

УДК 616. 12-073. 97

НЕЛИНЕЙНЫЕ СВОЙСТВА СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЛОДА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПРЕНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ

Гудков Георгий Владимирович  
к.м.н., доцент

Кубанский медицинский институт,  
Краевой Перинатальный центр  
г.Краснодар, Россия

Определение энтропии  $ApEn$  совместно в сравнительном тесте с различными суррогатными динамическими моделями позволяет эффективно выявлять нелинейную природу сердечного ритма плода, которая может служить информативной характеристикой жизнеспособности плода.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма плода, суррогатные динамические модели

UDC 616. 12-073. 97

NONLINEAR PROPERTIES OF THE FETUS HEART RATE VARIABILITY IN FORECASTING PRENATAL OUTCOME

Gudkov Georgiy Vladimirovich  
k.m.n., docent

*Kuban Medical Institute,  
Kraevoy Perinatalniy Centre  
Krasnodar, Russia*

Definition of entropy  $ApEn$  in common in the comparative test with various surrogate dynamic models allows to reveal effectively nonlinear nature heart rate variability of a fetus which can serve as the informative characteristic of viability of a fetus.

Keywords: fetus heart rate variability, surrogate dynamic models

## НЕЛИНЕЙНЫЕ СВОЙСТВА СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЛОДА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПРЕНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ

Г.В. Гудков

*Кубанский медицинский институт, Краевой Перинатальный центр  
г.Краснодар, Россия*

### Введение

Несмотря на то, что анализ variability сердечного ритма (ВСР) уже в течении более 20 лет с успехом применяется в клинической практике для оценки функционального состояния плода некоторые механизмы флуктуации фетального ритма остаются до конца не раскрытыми [1, 3]. Традиционные методы линейного статистического анализа, в том числе и спектральный анализ не позволяют описать всей сложности функционирования регуляторных механизмов управляющих сердечным ритмом [2, 4, 6].

В последние годы применение методов нелинейной динамики позволило выявить закономерности ВСР, позволяющие в клинической практике дифференцировать различия в динамике сердечного ритма, которую ранее отличить было невозможно [9]. В частности, для геометрического анализа аттрактора в фазовом пространстве были разработаны такие математически сложные методы, как вычисление корреляционной размерности, показателей Ляпунова и пр. Однако, практическая применимость этих методов может быть ограничена рядом причин: сложностью алгоритмов вычисления; чувствительностью к шумам; требованием большого числа данных в анализируемой выборке [4].

С целью преодоления этих трудностей S.M. Pincus [8] предложил практически более удобные критерии оценки информационной сложности (нерегулярности, непредсказуемости) физиологических сигналов, в част-

ности, аппроксимированную энтропию ( $ApEn$ ). Этот статистический параметр имеет несколько свойств, которые определяют его ценность при анализе физиологических временных рядов [8]: слабая подверженность влиянию шумов и случайным артефактам; возможность анализа на относительно коротких выборках.

В силу ряда теоретических особенностей  $ApEn$  недостаточно пригоден для выявления различий между стохастическим и нелинейным процессом, однако он оптимально подходит для оценки степени нерегулярности и непредсказуемости в организации данных: временной ряд с низкой  $ApEn$  имеет мало случайностей и является более предсказуемым по сравнению с рядом, для которого получено более высокое значение  $ApEn$ . Эффективные диагностические возможности данного показателя были отмечены особенно в тех случаях, когда традиционная описательная статистика не позволяла выявить различий в анализируемых рядах междурядных интервалов [4, 5, 8].

Как стохастический, так и нелинейный процесс может повлиять на степень регулярности временного ряда, а тем самым и на величину  $ApEn$ , поэтому выявить природу вариабельности - нелинейную или стохастическую - во временной динамике сердечного ритма при помощи только этого показателя не представляется возможным. Однако, для выявления нелинейности эффективно можно использовать определение  $ApEn$  в сочетании с методом суррогатных последовательностей [11], которые представляют собой динамические модели, некоторые статистические свойства которых идентичны реальному временному ряду кардиоинтервалов.

**Целью исследования** являлось изучение нелинейностей во временном ряде кардиоинтервалов сердечного ритма плода для прогнозирования перинатального риска.

## Материалы

С целью разработки методов диагностики функционального состояния плода по результатам новых методов компьютерного анализа антенатальных кардиоритмограмм, а также для проверки эффективности их использования всего было обследовано 520 беременных в сроках гестации 30-33 недели, 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. На момент рождения состояние доношенного плода ( $39,8 \pm 1,03$  недель) расценивалось как нормоксическое, с не менее 8/10 баллов по шкале Апгар и массой тела  $3242,5 \pm 96,2$  г., а также отмечалось благоприятное течение раннего неонатального периода.

Беременные основной группы поступали на госпитализацию в отделение патологии беременности в сроках гестации 30-32 недель. Возраст беременных варьировал в пределах 19-34 лет. У всего этого контингента беременных 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 его адаптационных резервов по типу критического или угрожающего 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 критического либо угрожающего, 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 нарушения состояния плода были связаны 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. Среди других осложнений следует отметить ранний токсикоз (20,0%), угроза прерывания беременности (19,5%), АВО или Rh сенсibilизация (11,5%), анемия беременных (12,3%), урогенитальная инфекция (6,8%), пиелонефрит (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. Они встречались 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%) новорожденного 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  $2486 \pm 719$  г.

Регистрация сердечного ритма плода осуществлялась при помощи фетального кардиомонитора "Сорометрикс-120" в положении беременной лежа на спине (или на боку) трансабдоминально с использованием ультразвуковой датчик 1,15 МГц с максимальной продолжительностью записи от 40 до 60 минут. Фетальный ритм сердца в виде временного ряда междударных интервалов обрабатывался на персональном компьютере с использованием программного пакета "Matlab 6.0" и "Staistica 6.0". Для выявления и устра-

нения артефактов вычислялось среднее ( $M$ ) из 10 последовательных RR-интервалов ( $\sim 4$  с). Отбраковывались междударные интервалы величиной более 1,5  $M$  и менее 0,5  $M$ , вместо которых подставлялось среднее значение  $M$ . Анализу подвергались только те записи, в которых количество артефактов было менее 5%.

Подробности алгоритма вычисления аппроксимированной энтропии ( $ApEn$ ) приводятся в работе [8]. Входными аргументами для вычисления  $ApEn$  являются - исходный временной ряд RR-интервалов с удаленным линейным трендом, а также два параметра  $m$  - размерность вложения (обычно полагают  $m = 2$ ) и  $r$  - "фильтрующий фактор", который является пороговым критерием позволяющим рассматривать два произвольных вектора в фазовом пространстве одинаковыми ( $r$  полагают равным 0,1-0,25 от величины стандартного отклонения ряда,  $\sigma$ ). Две произвольные точки  $m$ -мерного реконструированного аттрактора "опирающиеся" соответственно на векторы  $X_i$  и  $X_j$  считаются похожими, если расстояние между ними было менее чем  $r$ , т.е.

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

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

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

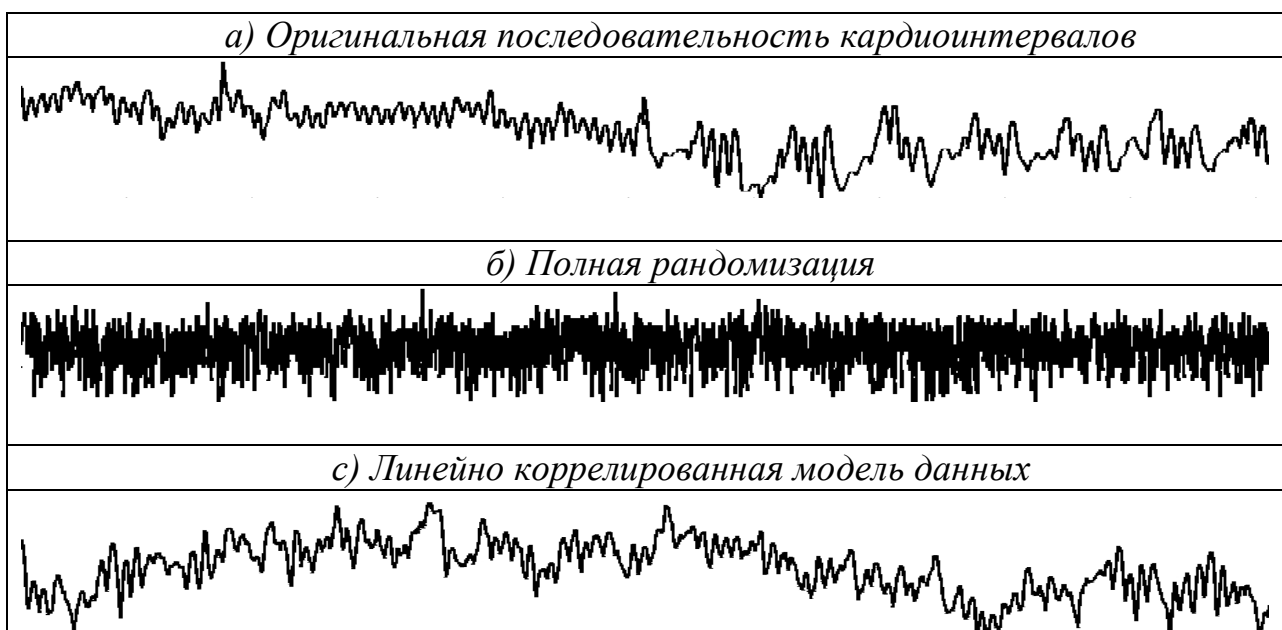
где  $n_{im}(r)$  - число векторов сходных с  $i$ -м вектором. Величина  $C_{im}(r)$  вычислялась для каждого  $i$ -го вектора. Далее определялось её среднее значение -  $C_m(r)$ , характеризующее долю похожих векторов в  $m$ -мерном фазовом пространстве. Аппроксимированная экспонента  $ApEn$  вычислялась как функция размерности  $m$  (в данном исследовании  $m = 2$ ) при заданной величине порогового критерия  $r$  ( $r = 0,25\sigma$ ) 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. Для  $m=2$ ,  $ApEn$  можно интерпретировать как различие вероятностей обнаружить сходные векторы в двух и трехмерных пространствах вложения.

Нулевая гипотеза о том, что оригинальный временной ряд кардиоинтервалов являлся результатом линейного стохастического процесса проверялась в тесте его сравнения с суррогатными рядами [11]. Использовались три динамические модели формирования суррогатных данных из оригинальной временной последовательности RR-интервалов.

Самой простой динамической моделью являлось формирование суррогатных данных по типу некоррелированного белого шума (полная рандомизация исходных данных за счет их случайной перестановки), имеющих одинаковые с оригинальным рядом среднее значение и дисперсию, но без сохранения в полученной суррогатной последовательности исходной автокорреляционной функции или, что эквивалентно, спектральной плотности. При сравнении с таким суррогатным рядом нулевая гипотеза утверждает, что оригинальный временной ряд кардиоинтервалов является некоррелированным белым шумом.





*д) Линейно коррелированная модель с учетом нестационарности*



Рисунок 1 - Оригинальная последовательность кардиоинтервалов (*a*), суррогатная последовательность, полученная за счет полной рандомизации исходных данных (*б*), линейно коррелированная модель данных (*с*), предыдущий вариант с учетом нестационарности (*д*).

Для формирования второго суррогатного ряда (линейно коррелированного) имеющего помимо идентичных с оригинальным рядом средним значением и дисперсией также и автокорреляционную функцию. Данный ряд формировался за счет рандомизации фазового спектра. Для этого Фурье преобразование оригинальных данных домножалось на случайную фазу, а затем бралось обратное преобразование Фурье. Нулевая гипотеза при использовании такого суррогатного ряда утверждала, что анализируемый процесс является линейно коррелированным шумом.

Третий суррогатный ряд формировался при помощи методов позволяющих сохранить не только линейные корреляционные свойства оригинальных данных, но также и исходную гистограмму распределения значений кардиоинтервалов и некоторую их нестационарную структуру, а именно, скользящее среднее и скользящую дисперсию процесса [10].

В качестве примера на рис.1 представлены оригинальная последовательность кардиоинтервалов и полученные на ее основе суррогатные ряды, соответствующие трем рассматриваемым динамическим моделям. Как можно видеть, суррогатная последовательность, сформированная за счет полной рандомизации (рис.1б) внешне похожа на белый шум. Суррогатный ряд, полученный рандомизацией фазы с сохранением амплитудного спектра (рис.1с) не отражает особенности медленных флуктуаций исходного ритма. Суррогатная последовательность, сформированная с учетом нестационарности (рис.1д) сохраняет структуру медленных вариаций

уровня сигнала (скользящее среднее и дисперсию процесса), а ее одномерная плотность распределения и автокорреляционная функция максимально близки к соответствующим характеристикам оригинальной последовательности.

Для получения состоятельных оценок генерировалось 30 реализаций суррогатных данных с вычислением для каждого из них  $ApEn$ . Из массива полученных  $ApEn$  вычислялись среднее значение и дисперсия, которые сравнивались с величиной  $ApEn$  для оригинального временного ряда. Статистический параметрический критерий ( $T$ -статистика) вычислялся как абсолютная разность  $ApEn$  для оригинального ряда и среднего значения  $ApEn$  из 30 реализаций соответствующих суррогатных данных отнесенная к стандартному отклонению последних:

$$T = \frac{ApEn - \langle ApEn \rangle}{\sigma(ApEn)}.$$

При  $T > 10,0$  справедливость нулевой гипотезы отвергалась с уровнем значимости 0,05.

Анализ данных проводился в несколько этапов. Вначале, определялось степень отличия оригинального ряда от его полностью рандомизированной суррогатной копии (1-й суррогатный ряд), затем в тесте сравнения с линейно-коррелированным суррогатным рядом проверялась гипотеза о том, что оригинальный ряд объясняется линейной динамической моделью. В конце, оценивалась степень приближения к оригинальной последовательности динамической модели учитывающей помимо корреляционных свойств также и нестационарную структуру оригинального ряда. В последнем случае, наличие значимого различия свидетельствовало о том, что в организации оригинальной последовательности кардиоинтервалов присутствует нелинейность, которую нельзя объяснить не только линейными динамическими моделями, но и даже моделью учитывающей некоторые варианты нестационарности (нестационарность среднего значения и дис-

персии процесса).

## Результаты

Использование метода суррогатных данных в сочетании с определением аппроксимированной энтропии позволило отчетливо показать различия структурной сложности у последовательностей междударных интервалов в различных клинических группах. В состоянии активности у плодов контрольной группы сложность ВСР характеризовалась минимальными значениями  $ApEn$  -  $0,52 \pm 0,061$  (рис.2); в 1-й подгруппе основной группы  $ApEn$  недостоверно возрастала до  $0,66 \pm 0,12$ , а во 2 и 3-й подгруппах она возрастала достоверно относительно контроля -  $0,81 \pm 0,065$  и  $1,12 \pm 0,065$  ( $p < 0,01$ ) соответственно.

Несмотря на то, что значение  $ApEn$  само по себе ничего не говорило о характере нелинейности анализируемого сердечного ритма применение метода суррогатных данных с использованием различных динамических моделей позволило эффективно ее оценить. Во всех обследованных группах в порядке возрастания величины  $ApEn$  оригинальные и суррогатные последовательности RR-интервалов располагались следующим образом: оригинальная последовательность → линейно-коррелированный суррогатный ряд учитывающий нестационарность (3-й суррогатный ряд) → линейно-коррелированный суррогатный ряд (2-й суррогатный ряд) → суррогатный ряд по типу белого шума (1-й суррогатный ряд).

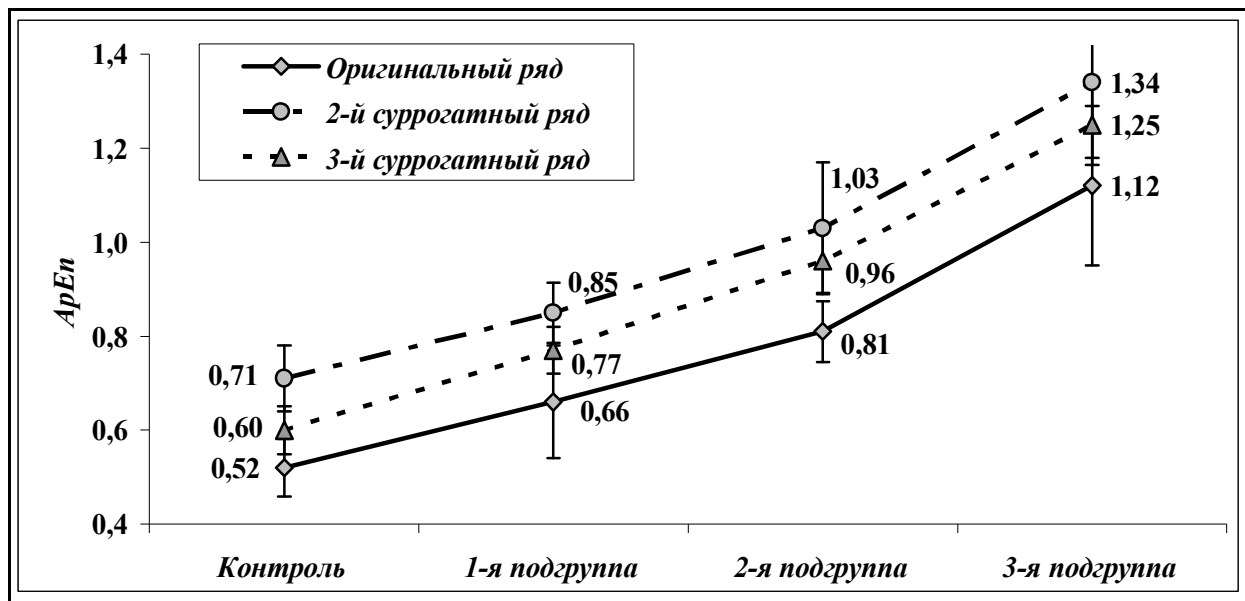


Рисунок 2 - Значения  $ApEn$  для оригинальных и суррогатных временных рядов кардиоинтервалов по клиническим группам.

Как и ожидалось наиболее высокие значения  $T$  были получены при сравнении оригинального ряда с некоррелированным белым шумом (1-й суррогатный ряд), причем если в контроле, 1-й и 2-й подгруппах различие было особенно выражено (средние значения  $T$  превышали 70), то в 3-й подгруппе оно существенно снижалось -  $56,6 \pm 6,1$ . При учете линейной корреляции различия между оригинальным рядом и его суррогатным аналогом (сравнение со 2-м суррогатным рядом) существенно снижалось, однако в подгруппах отмечался монотонный рост значения  $T$  с  $11,3 \pm 3,12$  в контроле до  $34,0 \pm 4,22$  в 3-й подгруппе. Остаточная нелинейность в оригинальных данных после применения нестационарной модели (3-й суррогатный ряд) была минимальной в контроле -  $9,6 \pm 2,23$  и возрастала в подгруппах с  $14,2 \pm 3,62$  до  $29,0 \pm 3,5$  соответственно.

Наиболее низкие значения  $T$  полученные в контроле и 1-й подгруппе свидетельствовали о том, что структурная сложность оригинальной последовательности RR-интервалов была обусловлена почти исключительно нестационарностью процесса. Высокие значения статистического критерия во 2-й и 3-й подгруппах указывали на присутствии в структуре оригиналь-

ного временного ряда кардиоинтервалов остаточной нелинейности, которую нельзя было объяснить при помощи ни одна из применяемых динамических моделей.

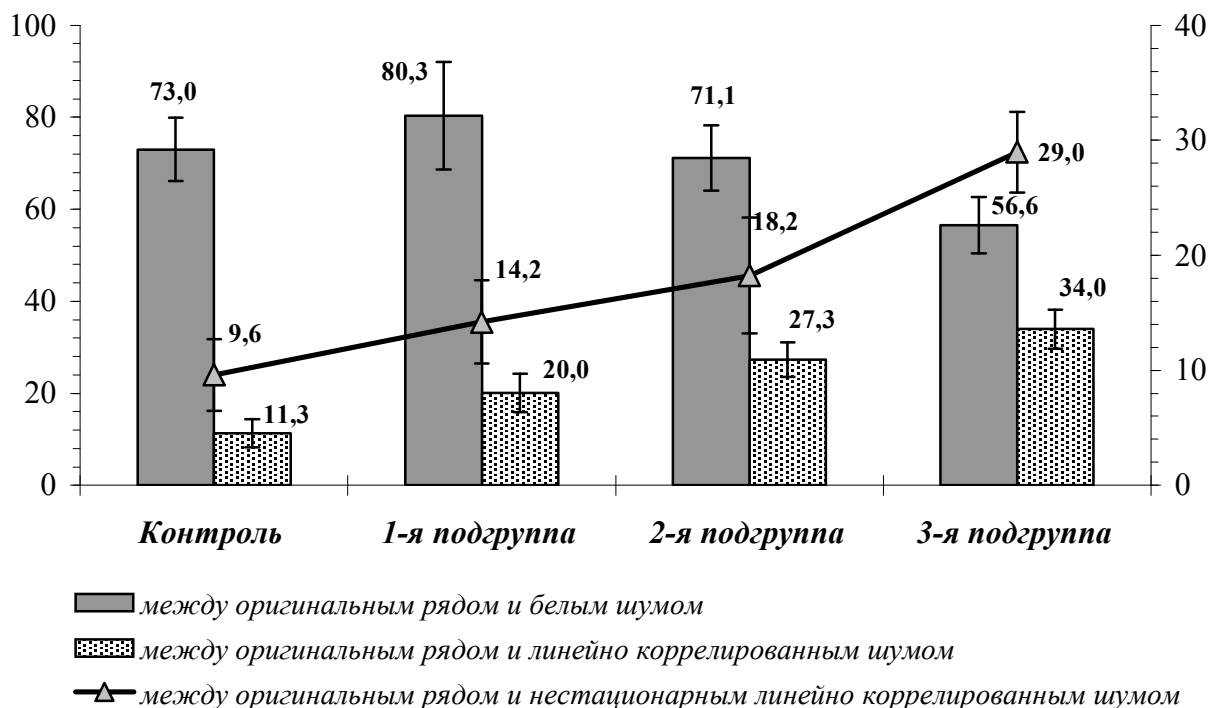


Рисунок 3 - Т-статистика различий между оригинальным временным рядом кардиоинтервалов и соответствующими аналогами суррогатных последовательностей в клинических группах.

Таким образом, в структуре 3-го суррогатного ряда наиболее полно была представлена структурная сложность оригинальных данных, однако высокие значения  $T$  во 2-й и 3-й подгруппах указывали на усиление нелинейности сердечного ритма плода при его выраженном внутриутробном страдании, которую нельзя объяснить одной только нестационарностью ритма. В последнем случае можно было утверждать, что линейная корреляция не имела принципиально большого значения в создании структурной сложности вариабельности междарных интервалов; она определялась

другими факторами, в числе которых наиболее вероятным являлся детерминированный хаос.

Для объяснения вклада в полную дисперсию  $ApEn$  различных динамических процессов, описываемых тремя видами суррогатных последовательностей проводился также корреляционный анализ. В клинических группах корреляция выполнялась между совокупностью индивидуальных значений  $ApEn$  оригинальных временных рядов кардиоинтервалов с соответствующими значениями  $ApEn$  каждой из трех динамических моделей. Пример регрессионной зависимости аппроксимированной энтропии ( $ApEn$ ) оригинальных данных из контрольной группы и соответствующих им значениям для 2-го суррогатного ряда  $ApEn(2)$  представлен на рис.4.

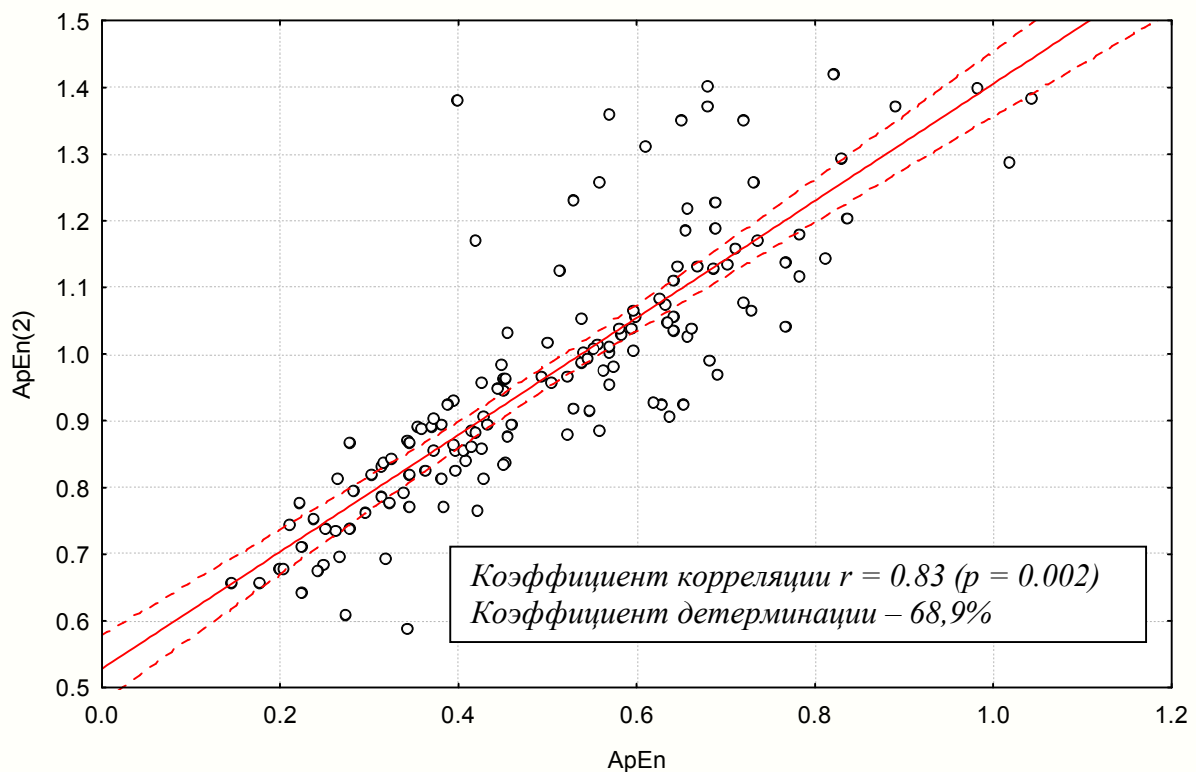


Рисунок 4 - Пример регрессионной зависимости аппроксимированной энтропии для оригинальных данных из контрольной группы -  $ApEn(0)$  и соответствующих им значениям для 2-го суррогатного ряда -  $ApEn(2)$ .

В контрольной группе некоррелированный белый шум (1-й суррогатный ряд) объяснял 8,6% полной вариабельности индивидуальных значений

*ApEn*; линейно коррелированный шум и его нестационарный вариант (2 и 3-й суррогатные ряды) объясняли 57,7% и 80,4% всей дисперсии соответственно.

В подгруппах основной группы доля общей дисперсии *ApEn* объясненной при помощи динамической модели белого шума возрастала с 7,6% до 24,4%. Наоборот, вклад моделей линейно коррелированного шума прогрессивно снижался - с 65,8% до 30,8% для стационарного случая (2-й суррогатный ряд) и с 79,7% до 32,6% при учете нестационарности.

Таблица 1 - Коэффициенты корреляции и детерминации (в %) между значениями аппроксимированной энтропии (*ApEn*) оригинального временного ряда междарных интервалов и его суррогатных аналогов (2-й и 3-й), полученных в обследованных группах.

Сравниваемые значения <i>ApEn</i>		Контрольная группа	Подгруппы основной группы		
			1-я	2-я	3-я
ApEn исходного ряда и ApEn 1-го суррогатного ряда	коэффициент корреляции	0,293	0,264	0,358	0,473
	коэффициент детерминации	8,6%	7,6%	14,7%	24,4%
ApEn исходного ряда и ApEn 2-го суррогатного ряда	коэффициент корреляции	0,758	0,803	0,653	0,527
	коэффициент детерминации	57,7%	65,8%	46,6%	30,8%
ApEn исходного ряда и ApEn 3-го суррогатного ряда	коэффициент корреляции	0,897	0,885	0,695	0,537
	коэффициент детерминации	80,4%	79,7%	52,6%	32,6%

Однако, следует отметить, что относительный вклад трех моделей в общую дисперсию *ApEn* не был независимым, так как между моделями суррогатных последовательностей имелась значимая корреляционная связь:  $r > 0,6$  - между моделью белого шума и линейно коррелированного шума;  $r > 0,8$  - между моделью белого шума и линейно коррелированного шума учитывающего нестационарность;  $r > 0,7$  - между моделью линейно коррелированного шума и линейно коррелированного шума учитывающего нестационарность.

Таким образом, по мере прогрессирования внутриутробного страдания плода отмечалось достоверное увеличение аппроксимированной энтропии его сердечного ритма, что свидетельствовало об усложнении динамической организации структуры междударных интервалов. Однако, исследование с применением динамических моделей показало, что если в норме ВСР плода насыщена нелинейными переходными процессами, в основе которых лежала линейная корреляция и нестационарность, то при выраженной внутриутробной гипоксии плода роль последних существенно снижалась, но усиливалось влияние хаотической составляющей высокой размерности, производящей энтропию временного ряда междударных интервалов.

Для построения модели дискриминативной статистики в качестве независимых переменных были использованы значения аппроксимированной энтропии оригинального ряда  $ApEn(0)$  и величины  $T$  критериев, полученные при сравнении его с суррогатными последовательностями ( $T_1$ ,  $T_2$  и  $T_3$ ). Полученные две дискриминантные функции ( $F1$  и  $F2$ ) классифицировали всю совокупность наблюдений таким образом, что точки соответствующие контролю и 1-й подгруппе заметно пересекались в смежных областях, в то время как во 2-й и 3-й подгруппах подавляющее большинство наблюдений отчетливо группировалось в изолированные "облака" (рис.5).

По результатам дискриминативного анализа диагностическая точность определения аппроксимированной энтропии сердечного ритма плода и трех  $T$  критериев значительно превосходила точность классификации при применении рассмотренных ранее методов анализа ВСР плода. Полученный в ходе вычислений результат классификации по клиническим группам характеризовался в среднем чувствительность - 93%, специфичность - 97% и безошибочность - 96% (таб.2).



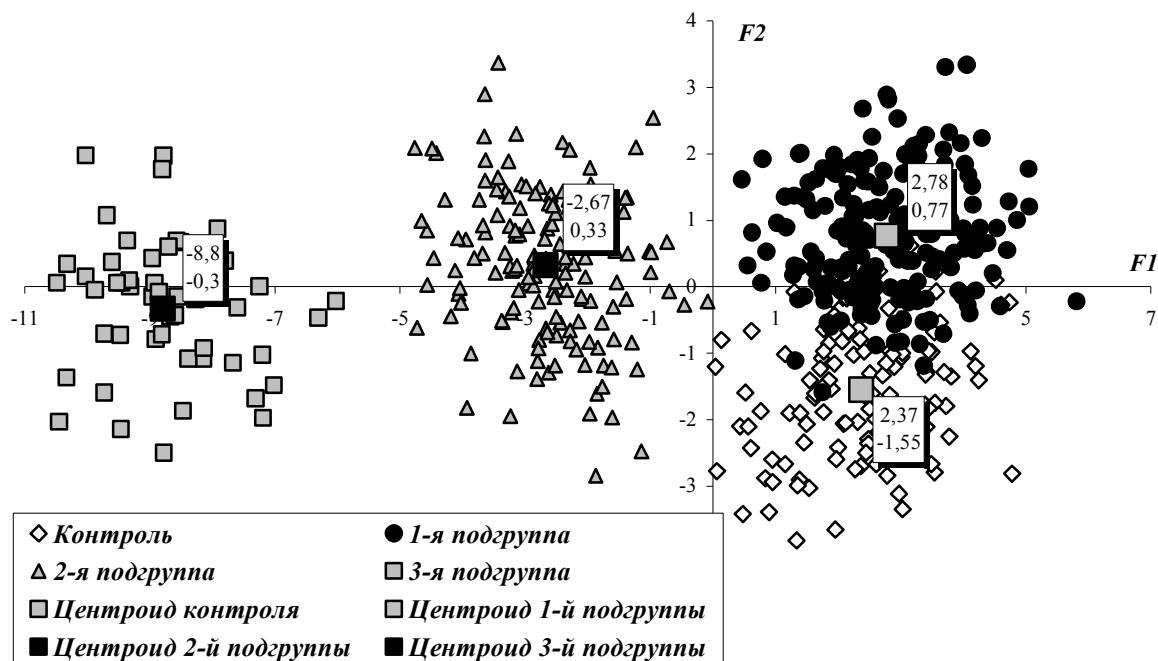


Рисунок 5 - Индивидуальные значения дискриминантных функций F1 и F2 в контроле и подгруппах основной группы, а также соответствующие им координаты центроидов.

Таблица 2 - Классификационная матрица результатов дискриминативного анализа и рассчитанные на ее основе показатели чувствительности, специфичности и пр.

Результаты классификации по решающим правилам	Группы объектов обучающих выборок				
	Контроль	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа	Всего
Отнесены к контролю	99	15	0	0	<b>114</b>
Отнесены к 1-й подгруппе	21	182	5	0	<b>208</b>
Отнесены ко 2-й подгруппе	0	3	145	0	<b>148</b>
Отнесены к 3-й подгруппе	0	0	0	50	<b>50</b>
<b>Всего</b>	<b>120</b>	<b>200</b>	<b>150</b>	<b>50</b>	<b>520</b>
Чувствительность	83%	91%	97%	100%	
Специфичность	96%	92%	99%	100%	
Ложноположительные	18%	9%	3%	0%	
Ложноотрицательные	4%	8%	1%	0%	
Безошибочность	93%	92%	98%	100%	

Анализ канонических коэффициентов при соответствующих переменных (0,53; 0,14; 0,46; 0,71 соответственно для  $ApEn$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ , и  $T_3$ ) показал,

что наибольшую информативность в дискриминации групп имели значения аппроксимированной энтропии и критерий  $T_3$ .

### Обсуждение

Описательная статистика моментов (среднее, дисперсия и пр.) производит усреднение переменных и поэтому в принципе не чувствительна к их порядку во временном ряде. Величина  $ApEn$  является динамической характеристикой внутреннего порядка во временном ряде кардиоинтервалов, поэтому имеет преимущества для выявления различий в его структуре. Чем выше значение  $ApEn$ , тем больше случайностей и непредсказуемости в анализируемом процессе, и наоборот, присутствие регулярности и предсказуемости характеризуется снижением величины  $ApEn$ . В настоящем исследовании было показано, что у плодов высокого перинатального риска (2 и 3-я подгруппы) значения  $ApEn$  достоверно возрастало, свидетельствуя об усложнении динамической организации междурядных интервалов и высокой вероятности развития ацидоза у новорожденного при рождении.

$ApEn$  непосредственно не может быть использована в качестве теста детерминированной или хаотической динамики во временном ряде междурядных интервалов. Однако, в сочетании с методом суррогатных данных вычисление  $ApEn$  позволяет сделать формальную проверку статистической значимости отвержения нулевой гипотезы при сравнении оригинального ритма с одной из его динамических моделей. В настоящем исследовании оригинальный временной ряд кардиоинтервалов плода сравнивался с тремя динамическими моделями ритма, реализованных в соответствующих суррогатных последовательностях: некоррелированного белого шума (общая рандомизация), линейно-коррелированного шума и линейно-коррелированного шума с учетом нестационарности. В каждом индивидуальном случае сравнение оригинального и суррогатного временных рядов заключалось в вычислении статистического  $T$ -критерия, который показы-

вал степень различия индивидуальной величиной  $ApEn$  оригинального ряда и средним значением  $ApEn$  ансамбля реализаций суррогатных данных.

Несмотря на то, что суррогатные последовательности имели иной порядок своей внутренней организации нежели оригинальный временной ряд междударных интервалов они характеризовались идентичными с последним статистическими свойствами, а в двух моделях, также и видом автокорреляционной функции. Было показано, что величина  $ApEn$  сильно зависела от вида динамической модели лежащей в основе организации временного ряда кардиоинтервалов.

Общая рандомизация оригинальной структуры временного ряда кардиоинтервалов реализованная в 1-ой динамической модели полностью уничтожала временную корреляцию данных и тем самым приводила к наибольшим значениям  $ApEn$ . Величина  $ApEn$  значительно снижалась если в суррогатном ряде сохранялась линейная корреляция оригинальных данных (линейно коррелированный суррогатный ряд). Тем не менее, в каждом из наблюдений оригинальный временной ряд кардиоинтервалов по-прежнему имел значимо более низкие значения  $ApEn$ , чем полученные для линейно коррелированной динамической модели. В подгруппах основной группы учет нестационарности данных также не играл ключевую роль поскольку её учет в соответствующем суррогатном ряде давал значения  $T$  превышающие 10, а это свидетельствовало в пользу других видов нелинейности в структуре ритма. Данный факт свидетельствовал о присутствии в сердечном ритмом некоторого нелинейного процесса, который поддерживает еще большую регулярность сердечного ритма нежели это могло бы наблюдаться в линейно-коррелированном процессе, даже при учете его нестационарности.

Именно наличие нелинейных искажений являлось возможным объяснением остающихся различий при сравнении оригинального ряда с линейно коррелированной моделью учитывающей нестационарность. Проведен-

ные исследования показали, что степень "остаточной" нелинейности сердечного ритма была минимальной у плодов контрольной группы и возрастала в подгруппах основной группы, характеризующих разную степень внутриутробного страдания плода.

Кроме того, нами было показано, что в контроле при нормоксическом состоянии плода только 8,6% всей вариабельности индивидуальных значений  $ApEn$  можно было объяснить некоррелированным шумом, а 57,7% и 80,4% соответственно линейно-коррелированным шумом без учета и с учетом нестационарности. При внутриутробном страдании плода доля общей дисперсии  $ApEn$  объясненной при помощи динамической модели учитывающей линейные корреляционные свойства и нестационарность оригинальных данных прогрессивно снижалась (с 79,7% до 32,6%), что также свидетельствовало о росте нелинейных искажений в структуре сердечного ритма. Особенно важными в результатах исследования являлось установление факта усложнения внутренней организации (снижение  $ApEn$ ) ВСП плода при его внутриутробном страдании за счет роста нелинейных искажений и перехода в хаотический режим высокой размерности.

Таким образом, определение величины  $ApEn$  имеет самостоятельное значение в диагностике и прогнозировании внутриутробного состояния плода, а её совместное использование в тесте сравнения с различными динамическими моделями сердечного ритма позволяет эффективно выявлять нелинейную природу ВСП плода, которая может служить дополнительной независимой характеристикой жизнеспособности плода. Эти результаты являются многообещающими при установлении связи между величиной  $ApEn$  фетального ритма сердца и развитием ацидоза у новорожденного при рождении, а также расширяют наше понимание динамики фетального кардиоритма, который в условиях гипоксии становится более непредсказуемым, утрачивает характерную корреляционную структуру.

## Литература

1. Абуладзе Г.В., Папиташвили А.М. Спектральные свойства variability частоты сердечного ритма плода. Норма и клиническое применение // Ультразвуковая и функциональная диагностика.-2003.-№2.-С.128-137.
2. Малинецкий Г.Г., Потапов А.Б. Современные проблемы нелинейной динамики. - М.: Эдиториал УРСС, 2000. - 336с.
3. Dawes G.S., Moulden M., and Redman C.W.G. Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstet Gynecol* 80: 673-678, 1992.
4. Groome L.J., Mooney D.M., Holland S.B. et al. Human fetuses have nonlinear cardiac dynamics // *J. Appl. Physiol.* 1999. V. 87. № 2. P. 530-537.
5. Kaplan D.T. and Glass, L. (1995) *Understanding in- Nonlinear Dynamics*. Springer-Verlag New York.
6. Karin J., Hirsch M., Akselrod S. An estimate of fetal autonomic state by spectral analysis of fetal heart rate fluctuations. *Pediatr. Res.* 34: 134-138, 1993.
7. Mancina G., Parati A., Zanchetti A. *Frontiers of Blood Pressure and error Heart Rate Analysis*. IOS Press, Amsterdam, 1997. Reprinted in these notes.
8. Pincus S.M. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2297-2301.
9. Schechtman V.L., Harper R.M., et al. Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Premature Infants with Feeding Bradycardia. *Pediatric Research* 47:659-662 (2000).
10. Schreiber T. Constrained randomization of time series data // *Phys. Rev. Lett.*, v.80, p.2105, 1998.
11. Theiler J., Eubank S, Longtin A, Galdrikian B and Farmer J.D., Testing for non-linearity in time series: the method of surrogate data // *Physica D*, v.58, pp. 77-94, 1992.