологическую вариабельность сердечного ритма плода, который теряет свойство отдаленной корреляции. Последняя является неотъемлемым атрибутом структурной сложности или фрактальности, обеспечивающей информационное "наполнение" физиологических процессов.

Литература

1. Goldberger A.L., Peng C.K., Lipsitz L.A. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiol Aging* 2002;23:23.26.
2. Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Hausdorff J.M., Ivanov P.Ch., Peng C.-K. and Stanley H.E. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *PNAS*. 2002, V.99, Suppl. 1, 2466-2472.
3. Lake D.E., Richman J.S., Griffin M.P. et al. Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002. V. 283. № 3. P. 789-797.
4. Pincus S.M. Assessing serial irregularity and its implications for health. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 954:245.267, and references therein.
5. Richman J.S., Moorman J.R. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 278(6):H2039-H2049,2000.

6. Nikulin V.V., Brismar T. Comment on “Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series”. *Phys Rev Lett* 2004;92(8):089803.
7. Costa M., Goldberger A.L., Peng C.-K. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys Rev E* 2005;71:021906.
8. Pincus S.M. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos* 5: 110-117, 1995.
9. Pincus S.M. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2297-2301.